



MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES

Préparé au sein de l'Université de Caen Normandie

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Management du circuit des produits de santé expérimentaux dans les pharmacies hospitalières : état des lieux au niveau national et proposition d'outils standardisés

Présenté par
Elodie DELAVOÏPIÈRE

**Soutenu publiquement le 16 juillet 2020
devant le jury composé de**

M. le Professeur Michel BOULOUARD	Professeur des universités, Pharmacologie, INSERM U1075 COMETE, Université de Caen Normandie	Président du jury
M. le Docteur Antoine ALIX	Praticien hospitalier, docteur en pharmacie, CHU de Caen	Directeur de thèse
Mme le Docteur Céline BOUGLÉ	Praticien hospitalier, docteur en pharmacie, OMÉDIT Normandie	Examineur
Mme le Docteur Fabienne DIVANON	Praticien spécialiste, docteur en pharmacie, Centre François Baclesse	Examineur
M. le Professeur Michael JOUBERT	Professeur des universités, Praticien hospitalier, CHU de Caen, Université de Caen Normandie	Examineur
M. le Professeur François SICHEL	Professeur des universités, Toxicologie, UR ABTE EA4651, Université de Caen Normandie	Examineur

Mémoire dirigé par Antoine ALIX



LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie

ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N’DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d’Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

À **Monsieur le Professeur Michel BOULOUARD**, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, recevez mes sincères remerciements.

À **Monsieur le Docteur Antoine ALIX**, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, merci pour ta confiance, ta disponibilité, tes remarques constructives et tes encouragements. C'est toujours un plaisir de travailler avec toi.

À **Madame le Docteur Céline BOUGLÉ**, merci pour ton soutien dans ce projet et pour m'avoir encadrée lors de mon stage à l'OMÉDIT. J'ai beaucoup appris à tes côtés, merci pour ta bienveillance.

À **Madame le Docteur Fabienne DIVANON**, merci pour votre appui tout au long de ce travail, pour votre rigueur et vos précieux conseils. Merci également de m'avoir accueillie au sein de l'équipe du Centre François Baclesse.

À **Monsieur le Professeur Michael JOUBERT**, vous avez accepté de juger mon travail, recevez toute ma gratitude.

À **Monsieur le Professeur François SICHEL**, recevez toute ma reconnaissance pour avoir accepté d'être membre de ce jury.

Aux Docteurs Mikaël DAOUPHARS, Nathalie DONNADIEU et Lise BERNARD, merci pour votre implication dans la conception et la validation de notre enquête nationale.

Au Docteur Remy MORELLO, merci pour votre soutien méthodologique et vos analyses statistiques.

À tous les pharmaciens participants à notre enquête et à la relecture des outils élaborés, merci pour le temps consacré, pour votre contribution à ce travail et pour votre intérêt.

À toutes les équipes hospitalières et non hospitalières qui m'ont accueillie, formée et à tous ceux avec qui j'ai eu la chance de travailler durant ces années d'études, à mes co-stagiaires, co-internes... merci pour tout ce que vous m'avez apporté sur le plan professionnel et humain.

À mes amis qui se reconnaîtront, merci pour ces bons moments partagés et pour ceux à venir.

À Papi et Mamie, merci pour tous vos compliments, votre bienveillance, votre force et tous nos souvenirs précieux, inoubliables.

À Papa, Maman et Jessica, merci d'être toujours fidèles au poste, merci pour votre soutien sans faille, pour les rires et le bonheur que vous m'apportez au quotidien.

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	1
LISTE DES FIGURES	3
LISTE DES TABLEAUX	5
INTRODUCTION.....	7
PARTIE I : PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DANS LES ESSAIS CLINIQUES : REGLEMENTATION ET ASSURANCE QUALITE	9
I.1. GESTION PHARMACEUTIQUE DES ESSAIS CLINIQUES : DE LA REGLEMENTATION A LA PRATIQUE.....	10
I.1.1. Réglementation des essais cliniques : de Nuremberg au règlement européen.....	10
I.1.2. Instances et obligations réglementaires en France	16
I.1.3. Acteurs de la recherche clinique.....	18
I.1.4. Ressources du secteur « essais cliniques » de la pharmacie	21
I.1.4.1. Locaux.....	21
I.1.4.2. Equipement	22
I.1.4.3. Personnel.....	23
I.1.4.4. Formation.....	23
I.1.4.5. Systèmes d'information.....	24
I.1.5. Organisation générale des essais cliniques et rôle du pharmacien.....	25
I.1.5.1. Visite de sélection.....	25
I.1.5.2. Déclaration d'ouverture de l'étude	25
I.1.5.3. Signature de la convention hospitalière.....	26
I.1.5.4. Visite de mise en place	26
I.1.5.5. Visites de monitoring.....	27
I.1.5.6. Visite de clôture.....	28
I.1.5.7. Archivage.....	28
I.1.5.8. Audits et inspections	29
I.1.6. Circuit des produits de santé expérimentaux.....	29
I.1.6.1. Approvisionnement et réception.....	30
I.1.6.2. Stockage	31
I.1.6.3. Préparation et contrôle	31
I.1.6.4. Dispensation.....	31
I.1.6.5. Gestion des retours.....	33
I.1.6.6. Destruction des traitements.....	33
I.1.6.7. Traçabilité générale et comptabilité	34
I.1.6.8. Mise en aveugle, gestion et levée d'aveugle.....	34
I.1.7. Pharmacie clinique et essais cliniques	35

I.2. MANAGEMENT DE LA QUALITE DU CIRCUIT DES PRODUITS DE SANTE EXPERIMENTAUX EN ETABLISSEMENT DE SANTE	37
I.2.1. Assurance qualité et gestion des risques en pharmacie hospitalière.....	37
I.2.1.1. Emergence et définition du concept de qualité en santé.....	37
I.2.1.2. Evolution de la réglementation	38
I.2.1.3. Définition de la démarche qualité	40
I.2.1.4. Système documentaire	42
I.2.1.5. Gestion des risques.....	42
I.2.2. Particularités de l'assurance qualité appliquée aux essais cliniques	48
I.2.2.1. Outils et recommandations	49
I.2.2.2. Certification ISO 9001.....	52
I.2.2.3. Système documentaire	53
I.2.2.4. Rôle de l'informatisation	54
I.2.2.5. Gestion des risques.....	54
I.2.2.6. Mesure de la qualité et suivi d'indicateurs.....	55
I.3. SYNTHESE	57
PARTIE II : ENQUETE NATIONALE SUR LE MANAGEMENT DU CIRCUIT DES PRODUITS DE SANTE EXPERIMENTAUX EN INVESTIGATION	59
II.1. INTRODUCTION	60
II.2. MATERIELS ET METHODES.....	62
II.3. RESULTATS.....	66
II.3.1. Etablissements de santé (ES) répondeurs.....	66
II.3.2. Ressources humaines	67
II.3.3. Certification ISO 9001	68
II.3.4. Système documentaire	68
II.3.5. Gestion des risques <i>a posteriori</i>	69
II.3.6. Gestion des risques <i>a priori</i>	71
II.3.7. Dispensation et information du patient.....	73
II.3.8. Formation des professionnels.....	74
II.3.9. Evaluation du circuit des produits de santé expérimentaux	75
II.3.10. Score global de mise en œuvre d'une démarche qualité	76
II.3.11. Risques identifiés par les établissements	77
II.3.12. Attentes et besoins sur la gestion des produits de santé expérimentaux.....	81
II.4. DISCUSSION	84

PARTIE III : DEVELOPPEMENT ET DIFFUSION D'OUTILS STANDARDISES D'EVALUATION DU CIRCUIT DES PRODUITS DE SANTE EXPERIMENTAUX.....	91
III.1. INTRODUCTION : CHOIX ET DIFFUSION DES OUTILS.....	92
III.2. MATERIELS ET METHODES.....	93
III.2.1. Elaboration des grilles d'auto-évaluation et d'audit.....	93
III.2.2. Relecture et validation des critères	93
III.3. RESULTATS.....	96
III.3.1. Premier tour de relecture des critères.....	96
III.3.2. Présentation et utilisation des grilles.....	99
III.4. DISCUSSION	104
III.4.1. Relecture et validation des critères	104
<i>III.4.1.1. Points forts et limites de la méthode de validation.....</i>	<i>104</i>
<i>III.4.1.2. Pertinence, clarté et caractère évaluable des critères</i>	<i>105</i>
III.4.2. Présentation et utilisation des outils	106
CONCLUSION GENERALE	109
BIBLIOGRAPHIE	111
ANNEXES.....	123

Liste des abréviations

ALARM : Association of Litigation And Risk Management (méthode d'analyse des risques *a posteriori*)

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (méthode d'analyse des risques *a priori*)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APR : Analyse Préliminaire des Risques (méthode d'analyse des risques *a priori*)

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARS : Agence Régionale de Santé

ASHP : American Society of Health-System Pharmacists

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

CE (marquage) : « Conformité Européenne »

CH : Centre Hospitalier (hors Centre Hospitalier Universitaire)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CPCHU : Commission des Pharmaciens de Centres Hospitaliers Universitaires

CPP : Comité de Protection des Personnes

CREX : Comité de Retour d'EXpérience (méthode de restitution des analyses de risques *a posteriori*)

CRO : Contract Research Organization

CSP : Code de la Santé Publique

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DM : Dispositif Médical

DME : Dispositif Médical Expérimental

DMS : Dispositif Médical Stérile

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

EIM : évènement indésirable médicamenteux

ESPIC : Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif (hors Centre de Lutte Contre le Cancer)

ETP : Equivalent Temps Plein

EudraCT : European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (base de données européenne pour tous les essais cliniques interventionnels sur les médicaments autorisés dans l'Union européenne)

EvIG : évènement indésirable grave

HACCP : Hazard Analysis Critical Control Point (méthode d'analyse des risques *a priori*)

HAS : Haute Autorité de Santé

HAZOP : Hazard and Operability study (méthode d'analyse des risques *a priori*)

HOPA : Hematology/Oncology Pharmacy Association

ICH : International Conference of Harmonization

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

IRC : Infirmier de Recherche Clinique

ISO : International Organisation for Standardisation

IWRS : Interactive Web Response System

ME : Médicament Expérimental

PI : Principal investigator (investigateur principal)

POS : Procédures Opératoires Standardisées

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

REMED : Revue des Erreurs liées aux Médicaments Et Dispositifs médicaux associés (méthode d'analyse des risques *a posteriori*)

RETEX : retour d'expérience

RMM : Revue de Morbidité – Mortalité (méthode de restitution des analyses de risques *a posteriori*)

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

SI : Système d'information

TEC : Technicien d'Etudes Cliniques

UT : Unité Thérapeutique

Liste des Figures

Figure 1 : Evolution de la réglementation de la recherche clinique au cours du temps	10
Figure 2 : Roue de Deming ou <i>PDCA (Plan-Do-Check-Act)</i> représentant l'amélioration continue de la qualité	41
Figure 3 : Pyramide documentaire du système d'assurance qualité. Les documents sont hiérarchisés selon le niveau de détail de l'information, de l'organisationnel vers l'opérationnel.	42
Figure 4 : Principales étapes de la gestion des risques	44
Figure 5 : Extrait des résultats « bruts » de l'enquête issus de la fonction « Statistiques rapides » du logiciel LimeSurvey® : exemple de la question à choix unique « Type d'établissement »	64
Figure 6 : Extrait des résultats « bruts » de l'enquête issus de la fonction « Statistiques rapides » du logiciel LimeSurvey® : exemple de la question à réponse numérique « Nombres d'essais cliniques actifs (au moins 1 dispensation/an) ».....	65
Figure 7 : Nombre de répondeurs par type d'établissement	66
Figure 8 : Distribution des professions intervenant dans les essais cliniques à la PUI pour les 94 établissements (ARC = Attaché de Recherche Clinique ; TEC = Technicien d'Etudes Cliniques ; IRC = Infirmier de Recherche Clinique)	67
Figure 9 : Nombre d'établissements dont la recherche clinique est certifiée ou engagée dans la certification ISO 9001, incluant la PUI dans le périmètre (en fonction du type d'établissement).....	68
Figure 10 : Nombre d'établissements sans système documentaire, ou dont le système documentaire couvre partiellement ou totalement le circuit du produit de santé expérimental (en fonction du type d'établissement).....	69
Figure 11 : Nombre d'établissements classés selon l'existence d'un système de déclaration des évènements indésirables médicamenteux (EIM) et le nombre de déclarations par an (en fonction du type d'établissement)	70
Figure 12 : Nombre d'établissements mettant en place des retours d'expériences sur les évènements indésirables médicamenteux dans le cadre des essais cliniques (en fonction du type d'établissement).....	71
Figure 13 : Distribution des types d'évènements indésirables médicamenteux (EIM) faisant l'objet de retours d'expérience (RETEX) pour les 30 établissements qui ont mis en place les RETEX dans le cadre des essais cliniques	71
Figure 14 : Nombre d'établissements dont l'analyse de risques <i>a priori</i> sur le circuit du produit de santé expérimental est absente, en cours d'élaboration ou finalisée (en fonction du type d'établissement)	72

Figure 15 : Nombre d'établissements avec une analyse de risque <i>a priori</i> , sur chacune des activités du circuit des PSE, sur un total de 24 établissements dont l'analyse de risques <i>a priori</i> est en cours ou finalisée	72
Figure 16 : Distribution des professions intervenant dans les essais cliniques à la PUI et dans la remise du traitement expérimental au patient, sur un total de 94 établissements (ARC = Attaché de Recherche Clinique ; TEC = Technicien d'Etudes Cliniques ; IRC = Infirmier de Recherche Clinique).....	73
Figure 17 : Nombre d'établissements utilisant au moins un moyen d'évaluation et de suivi sur le circuit du produit de santé expérimental (PSE) (en fonction du type d'établissement).....	75
Figure 18 : Distribution des moyens d'évaluation et de suivi sur le circuit du produit de santé expérimental (PSE) en investigation, sur un total de 94 PUI.....	75
Figure 19 : Nombre d'établissements classés selon leur score global de mise en œuvre d'une démarche qualité, en fonction du type d'établissement	77
Figure 20 : Distribution des 94 établissements selon le niveau de fréquence attribué par le pharmacien à chaque type de contrainte	78
Figure 21 : Distribution des 94 établissements selon le niveau de gravité attribué à chaque type de contraintes.....	79
Figure 22 : Distribution des 94 établissements selon le score d'utilité attribué à chaque outil standardisé proposé	81
Figure 23 : Parties et sous-parties des grilles préliminaires d'auto-évaluation (à gauche) et d'audit de dossier (à droite) qui comportent respectivement 66 et 75 critères (chaque sous-partie comporte plusieurs critères)	96
Figure 24 : Distribution des 66 critères de la grille d'auto-évaluation, selon le taux de satisfaction obtenu lors du 1 ^{er} tour, pour chacune des 3 caractéristiques évaluées	97
Figure 25 : Distribution des 75 critères de la grille d'audit de dossier, selon le taux de satisfaction obtenu lors du 1 ^{er} tour, pour chacune des 3 caractéristiques évaluées	99
Figure 26 : Aperçu de l'onglet « Synthèse » de la grille d'auto-évaluation (exemple).....	100
Figure 27 : Aperçu de la grille d'auto-évaluation	101
Figure 28 : Aperçu de l'onglet « Résultat détaillé » de la grille d'auto-évaluation (exemple)	102
Figure 29 : Aperçu de la grille d'audit de dossiers	103

Liste des Tableaux

Tableau I : Catégories de recherches en santé et réglementation. La loi Jardé (loi n° 2012-300 du 5 mars 2012) (4), relative aux RIPH, classe ces dernières en 3 catégories. Les recherches portant sur des données rétrospectives sont exclues de ce cadre et dépendent du seul avis de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). *MR = Méthodologie de Référence.....	13
Tableau II : Guides et outils mis à disposition par les agences compétentes pour accompagner les établissements de santé dans la mise en application des textes réglementaires en matière de qualité.....	39
Tableau III : Définitions des différents types de démarches qualité (60,75)	40
Tableau IV : Etapes de la méthode AMDEC	47
Tableau V : Liste de recommandations et outils publiés, permettant d'accompagner les pharmaciens hospitaliers dans la mise en application des Bonnes Pratiques Cliniques	50
Tableau VI : Critères et points associés, permettant de calculer le score global de mise en œuvre d'une démarche qualité pour chaque établissement.....	76
Tableau VII : Correspondance entre la somme des points associés aux critères du Tableau VI et le score global de mise en œuvre d'une démarche qualité.....	76
Tableau VIII : Echelles de fréquence et de gravité utilisées pour la cotation des différents types de risques ou contraintes	78
Tableau IX : Activités du circuit des produits de santé expérimentaux (PSE) pour lesquels les répondants ont identifié les risques les plus fréquents, les plus graves et ceux nécessitant des outils de gestion des risques.....	79
Tableau X : Exemples d'outils pour améliorer la qualité du circuit du PSE, non proposés dans l'enquête mais cités par les pharmaciens participants	83

INTRODUCTION

Les « Recherches Impliquant la Personne Humaine » (RIPH) sont définies comme des « recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques et médicales » (1). Les RIPH portant sur un produit de santé (médicament ou dispositif médical) sont désignées dans ce mémoire par le terme « essais cliniques ».

On entend par médicament expérimental tout « médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris comme placebo, lors d'un essai clinique », incluant les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) (2).

Les fondements réglementaires et éthiques des essais cliniques ont été posés après la seconde guerre mondiale par le « code de Nuremberg » (3). Depuis, la législation n'a cessé d'évoluer. En France, les essais cliniques sont aujourd'hui soumis à la loi Jardé (4), aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) (5) et au Règlement Européen n° 536/2014 (6) à l'horizon 2020.

Cette réglementation concerne l'ensemble des acteurs de la recherche clinique, incluant le pharmacien hospitalier, qui est responsable de la gestion du produit de santé expérimental (PSE) tout au long du déroulement d'un essai clinique, par délégation du médecin investigateur.

Le pharmacien responsable des essais cliniques est tenu de mettre en place un système qualité, en cohérence avec celui de la PUI et de l'établissement. En effet, l'assurance qualité fait partie intégrante de la réglementation en pharmacie hospitalière et concerne notamment l'activité du secteur essais cliniques, conformément aux BPC (5).

Le circuit des PSE présente des risques communs avec les autres produits de santé, mais aussi un certain nombre de risques spécifiques, liés aux conditions particulières de conditionnement, d'approvisionnement, de détention, de conservation et de dispensation. L'assurance qualité doit donc tenir compte de ces spécificités. Cette démarche doit s'appuyer sur des outils adaptés, relatifs au système documentaire, à la gestion des risques, à l'évaluation et au suivi du circuit, ou encore à la formation des professionnels.

Notre objectif principal est d'établir un état des lieux sur le management du circuit des PSE en investigation et sur les outils existants, dans les établissements de santé français menant

des essais cliniques. L'objectif secondaire est de proposer de nouveaux outils standardisés répondant aux besoins et attentes des pharmacies hospitalières dans ce domaine.

Nous rappellerons dans un premier temps le contexte réglementaire encadrant les essais cliniques et les fondements de l'assurance qualité, ainsi que les spécificités du circuit du PSE. Dans une seconde partie, nous établirons un état des lieux du management de ce circuit par une enquête nationale, qui permettra d'identifier des besoins en matière d'outils standardisés, dont nous présenterons le développement dans une dernière partie.

PARTIE I :

PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DANS LES ESSAIS CLINIQUES :

REGLEMENTATION ET ASSURANCE QUALITE

I.1. Gestion pharmaceutique des essais cliniques : de la réglementation à la pratique

I.1.1. Réglementation des essais cliniques : de Nuremberg au règlement européen

La réglementation de la recherche clinique est en constante évolution et présente une exigence croissante en matière de qualité et de protection des personnes (Figure 1). Ainsi, de nombreuses lois ont été abrogées et remplacées depuis le milieu de XX^{ème} siècle. Actuellement en France, les essais cliniques sont encadrés par la loi relative aux RIPH n° 2012-300 du 5 mars 2012 (dite loi Jardé) (4) et par son décret d'application n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 (7). Ils seront soumis au Règlement Européen n° 536/2014 (6) à l'horizon 2020.

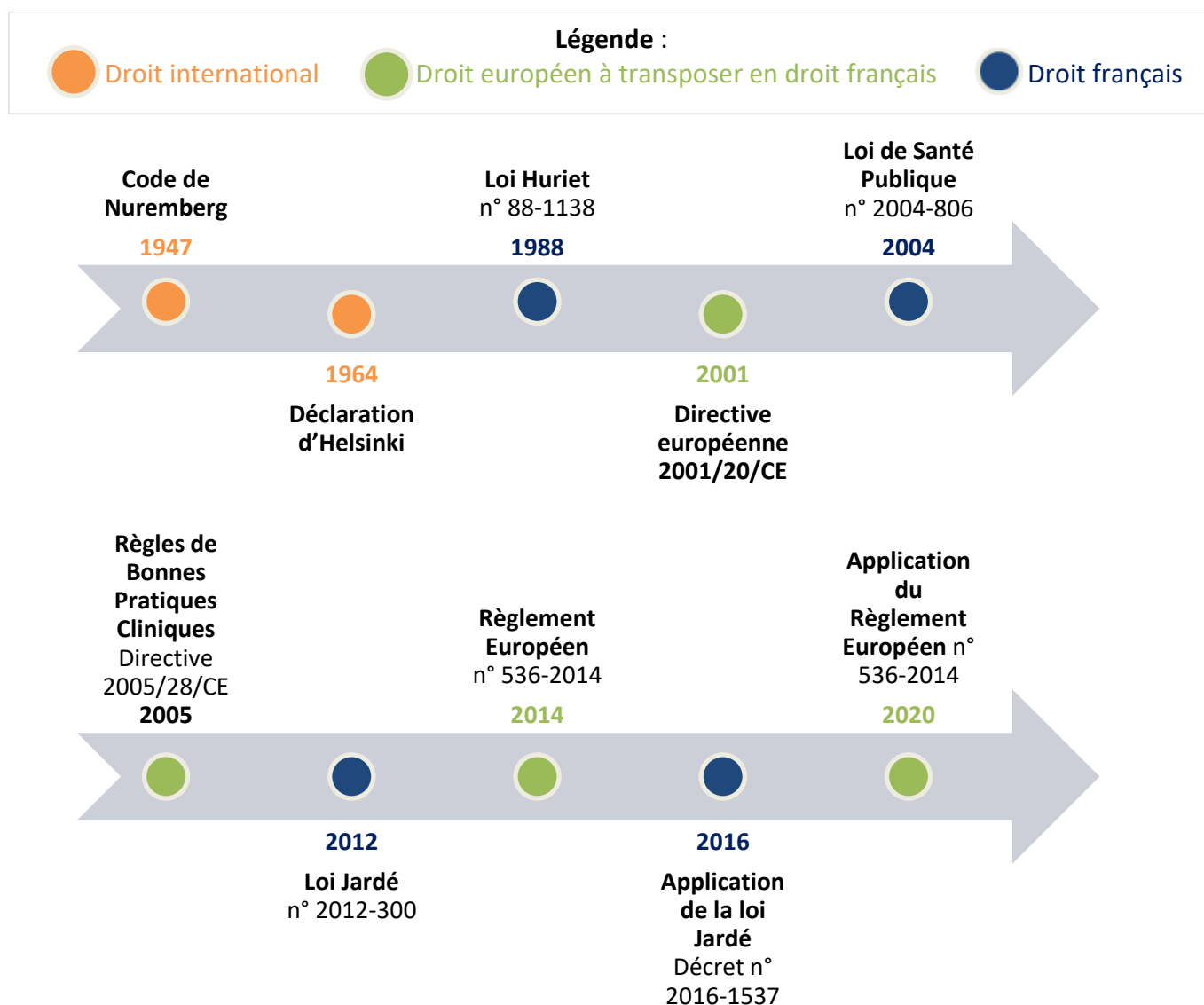


Figure 1 : Evolution de la réglementation de la recherche clinique au cours du temps

Le « **code de Nuremberg** », publié en **1947**, est un texte fondateur dans la réglementation de la recherche clinique (3). Il fait suite à la révélation des expérimentations barbares effectuées sur les personnes déportées durant la seconde guerre mondiale. Il établit une liste de conditions que doivent remplir les expérimentations sur l'Homme, en introduisant notamment les notions de consentement, de bénéfice et de risque acceptable. En **1964**, la **déclaration d'Helsinki** pose les fondements des principes éthiques concernant les recherches biomédicales pratiquées sur l'Homme (8). Ces recommandations visent à uniformiser la réglementation des différents pays.

Cependant, le premier texte de loi qui régit la recherche clinique en France est la **loi Huriet** (loi n° 88-1138) relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (ancienne dénomination des Recherches Impliquant la Personne Humaine), promulguée le 20 décembre **1988** (9). Elle établit notamment la nécessité du consentement exprès, éclairé et écrit pour inclure un patient ou un volontaire sain dans une recherche biomédicale. Sur le plan éthique, cette loi fonde également les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale.

La standardisation des législations dans l'Union Européenne conduit à l'application dans chaque pays membre de la **directive européenne 2001/20/CE** du 4 avril 2001, qui encadre la recherche clinique portant sur des médicaments (10). Elle est transposée en France par la **Loi de Santé Publique n° 2004-806** du 9 août 2004 (11), mise en application par le **décret n° 2006-477** du 26 avril 2006 (12).

Cette Loi de Santé Publique intègre les fondements de la Loi Huriet et élargit la législation à tous les produits de santé faisant l'objet d'une recherche clinique (médicaments et dispositifs médicaux). Elle distingue deux catégories de recherches biomédicales :

- les recherches interventionnelles, définies comme « toute recherche impliquant tout acte de diagnostic ou de surveillance réalisé sur la personne et non justifié par la prise en charge médicale habituelle »,
- les recherches observationnelles, définies comme « les études pour lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic et de surveillance ».

La Loi de Santé Publique définit les conditions de réalisation des recherches interventionnelles, qui doivent désormais faire l'objet d'un avis favorable du Comité de

Protection des Personnes (CPP) et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Cette loi introduit également le terme de balance « bénéfice/risque » pour justifier les recherches interventionnelles. Elle précise les règles de consentement en situation d'urgence et pour les populations particulières ou hors d'état d'exprimer leur consentement. Enfin, cette loi instaure la possibilité d'indemnisation des volontaires inclus dans un essai en fonction des contraintes subies lors de la recherche.

La **loi Jardé** (loi n° 2012-300), promulguée le 5 mars **2012** (4) et entrée en application avec le **décret n° 2016-1537** du 16 novembre 2016 (7), constitue la réglementation actuellement en vigueur en France. Elle précise les conditions de réalisation de la recherche clinique et permet de simplifier les démarches pour toutes les recherches ne concernant pas les médicaments innovants. En matière de vigilance des essais cliniques, la loi Jardé fixe de nouvelles règles en introduisant notamment les termes de « fait nouveau » et de « mesures urgentes de sécurité ». De plus, la terminologie est modifiée par cette loi : les recherches biomédicales sont renommées Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH), qui se divisent en trois catégories, détaillées dans le Tableau I. Les essais cliniques impliquant un ou des médicaments appartiennent aux RIPH de catégorie 1.

De plus, la législation des recherches impliquant la personne humaine fait l'objet du **titre II du livre Ier du Code de la Santé Publique** (CSP), composé de 6 chapitres (13) :

- Chapitre Ier : Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine (Articles L1121-1 à L1121-17),
- Chapitre II : Information de la personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine et recueil de son consentement (Articles L1122-1 à L1122-2),
- Chapitre III : Comités de protection des personnes et autorité compétente (Articles L1123-1 à L1123-14),
- Chapitre IV : Dispositions particulières applicables aux essais cliniques de médicaments (Article L1124-1),
- Chapitre V : Dispositions particulières à certaines recherches (Articles L1125-1 à L1125-4),
- Chapitre VI : Dispositions pénales (Articles L1126-1 à L1126-12).

Tableau I : Catégories de recherches en santé et réglementation. La loi Jardé (loi n° 2012-300 du 5 mars 2012) (4), relative aux RIPH, classe ces dernières en 3 catégories. Les recherches portant sur des données rétrospectives sont exclues de ce cadre et dépendent du seul avis de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). *MR = Méthodologie de Référence

	Recherches impliquant la Personne Humaine (RIPH)		Recherches non RIPH
	Recherches interventionnelles		Recherches non interventionnelles
	RIPH de catégorie 1 (1° de l'article L. 1121-1 du CSP)	RIPH de catégorie 2 (2° de l'article L. 1121-1 du CSP)	RIPH de catégorie 3 (3° de l'article L. 1121-1 du CSP)
			Recherches portant sur des données rétrospectives
	Intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle	Risques et contraintes minimales (liste fixée par arrêté) (14)	Tous les actes sont pratiqués et les produits de santé utilisés de manière habituelle , sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance (liste fixée par arrêté) (14)
Objet de la recherche	Médicaments et autres produits de santé (dispositifs médicaux, produits cosmétiques, de tatouage, biologiques) Denrées alimentaires	Produits de santé dans les conditions habituelles d'utilisation Actes peu invasifs (les médicaments à usage humain sont exclus)	Observance des traitements, tests, questionnaires évaluant la tolérance d'un médicament après sa mise sur le marché, pratiques de soins...
Autorité compétente (13)	Obtention d'une autorisation de l'ANSM	Informé l'ANSM de l'étude et de l'avis favorable du CPP	
Comité d'éthique (13)	Obtention d'un avis favorable d'un CPP		
Personne / Patient	- Information - Obtention du consentement libre, éclairé et écrit	- Information - Obtention du consentement libre, éclairé et exprès	- Information - Non opposition de la personne ou du patient
Traitement des données	- Engagement MR001* ou - Obtention avis CNIL	- Engagement MR003* ou - Obtention avis CNIL	- Engagement MR004* ou - Obtention avis CNIL
			Recherches dans le domaine de la santé qui relèvent du chapitre IX de la loi Informatique et Libertés (15) et qui n'appartiennent pas aux RIPH (réutilisation de données de santé à caractère personnel)
			Recherche sur données : travaux universitaires sur dossiers médicaux, épidémiologie...
			Autorisation et information de l'ANSM non exigées
			Avis d'un CPP non exigé (à des fins de publication dans une revue scientifique, soumission recommandée à un comité d'éthique Recherche)

Au niveau européen, après l'échec de l'harmonisation recherchée par la Directive européenne de 2001 (10), cette dernière est abrogée lors de l'adoption du **Règlement Européen n° 536/2014** du 16 avril 2014 qui concerne tous les essais cliniques de médicaments à usage humain conduits dans l'Union Européenne, excluant les études non interventionnelles (6).

Le Règlement Européen introduit une nouvelle classification de la recherche en deux catégories :

- Les essais cliniques à fort niveau d'intervention (à risques),
- Les essais cliniques à faible niveau d'intervention si l'ensemble des conditions suivantes est rempli :
 - médicament expérimental avec Autorisation de Mise sur le Marché (AMM),
 - utilisé dans les conditions de l'AMM ou utilisé hors AMM dans des indications étayées par des publications de haut niveau,
 - procédures supplémentaires de l'essai ne comportant au plus, qu'une contrainte ou un risque mineur.

À noter qu'un règlement s'applique tel quel dans tous les pays membres, sans transposition législative nationale. L'application du Règlement Européen, prévue initialement en mai 2016, est reportée au printemps 2020, en raison de l'informatisation nécessaire pour alimenter tous les fichiers communs des autorités de santé compétentes des différents états membres. En effet, afin d'harmoniser l'autorisation et l'évaluation des essais cliniques dans tous les pays membres de l'Union Européenne, le règlement établit la mise en place d'un portail unique pour la transmission des données et informations relatives aux essais cliniques (notamment les demandes d'autorisation de l'essai, les informations sur la mise en place, la modification, la fin ou l'arrêt de l'essai). Ce portail constitue une plateforme d'échange unique entre les promoteurs et les autorités. Il vise aussi à améliorer la transparence sur les essais cliniques.

Le règlement européen modifie également les contraintes calendaires visant à accélérer la procédure d'autorisation des essais cliniques, *via* le portail unique, avec évaluation par un Etat membre rapporteur et par chaque Etat membre concerné. Les délais sont ainsi réduits, après le dépôt du dossier de demande par le promoteur : validation en 10 jours ; rapport d'évaluation en 45 jours (prolongé de 31 jours au maximum) ; notification de

décision en 5 jours. L'essai est considéré comme accepté en cas d'expiration du délai (autorisation tacite).

En France, afin de préparer l'entrée en vigueur de ce Règlement Européen, mais aussi d'accélérer l'accès à l'innovation pour les patients en attente d'une solution thérapeutique, des dispositifs accélérés (Fast Track) ont été mis en place par l'ANSM le 15 octobre 2018 (16). Ces dispositifs permettent une « meilleure préparation des dossiers afin qu'ils correspondent aux exigences de qualité et de sécurité pour les patients ». Les délais d'instruction des demandes d'autorisation d'essais cliniques portant sur le médicament, qui étaient plus importants en France que dans les autres pays européens, sont ainsi réduits. Suite à une phase test, l'ANSM a décidé en septembre 2019 de pérenniser ce dispositif Fast Track.

L'**ordonnance n° 2016-800** du 16 juin 2016 vise à préparer la mise en application du Règlement Européen (17). L'ordonnance modifie les articles du CSP pour les ajuster aux dispositions nouvelles du Règlement Européen, principalement les articles du titre II du livre Ier relatif aux recherches impliquant la personne humaine.

L'ordonnance n° 2016-800 précise au II de l'article 8 que les dispositions particulières applicables aux essais cliniques de médicaments sont régies par les dispositions du Règlement Européen n° 536/2014 (6). Dans l'attente de l'entrée en vigueur du Règlement Européen, ce sont les dispositions de la Loi Jardé qui s'appliquent.

La loi Jardé (4), modifiée par l'ordonnance n° 2016-800, a donc reçu tardivement son décret d'application (décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016) (7). Malgré ce retard, le passage de la loi Jardé au Règlement Européen présente des difficultés.

En effet, les différentes catégories de recherche définies dans la loi française ne sont pas exactement superposables à celles définies dans le Règlement Européen.

Parallèlement, la France continue à appliquer une même réglementation de la recherche clinique pour tous les produits de santé appartenant à la liste de l'article L.5311-1 du CSP (18), en particulier pour les dispositifs médicaux stériles (DMS). En revanche, le Règlement Européen ne s'applique qu'aux médicaments répondant à la définition de Médicaments Expérimentaux (ME). Cependant, le **Règlement (UE) 2017/745 du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux** (DM) prévoit des exigences cliniques pour tous les nouveaux DM de classe III et Dispositifs Médicaux Implantables (19). Le développement de la recherche

clinique sur les DM va donc connaître un essor que le Règlement Européen n° 536/2014 devra prendre en compte et encadrer dans des addenda.

Le cadre réglementaire et législatif des essais cliniques est également défini dans les textes de Bonnes Pratiques suivants :

- la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de **Bonnes Pratiques Cliniques** (BPC) pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain (5), transposition de la directive 2005/28/CE (20),
- la décision du 29 décembre 2015 relative aux **Bonnes Pratiques de Fabrication** (21), transposition de la directive 2001/83/CE (22),
- les **Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière** de juin 2001 (BPPH) (23).

Les Bonnes Pratiques Cliniques constituent « un ensemble d'exigences de qualité (...) qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, (...) l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales portant sur des médicaments ». Elles ont pour but de « concourir à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant à ces recherches ainsi qu'à la crédibilité et la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats de ces recherches ». Cette décision, extraite du CSP, est devenue un texte opposable utilisé par l'ensemble des pays intégrant l'*ICH (International Conference of Harmonization)*, c'est-à-dire l'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis.

I.1.2. Instances et obligations réglementaires en France

Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM)

En France, les RIPH 1 doivent obtenir l'autorisation de cette autorité compétente. Les RIPH 2 et 3 font quant à elles l'objet d'une information à l'ANSM. Elle a le droit de suspendre ou d'interdire une recherche. Les déclarations de faits nouveaux, d'effets indésirables graves inattendus et d'événements médicaux graves doivent lui être transmises sans délai. Le promoteur de l'essai clinique, ou par délégation son représentant en Europe, est son unique interlocuteur.

Comité de Protection des Personnes (CPP)

Le CPP est le comité d'éthique pour la recherche clinique en France. Il est composé de 14 membres, soit 2 collèges de 7 membres chacun : le collège médical (médecins, pharmacien,

infirmier, biostatisticien) et la société civile (éthique, social, représentant des usagers, juridique).

Le recueil de son avis favorable est nécessaire pour débiter la recherche. La RIPH 1 peut débiter après obtention de l'avis favorable du CPP et de l'autorisation de l'ANSM. Pour débiter les RIPH 2 et 3, seul l'avis favorable du CPP (ou d'un comité d'éthique local pour les RIPH 3) est nécessaire (24).

Le CPP est saisi par tirage au sort, organisé par la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine. L'expertise des CPP sera renforcée à l'avenir : limitation du tirage au sort à un « groupe restreint de CPP spécialisés » en mesure de mobiliser un expert dans le domaine concerné ; formation et mise à disposition d'experts ; poursuite de l'harmonisation des procédures d'évaluation ; renforcement des moyens administratifs des CPP (25,26).

Des documents sont transmis au comité, incluant le résumé de la recherche, qui doit être rédigé en français, tout comme l'étiquetage du ME, la notice d'information et du consentement du patient. Le CPP évalue la balance des bénéfices et risques pour la personne se prêtant à la recherche, les modalités de son information et le recueil de son consentement. Si l'avis du CPP est défavorable, il est possible de saisir un autre CPP par un nouveau tirage au sort.

L'enregistrement de la recherche sous un n° *EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database)* se fait lors du dépôt du projet à l'autorité compétente. Ces données sont aussi transférées dans le fichier international accessible sur « clinical.trial.gov ».

Autorisations de lieux de recherche

Les Agences Régionales de Santé (ARS) délivrent les autorisations de lieux de recherches, qui sont valables 7 ans, ou bien 3 ans pour les essais de première administration à l'homme d'un médicament (27,28).

Notifications relatives à la vigilance des essais

La vigilance des essais cliniques fait l'objet de dispositions visant à renforcer la protection des personnes se prêtant à des essais. La loi Jardé renforce ces dispositions, notamment pour les essais menés chez des volontaires sains et correspondant à une première

administration ou utilisation chez l'Homme d'un médicament ou d'un autre produit de santé (4).

L'investigateur est tenu de notifier au promoteur tout Evènement Indésirable Grave (EviG) dès qu'il en a connaissance. Un EviG se définit comme « tout évènement qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et quelle que soit la dose administrée » (29).

Pour certains essais cliniques, les données de sécurité et d'efficacité sont surveillées par un Comité de Surveillance Indépendant (CSI), établi spontanément par le promoteur ou à la demande des autorités compétentes. Le CSI émet des recommandations sur la poursuite de l'essai.

Les Effets Indésirables Graves Inattendus (EIGI) doivent être déclarés par le promoteur à l'autorité compétente (ANSM), et ce, sans délai en cas de décès ou de mise en danger de la vie du patient. Pour les études chez des volontaires sains, cette obligation de déclaration à l'ANSM s'étend à tous les EviG, qu'ils soient attendus et inattendus (30).

Par ailleurs, la déclaration de tout fait nouveau à l'ANSM et au CPP est obligatoire. Un fait nouveau est défini comme « toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires. Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez un volontaire sain, tout effet indésirable grave » est constitutif d'un fait nouveau et tout fait nouveau doit également être déclaré au directeur général de l'ARS (7).

1.1.3. Acteurs de la recherche clinique

La conduite des essais cliniques est réalisée conformément aux BPC (5), qui définissent les acteurs intervenant dans la supervision et la réalisation des essais cliniques. Les acteurs présentés ci-après sont les professionnels de santé impliqués dans le circuit du produit de santé expérimental.

Le **promoteur** est la « personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu. Le promoteur ou son représentant légal est établi dans la Communauté européenne. » Il est le plus souvent représenté par un prestataire de service appelé *Contract Research Organization (CRO)*. D'après les BPC, « le promoteur veille à ce que la fabrication, la préparation, l'importation, l'approvisionnement, la distribution, la gestion, la détention et la dispensation des ME soient effectués dans le respect des exigences législatives et réglementaires. [...] Le promoteur est responsable de l'adéquation de la présentation des ME à l'usage prévu par le protocole de l'étude ». Cela comprend la préparation, l'étiquetage et la mise en aveugle du ME, le cas échéant.

Il existe deux catégories de promoteurs : les promoteurs industriels et institutionnels. Les **promoteurs industriels** sont essentiellement des laboratoires pharmaceutiques – structures privées à but lucratif. Les essais cliniques concernent des molécules dont ils possèdent le brevet d'exploitation et ils ont en général pour objectif l'obtention d'une AMM ou son extension. Afin de pallier au manque de moyens humains et matériels, ces promoteurs délèguent fréquemment la mise en place et le suivi de l'essai à des *CRO*. Les **promoteurs institutionnels, ou académiques**, sont le plus souvent des établissements de santé tels que les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) ou des organismes publics de recherche. Les essais à promotion académique sont en général motivés par un progrès des connaissances scientifiques et la perspective d'une publication dans une revue. En effet, ces publications permettent d'obtenir des points SIGAPS (Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques), qui sont une source de financement pour les établissements *via* la dotation budgétaire spécifique MERRI (Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation), et de notoriété pour les praticiens et les établissements.

L'**Attaché de Recherche Clinique (ARC) promoteur** est une personne mandatée par le promoteur, chargée de « mettre en place et suivre les études cliniques d'un projet en garantissant la qualité des données recueillies et le respect [du protocole de l'étude et] de la réglementation », à travers des visites de monitoring auprès des centres investigateurs (31).

L'**investigateur** est une « personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu », c'est-à-dire dans un établissement de santé autorisé par l'ARS, appelé « centre investigateur ». Il s'agit d'une personne qualifiée. Pour les essais cliniques portant sur des médicaments, c'est un médecin avec une expérience dans la discipline

concernée par la recherche. Il est appelé investigateur principal (*PI*) dans le cas où il délègue une partie des activités de la recherche à d'autres investigateurs de son équipe, en s'assurant qu'ils soient suffisamment formés pour ces activités. Pour une étude multicentrique, un investigateur coordonnateur est désigné par le promoteur.

Des « collaborateurs de l'investigateur » sont fréquemment désignés. Ils sont définis par les BPC comme « toute personne désignée par écrit par l'investigateur dans un lieu de recherches pour exercer, sous sa surveillance, des fonctions dans le cadre de la recherche ou prendre des décisions importantes concernant cette recherche. Cette personne peut être un médecin ou non ».

Par exemple, ce sont souvent les **Techniciens d'Etudes Cliniques (TEC)** ou **ARC investigateurs** qui recueillent et saisissent les données, gèrent les échantillons biologiques, informent le patient. Dans les centres investigateurs qui disposent d'**Infirmiers de Recherche Clinique (IRC)**, ces derniers se voient confier les mêmes missions que les TEC, avec des compétences supplémentaires pour la réalisation des gestes techniques (prélèvements biologiques, examens...). En l'absence d'IRC, ce sont les **Infirmiers Diplômés d'Etat (IDE)** qui sont chargés de l'administration du ME et des actes techniques de suivi après administration, sous réserve d'une formation suffisante au protocole de l'étude.

Le **pharmacien gérant de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)** répond également au statut de « collaborateur de l'investigateur » selon les BPC. En effet, l'investigateur est désigné comme responsable de la gestion des médicaments de l'essai clinique et il peut se faire assister ou déléguer tout ou partie de ce travail à un collaborateur (chapitre 4 des BPC) (5). Le CSP (article L 5126-1) impose à l'investigateur de confier cette gestion au pharmacien de l'établissement, qui est chargé « d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments, produits ou objets, des dispositifs médicaux stériles et des médicaments expérimentaux ou auxiliaires et d'en assurer la qualité » (32). La réalisation de préparations de médicaments expérimentaux est soumise à autorisation spécifique de l'ARS (33). Pour se conformer aux BPC, cette délégation de l'investigateur au pharmacien est notifiée sur la fiche de délégation des tâches de l'essai.

I.1.4. Ressources du secteur « essais cliniques » de la pharmacie

Le secteur « essais cliniques » comprend le pharmacien responsable et les professionnels de la PUI intervenant dans la gestion des PSE. Cette activité nécessite des ressources matérielles, humaines et des systèmes d'information particuliers (34).

I.1.4.1. Locaux

« Les recherches cliniques ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent » (27). Plus précisément, selon l'arrêté du 29 septembre 2010 du CSP, le pharmacien doit nécessairement disposer de « moyens matériels et techniques adaptés pour réaliser les opérations nécessaires aux recherches biomédicales menées dans ce lieu [...] d'approvisionnement, de conditionnement et d'étiquetage des ME ainsi que les opérations de stockage correspondantes » (35).

Les locaux du secteur essais cliniques doivent faire l'objet d'un **accès** sécurisé et réservé au personnel de la PUI.

En pratique, la gestion de l'espace et du temps est optimisée en **distinguant les espaces** suivants (34) :

- zone de confidentialité dédiée à la dispensation des traitements expérimentaux aux patients, IDE, médecin et à l'accueil des TEC, ARC, auditeurs et inspecteurs ;
- zone administrative dédiée aux bureaux de l'équipe pharmaceutique chargée de la gestion des PSE ;
- zone de réunion avec les promoteurs et l'équipe pharmaceutique ;
- zone de stockage dédiée aux PSE, en distinguant les zones de stockage, de quarantaine et de « retour » (tout traitement, utilisé ou non, doit être retourné par le patient à la PUI) ;
- zone de réception et de départ ;
- zone de préparation ;
- zone de conditionnement dédiée notamment au ré-étiquetage et à la mise en forme pharmaceutique des unités thérapeutiques en vue de leur dispensation ou distribution dans le cas d'essais multicentriques de promotion interne ;
- zone d'archivage.

I.1.4.2. Equipement

Le pharmacien responsable des essais cliniques, en lien avec le pharmacien gérant, définit les besoins et s'assure de disposer des équipements adaptés à cette activité et en quantité suffisante.

En fonction du type de **matériel**, il pourra être **dédié ou non** à l'activité essais cliniques. Le matériel non dédié fera néanmoins l'objet d'un accès contrôlé et sera isolé pendant la période d'utilisation dans le cadre des essais cliniques.

Une revue du matériel nécessaire est réalisée pour chaque essai, **lors de la mise en place de l'essai** par le promoteur. Le promoteur peut mettre à disposition un matériel indispensable si besoin.

Le matériel inclut des consommables (papeterie, étiquettes), du matériel hôtelier (mobilier des locaux...), de communication (informatique, téléphone, fax) et de stockage (rayonnages, coffre à stupéfiants).

Les **équipements de stockage** doivent être dédiés aux PSE et adaptés au stockage des produits de santé thermosensibles, selon les différents intervalles de température : salle de stockage climatisée à température ambiante (usuellement 15 à 25°C), réfrigérateur ou chambre froide (2 à 8°C), congélateur (-20°C +/-5°C ou -80°C +/-10°C). Le matériel de thermométrie, d'hygrométrie, de ventilation, les équipements informatiques sont aussi nécessaires. Une défaillance du système principal doit être prévue par la mise en place d'équipements de stockage de secours (*back-up*). Le pharmacien s'assure de la maintenance des équipements.

Un **suivi des températures** est nécessaire, avec au moins un relevé par jour. Idéalement, les températures sont enregistrées en continu et un système d'alarme, avec report pendant les heures de fermeture de la PUI, permet de gérer toute excursion selon une procédure définie. Le système de mesure de la température est calibré selon les normes en vigueur.

La **préparation de ME** requiert des équipements dédiés. Les caractéristiques des locaux et des équipements sont identiques par rapport aux préparations hors essais cliniques, décrites dans les Bonnes Pratiques de Préparation (36) et de Fabrication (21). Les préparations stériles nécessitent des équipements de préparation aseptique au sein d'une zone à

atmosphère contrôlée, avec une classe particulière adaptée aux équipements utilisés (isolateur ou hotte à flux d'air laminaire).

1.1.4.3. Personnel

La responsabilité du **pharmacien gérant** est déléguée au **pharmacien responsable des essais cliniques**, qui signe donc la feuille de délégation investigateur pour tout essai clinique.

Le **personnel du secteur essais cliniques à la PUI** est un personnel dédié, formé et habilité aux essais cliniques, en accord avec la fiche de poste de chaque agent. Une feuille de délégation interne est complétée par l'ensemble du personnel et transmise au promoteur de chaque essai clinique. Elle indique les opérations accomplies par chaque professionnel et peut aussi faire office d'attestation de formation par le pharmacien responsable.

Différentes **catégories de personnel** peuvent intervenir dans la gestion des essais cliniques à la PUI : pharmacien, interne, externe et préparateur en pharmacie (sous contrôle effectif du pharmacien), TEC, ARC. D'autres catégories de personnel, non dédié aux essais cliniques, peuvent être impliquées dans certaines missions (agent logistique, secrétaire).

1.1.4.4. Formation

Le personnel pharmaceutique intervenant dans les essais cliniques dispose de nombreux **référentiels** : la réglementation spécifique aux essais cliniques (5,37), mais aussi les référentiels métier, la réglementation CSP de chaque activité (13), les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (23) et de Préparation (36).

Le personnel reçoit une **formation générale**, portant notamment sur **l'organisation du secteur essais cliniques**, le circuit spécifique des PSE, les différents processus, les opérations à réaliser, ainsi que les interfaces avec les autres unités et services impliqués dans la recherche clinique.

Les membres du personnel doivent aussi être formés **spécifiquement à chaque essai clinique**, selon différentes modalités : formation directe avec le promoteur, à distance (*e-learning*), autoformation.

Toutes les formations sont **tracées** dans des documents spécifiques, qui peuvent être demandés par les promoteurs (Curriculum Vitae (CV), attestation BPC/ICH, attestation de formation), afin de vérifier l'adéquation des compétences avec les fonctions attribuées dans la recherche portant sur la personne humaine.

I.1.4.5. Systèmes d'information

La PUI peut utiliser des Systèmes d'Information (SI) afin de gérer totalement ou partiellement le circuit des PSE. Chaque établissement fait son choix selon de multiples critères, en définissant ses besoins. Un **outil informatisé de gestion pharmaceutique des essais cliniques** peut présenter les fonctionnalités suivantes (34) :

- paramétrage des études et de leurs produits,
- paramétrage des profils utilisateurs, saisie des intervenants internes à l'établissement, des contacts promoteurs et des patients,
- gestion de stock,
- traçabilité des dispensations,
- traçabilité des préparations,
- saisie des extensions de péremption,
- génération de formulaires de comptabilité globale et par patient,
- gestion des produits retournés par les patients,
- calcul des surcoûts réels,
- pilotage de l'activité, agenda du secteur, alertes (stocks seuil, péremptions), requêtes et production d'indicateurs,
- traçabilité de la formation et de l'habilitation des personnels du secteur et de la délégation des tâches.

La gestion des PSE est une activité relativement indépendante par rapport à la gestion des autres produits de santé. Cependant, **l'interface avec d'autres activités de la PUI** est possible, d'où l'intérêt d'un interfaçage du SI de gestion des PSE avec les autres SI de la PUI (ex. : logiciels de pilotage d'un automate, de préparation centralisée des anticancéreux injectables) et avec les SI de l'établissement (ex. : dossiers patients, métrologie, gestion de la qualité et des risques).

Des **SI externes, mis en place par les promoteurs ou les CRO** et accessibles *via* Internet, pourront aussi être utilisés par le secteur essais cliniques de la PUI. Ces systèmes automatiques permettent notamment l'attribution de traitement aux patients. Ces systèmes sont variés et portent différentes dénominations : *Interactive Response Technologies (IRT)*, *Interactive voice/web Response System (IxRS)*, *Electronic Case Report Form (e-CRF)*... Des courriels de confirmation sont généralement envoyés à destination de l'utilisateur et d'autres personnes impliquées dans l'essai.

I.1.5. Organisation générale des essais cliniques et rôle du pharmacien

Lors du déroulement global d'un essai clinique, plusieurs **grandes étapes** se succèdent, intégrant une communication avec le promoteur et l'investigateur (34). Chaque étape des essais cliniques à l'hôpital est réglementée par les textes en vigueur.

I.1.5.1. Visite de sélection

Cette visite non obligatoire consiste en une **présentation globale du projet** et une **évaluation de la qualification du centre** (service clinique, pharmacie, laboratoire, radiologie...) par la personne mandatée par le promoteur (ARC et/ou chef de projet). La PUI fait souvent l'objet d'une évaluation spécifique, sur l'organisation pratique du circuit des PSE. Cela s'avère indispensable pour tout essai incluant une gestion particulière (ou spécifique), par exemple des préparations à la PUI.

La visite de sélection peut être réalisée par entretien téléphonique, lors d'une visite sur site ou elle peut être remplacée par un formulaire détaillé à compléter par le pharmacien responsable.

Cette visite permet au pharmacien de recueillir les informations en vue d'établir la faisabilité et d'anticiper la mise en place de l'essai. **L'étude de faisabilité**, particulièrement importante pour les essais avec préparation, tient compte du schéma de l'étude, de la toxicité potentielle des produits manipulés et des ressources techniques et humaines nécessaires.

I.1.5.2. Déclaration d'ouverture de l'étude

Le **promoteur** adresse à la direction générale et au pharmacien responsable une **lettre** indiquant son intention de réaliser, sur ce centre, une recherche interventionnelle portant sur le PSE.

Les éléments nécessaires à la compréhension de l'étude sont mentionnés dans cette lettre. Elle s'accompagne obligatoirement de l'ensemble des **documents essentiels réglementaires** (chapitre 8 des BPC) (4,5,13,34,37) :

- protocole et résumé,
- prérequis scientifiques sur les produits de l'essai : brochure investigateur (médicament sans AMM ou DM sans marquage « Conformité Européenne » (CE)) ou Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (médicament avec AMM) ou certificat de marquage CE, déclaration de conformité et notice d'emploi (DM marqué CE),

- autorisation de l'ANSM, avis favorable du CPP et attestation d'assurance du promoteur,
- convention et grille financière.

Les **versions actualisées** de ces documents doivent être adressées par le promoteur au pharmacien **tout au long de l'essai**, ainsi que les documents prouvant qu'elles ont été approuvées.

1.1.5.3. Signature de la convention hospitalière

La signature de cette convention, par le promoteur et le centre investigateur, est une condition **nécessaire à la mise en place** de l'essai dans l'établissement. Elle inclut les engagements de chaque partie, les notions de confidentialité, de publication et de propriété intellectuelle, ainsi qu'une grille des coûts et surcoûts générés par la recherche qui seront facturés au promoteur et versés au centre investigateur. Les différentes parties de la grille correspondent aux services du centre impliqués, dont la pharmacie.

Pour une étude interventionnelle portant sur un produit pharmaceutique, le recueil de l'**avis du pharmacien** est indispensable avant de signer la convention. Celui-ci vérifie que la grille proposée par le promoteur est en accord avec les actes pharmaceutiques réalisés au cours de l'essai, sur la base de modèles de conventions uniques validés pour les essais cliniques industriels ou académiques (38–40). Il doit disposer pour cela des documents essentiels adressés par le promoteur avec la lettre de déclaration d'ouverture de l'essai. Cet avis du pharmacien, favorable ou non, est adressé à la Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) de l'établissement, à qui revient la décision de signer ou non la convention selon les termes du promoteur.

1.1.5.4. Visite de mise en place

L'autorisation de l'essai par l'ANSM, l'avis favorable du CPP et la signature de la convention sont les prérequis indispensables à cette visite obligatoire de mise en place.

La **représentant du promoteur** (ARC et/ou chef de projet) rencontre alors les intervenants du **centre investigateur**, simultanément ou séparément (investigateur et son équipe, pharmacie et autres services impliqués). La visite sur site peut être substituée par une mise en place téléphonique.

Les **informations apportées au pharmacien** lors de cette visite concernent (34) :

- l'essai clinique et le(s) traitement(s) à l'étude ;
- le circuit des PSE ;
- les procédures spécifiques du promoteur concernant les modalités d'approvisionnement, de réapprovisionnement et de réception des Unités Thérapeutiques (UT), de déclaration des excursions de température et de levée d'aveugle si la pharmacie est impliquée ;
- les documents protocolaires relatifs à toutes les étapes du circuit pharmaceutique (ordonnances, formulaires de comptabilité, formulaires de réapprovisionnement...). La PUI peut néanmoins utiliser ses supports internes, validés selon son Système d'Assurance Qualité, si ceux-ci sont conformes aux exigences du promoteur ;
- le plan de monitoring prévisionnel.

Le représentant du promoteur et le pharmacien se concertent pour valider définitivement les **modalités** exactes du **circuit des PSE**. Le dossier pharmaceutique de l'essai est vérifié (présence de l'ensemble des documents réglementaires actualisés).

Le représentant du promoteur récupère les **documents** suivants (34) :

- CV et attestation BPC des pharmaciens,
- certificats de calibration des sondes de températures si applicable,
- exemple de documents de comptabilité si applicable,
- délégation des tâches signée et documentation de la formation du personnel impliqué,
- qualification des locaux si applicable,
- procédure de destruction des UT ou autres procédures nécessaires.

Suite à cette visite, le représentant du promoteur valide les informations et documents recueillis, puis informe le centre (dont la PUI) de son ouverture et de l'autorisation à débiter les inclusions.

1.1.5.5. Visites de monitoring

Durant l'étude, la **qualité des données** issues de chaque centre est sous la responsabilité du promoteur. Le **contrôle de la qualité** et de la conformité de ces données est effectué lors des visites de monitoring, par un **ARC promoteur**, selon un rythme fixé par le promoteur.

À la pharmacie, l'ARC contrôle la gestion documentaire et le circuit des PSE, à partir des éléments fournis par le pharmacien : documents réglementaires, dossier de l'étude, UT,

documents de traçabilité des conditions de conservation et, à la demande de l'ARC, tout autre document relatif à la gestion des essais (CV, certificat BPC, fiche de délégation des tâches, documents qualité).

Au terme du monitoring, les UT sont retournées au promoteur ou détruites sur site.

Le pharmacien recevra le compte-rendu de l'ARC, mentionnant les points vérifiés, les déviations et les actions correctives le cas échéant.

1.1.5.6. Visite de clôture

Lorsque le suivi des personnes incluses est terminé, la visite de clôture est organisée afin de fermer le centre (pharmacie, service investigateur).

À la pharmacie, l'ARC promoteur vérifie la présence de tous les documents réglementaires dans le classeur pharmacie (5). La comptabilité finale des traitements expérimentaux est réalisée et les unités restantes sont retournées au promoteur ou détruites localement.

À l'issue de cette visite, le promoteur adresse un **courrier de clôture** à la DRCI de l'établissement, dont la pharmacie reçoit une copie.

1.1.5.7. Archivage

Le pharmacien ou la DRCI établit les **surcoûts** définitifs de l'essai, selon la grille validée dans la convention signée, puis la DRCI envoie une facture globale (ensemble des surcoûts de l'étude) au promoteur.

Après réception de la lettre de clôture et validation des surcoûts, les **documents de l'essai** sont **archivés** dans des **locaux** adaptés et définis au préalable. La réglementation fixe la **durée d'archivage** à 15 ans. Elle sera portée à 25 ans lorsque le Règlement Européen sera appliqué (6). Elle est de 40 ans en cas de médicaments dérivés du sang et 30 ans pour les médicaments de thérapie innovante (article 9 de la Directive 2015/565) (41). Durant la période d'archivage, cette documentation doit être mobilisables à tout moment, en cas d'audit. À l'issue de la période d'archivage, les documents ne peuvent être détruits qu'avec l'accord du promoteur.

I.1.5.8. Audits et inspections

Des audits et inspections peuvent être conduits au cours ou après la fin de l'étude, afin de vérifier la fiabilité des données, la conformité à la réglementation, au protocole et aux procédures préétablies.

Les audits sont déclenchés par le promoteur alors que les inspections sont déclenchées par une autorité compétente (ANSM, *European Medicines Agency*, *Food and Drug Administration*...). Les **critères de déclenchement** sont multiples : médicament étudié ou indication présentant une innovation particulière ; écarts ou déviations au protocole ; données incohérentes ; nombreuses patients inclus...

Le programme et le calendrier de la visite sont annoncés à l'avance. La visite se déroule selon plusieurs étapes : phase préalable d'ouverture (rencontre avec les équipes), contrôle du dossier de l'étude (présence et mise à jour des documents requis), visite des locaux, vérification du matériel et des locaux. Un audit ou une inspection demande une préparation importante en amont par le pharmacien.

Les **écarts** identifiés lors de la visite sont listés dans un rapport préliminaire, auquel les audités ou inspectés répondent à travers un plan d'action. Enfin, le rapport final est émis. Des sanctions administratives ou des poursuites pénales sont possibles en cas d'écarts majeurs ou critiques.

I.1.6. Circuit des produits de santé expérimentaux

Le **pharmacien** est chargé des missions de **gestion du médicament et du DMS expérimental** (42,43), ce qui comprend : l'approvisionnement, le stockage dans des conditions de conservation conformes au protocole de l'essai, la dispensation des traitements expérimentaux au patient, le suivi des retours de traitements et leur destruction. Le pharmacien doit effectuer la traçabilité des réceptions, dispensations et retours. Tout écart constaté entre les quantités reçues, dispensées, utilisées, retournées et détruites doit être documenté. Ce système permet au pharmacien de concourir à l'évaluation de l'observance du patient, dont dépend la validation des données du patient pour l'essai. La PUI peut également être amenée à réaliser des préparations rendues nécessaires par la RIPH de catégorie 1, ce qui constitue une activité optionnelle soumise à autorisation (7).

Le promoteur s'engage à fournir les ME, dont les médicaments de référence et les dispositifs nécessaires à leur administration ou à rembourser leur achat par la PUI.

Le circuit des **dispositifs médicaux expérimentaux** (DME) est géré selon les mêmes principes que les ME à chaque étape, avec quelques particularités sur certains produits.

Les essais cliniques sur les DM sont récents et sont amenés à se développer. En effet, le Règlement (UE) 2017/745 applicable en 2021 impose la réalisation d'essais cliniques pour l'obtention du marquage CE dans le cas des dispositifs implantables et de classe III (19). Il prévoit aussi une surveillance, notamment clinique, après commercialisation afin d'actualiser les connaissances durant tout le cycle de vie du DM (44).

1.1.6.1. Approvisionnement et réception

L'approvisionnement et le réapprovisionnement peuvent être automatiques ou manuels, en fonction du type d'essai et du promoteur. La plupart des promoteurs industriels utilisent un système *Interactive Web Response System (IWRS)* permettant de tracer la réception des ME et de gérer les stocks de manière automatique.

Le personnel pharmaceutique des essais cliniques se doit d'ouvrir le colis dès réception et de **contrôler les UT réceptionnées** (34) : intégrité, étiquetage, adéquation qualitative et quantitative avec le bon de livraison, présence et conformité des certificats d'analyse et/ou de libération des lots livrés, conformité des températures de conservation pendant le transport ou du délai de livraison défini par le promoteur. Pour les DM, le personnel vérifie le marquage CE si applicable et la déclaration de conformité à jour, ou la conformité aux exigences essentielles attestée par le laboratoire fournisseur.

Les UT sont rangées à l'emplacement prévu et identifié, et la **mise en stock** est tracée conformément au protocole : traçabilité papier (formulaires de comptabilité), informatique (logiciel de gestion pharmaceutique spécifique aux essais cliniques ou tableur dédié sous forme d'ordonnancier) et/ou traçabilité sur un système vocal ou par internet (IWRS par exemple).

Les documents attestant de la réception des UT sont transmis au promoteur.

Une réception **non conforme** conduit à la mise en **quarantaine** des UT, qui sont identifiées séparément au reste du stock, dans une zone adaptée aux conditions de conservation

(température maîtrisée). La non-conformité est déclarée sans délai au promoteur, qui prendra la décision d'utiliser ou non les produits.

1.1.6.2. Stockage

Les ME et DME sont stockés dans des **locaux** spécifiques, dédiés à cette activité, avec accès sécurisé et réservé aux professionnels des essais cliniques. La zone de stockage permet d'identifier clairement et de séparer, sans confusion possible, trois types de stock : le stock actif, les UT périmées et/ou en quarantaine et les retours de traitements.

Le mode de **rangement** permet d'identifier clairement chaque UT du stock actif : par étude, par dosage et par conditionnement. Chaque zone de stockage (température ambiante, réfrigérée ou autres) est dotée d'un système d'**enregistrement des températures**. Toute excursion de température est déclarée sans délai aux promoteurs. Certains essais cliniques nécessitent la mise en dotation des traitements dans un service clinique. Le stockage est alors délégué au service et le pharmacien s'assure des conditions de conservation conformes au protocole et de la traçabilité des températures.

Les UT périmées et/ou en quarantaine sont également stockées à une température conforme aux spécifications du promoteur. En revanche, les exigences quant à la température de stockage ne s'appliquent pas aux retours de traitements.

1.1.6.3. Préparation et contrôle

La PUI peut être amenée à réaliser des préparations, stériles ou non, de traitements expérimentaux.

En amont de la préparation, le pharmacien est responsable de la rédaction et de la validation des **modes opératoires de fabrication** et des **procédures de contrôle**, en fonction des modalités de préparation et des informations spécifiques fournies par le promoteur.

Les préparations sont soumises au respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (21), de Préparation (BPP) (36) et de Pharmacie hospitalière (23). Les contrôles font partie des BPP.

1.1.6.4. Dispensation

Le pharmacien est responsable de l'acte de dispensation des PSE, mais peut la déléguer à du personnel pharmaceutique sous son contrôle (préparateur en pharmacie hospitalière, interne ou externe en pharmacie).

L'**ordonnance protocolaire** doit comporter les mentions réglementaires de l'article R5132-3 du CSP (45), mais aussi les informations requises par le protocole. Cette ordonnance peut être informatisée (ex. : prescription d'anticancéreux). En cas d'**attribution des traitements**, le fax ou le mail d'attribution devra être transmis à la pharmacie avec la prescription.

Les modalités et les rythmes de dispensation sont déterminés lors de la mise en place. La dispensation nominative doit être privilégiée. Cependant, certains protocoles nécessitent une délivrance globale avec mise en dotation des PSE dans les services de soins (ex. : traitement d'urgence ou au bloc opératoire). Dans ce cas, une procédure précise les modalités de renouvellement de la dotation, sur prescription nominative rétrospective.

Pour chaque dispensation, le personnel effectue une analyse pharmaceutique de l'ordonnance (pharmacothérapeutique et conformité réglementaire), puis sélectionne et vérifie les UT, complète l'étiquetage du conditionnement secondaire le cas échéant (pour la gestion des retours). La dispensation est ensuite tracée sur l'ordonnance protocolaire, ainsi que la réalisation du double contrôle indépendant, recommandé pour chaque dispensation.

Il est recommandé de délivrer le traitement au patient lui-même, avec les **conseils pharmaceutiques** sur le traitement protocolaire. Ces informations, issues du protocole de l'essai ou de la brochure investigateur, peuvent être retranscrites sur l'ordonnance protocolaire. Si la remise du traitement au patient est impossible, il est conseillé de tracer sur l'ordonnance la personne à qui le traitement a été remis (proche du patient, investigateur, ARC, TEC, IDE...).

Une **enquête nationale** a été menée en 2018, par les CHU de Nice et Clermont-Ferrand, sur la problématique de la **responsabilité** dans le cadre de la **dispensation des médicaments expérimentaux**. Parmi les 850 répondants, 95% sont des ARC/TEC/IRC et 96% travaillent en CHU. Les répondants considèrent, à 75%, que le pharmacien est le mieux placé pour la remise du traitement au patient. Pourtant 70% d'entre eux sont impliqués dans cet acte, notamment pour faciliter l'organisation du service et l'inclusion des patients. Lorsque ce n'est pas le cas, le personnel qui intervient est principalement celui de la pharmacie, l'infirmier du service et le médecin investigateur. Cette enquête montre la nécessité de réinstaurer un circuit du médicament conforme à la réglementation. Pour ce faire, des recommandations sont proposées au sein d'un **guide professionnel** publié en février 2020,

sous l'égide de la Commission des Pharmaciens de CHU (CPCHU), avec le partenariat de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (34).

1.1.6.5. Gestion des retours

Tout traitement dispensé lors d'un essai clinique doit être retourné à la PUI avec son conditionnement, même s'il a été totalement utilisé. Selon les BPC, « l'investigateur et le pharmacien [...] mettent en place, en collaboration avec le promoteur, un système qui permet de s'assurer [...] qu'un **inventaire** des médicaments stockés, dispensés, utilisés et retournés est établi » (5).

Les retours de traitements correspondent à des conditionnements secondaires et/ou primaires pleins, vides ou entamés. Ils correspondent soit à des unités utilisées ou non, retournées par le patient ou le service (ex. : gélules ou comprimés dans des flacons vrac ou sous blisters, emballages vides d'unités injectables ou de DME), soit à des unités utilisées, par exemple pour une préparation réalisée à la pharmacie (ex. : flacons de formes injectables ou emballage secondaire vide). En général les flacons utilisés de ME cytotoxiques injectables ne sont pas retournés mais détruits immédiatement après fabrication des chimiothérapies, pour des raisons de protection du personnel.

Les traitements retournés sont étiquetés de manière à les identifier, à permettre la traçabilité et à s'assurer de l'**observance** du patient. Une fois la traçabilité réalisée, les retours sont stockés dans la zone dédiée, en attente du prochain monitoring, où la comptabilité des traitements réalisée par la pharmacie est vérifiée (réconciliation finale) avant destruction.

« L'investigateur et le pharmacien [...] mettent en place, en collaboration avec le promoteur, un système qui permet de s'assurer que l'observance des traitements [fait] l'objet d'une documentation appropriée » (5). Celle-ci doit être réalisée au plus près de la dispensation, en fonction des moyens dont dispose la pharmacie. Elle est effectuée *a minima* au cours des monitorings.

1.1.6.6. Destruction des traitements

Le promoteur est responsable de la destruction des **unités utilisées, périmées ou non utilisées** (ex. : excursion de température, fin des inclusions). L'ARC promoteur vérifie la comptabilité des traitements en monitoring, puis autorise leur destruction.

Les modalités de destruction, validées lors de la mise en place par le pharmacien et le promoteur, peuvent être de deux types : **retour au promoteur ou destruction sur site**. Dans le premier cas, c'est l'ARC promoteur qui organise le retour. Dans le deuxième cas, après autorisation écrite de l'ARC promoteur, la pharmacie procède à la mise en destruction et complète un certificat de mise en destruction. Les frais de destruction sont alors prévus dans la grille des surcoûts pharmaceutiques. La destruction, notamment pour le DM, doit prendre en compte la dangerosité du produit (inflammable, électronique, explosif).

Les **ME cytotoxiques injectables** constituent un cas particulier : en général l'unité de préparation des anticancéreux met les produits à la destruction immédiatement après manipulation dans le circuit des déchets cytotoxiques. Un certificat de mise en destruction est réalisé et conservé dans le dossier de l'étude. Il est souvent demandé de conserver l'emballage secondaire vide jusqu'au monitoring.

1.1.6.7. Traçabilité générale et comptabilité

La traçabilité permet d'effectuer la comptabilité des UT et de disposer d'un état du stock en temps réel pendant toute la durée de l'essai, de la réception jusqu'à la réconciliation finale. À chaque étape du circuit des PSE, les informations sont inscrites sur des supports adaptés papiers et/ou informatiques, de comptabilité générale et/ou nominative.

1.1.6.8. Mise en aveugle, gestion et levée d'aveugle

Pour les essais concernés, la pharmacie s'assure du **maintien de l'aveugle à chaque étape** du circuit pharmaceutique. Lors des essais en double aveugle (ni le médecin ni le patient ne connaît la nature du traitement pris), il peut arriver que le **pharmacien** soit « **en ouvert** », c'est-à-dire qu'il ait connaissance du traitement. C'est notamment le cas pour certaines préparations magistrales : seule la pharmacie a connaissance du traitement préparé, elle doit donc s'assurer que la mise en insu est effective.

La **levée d'aveugle** peut être nécessaire dans certains cas de figure, en situation d'urgence (engagement du pronostic vital) ou non (fin de traitement, clôture de l'essai). Elle fait l'objet d'une procédure. La demande écrite et documentée est effectuée par l'investigateur ou le médecin prenant en charge le patient, comme prévu dans le protocole de l'étude. Les personnes habilitées à réaliser cette levée d'aveugle sont définies dans la procédure : il peut s'agir de la pharmacie ou tout autre service ou organisme décrit dans le protocole. En aucun

cas la PUI ne doit effectuer une levée d'insu si elle n'y est pas autorisée par la procédure, même si elle a connaissance du traitement préparé ou administré.

I.1.7. Pharmacie clinique et essais cliniques

La pharmacie clinique est une **mission du pharmacien hospitalier** introduite dans le CSP (article L. 5126-1 2°) par l'ordonnance 2016-1729 du 15 décembre 2016, relative aux pharmacies à usage intérieur : le pharmacien de la PUI doit « mener toute action de pharmacie clinique, à savoir contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé et concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, et en y associant le patient » (32,46).

En **France**, la **SFPC** propose un **modèle de pharmacie clinique**, mais le cadre de la recherche clinique n'y est pas mentionné spécifiquement. Le modèle de la SFPC distingue 3 types de prestations : la dispensation, le bilan de médication et le plan pharmaceutique personnalisé.

Les **modèles américain** de l'*American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)* (47) et **anglais** (48) attribuent un **rôle primordial** au **pharmacien clinicien**, par son implication dans la prise en charge médicamenteuse du patient inclus dans un essai clinique, notamment dans son suivi et son éducation thérapeutiques.

Le personnel pharmaceutique des essais cliniques intervient en routine dans la dispensation du traitement expérimental, premier niveau des prestations de pharmacie clinique (33,49). Le pharmacien peut également développer d'autres activités de pharmacie clinique intégrées au parcours de soin du patient hospitalisé ou ambulatoire, grâce à son expertise sur le PSE et sur le protocole d'essai clinique.

Moon *et al.* ont montré en 2019 que des interventions pharmaceutiques actives permettent de réduire de 25% les erreurs de prescription, améliorant ainsi la sécurité des patients et le respect du protocole (50). Ces interventions consistent principalement à transmettre aux investigateurs un guide de prescription par mail, qui décrit les mentions réglementaires d'une prescription, ainsi que toutes les informations nécessaires pour une dispensation conforme au protocole. Il présente également les types d'erreurs les plus fréquents, les précautions à prendre, des exemples d'ordonnances conformes et des informations sur le médicament expérimental.

Ainsi, le **rôle du pharmacien** dans l'ensemble du processus des essais cliniques est amené à **s'accroître au niveau international**, comme le recommandent l'*ASHP* (51) et l'*Hematology/Oncology Pharmacy Association (HOPA)* (52).

Cependant, une **enquête** menée aux **Etats-Unis** en 2017, auprès de centres de lutte contre le cancer, montre l'écart entre l'importance accordée par les pharmaciens aux services pharmaceutiques dans les essais cliniques et la mise en place effective de ces services (53). Ces écarts concernent l'ensemble du processus des essais cliniques, notamment les actes de pharmacie clinique : recueil de la liste des médicaments concomitants pris par le patient, réconciliation des traitements, conseil au patient, suivi du patient pour évaluer l'observance.

Il semble donc plus **complexe d'appliquer le modèle de pharmacie clinique dans les essais cliniques**, au vu du circuit spécifique des ME et DME et de la « protocolisation » du parcours du patient se prêtant à la recherche.

I.2. Management de la qualité du circuit des produits de santé expérimentaux en établissement de santé

I.2.1. Assurance qualité et gestion des risques en pharmacie hospitalière

I.2.1.1. Emergence et définition du concept de qualité en santé

La **normalisation intégrée des pratiques de soins** est issue des **concepts du positivisme en médecine et du taylorisme**, appliqués initialement au monde de l'entreprise. Elle s'appuie sur une certaine conception de l'organisation du travail et de l'homme qu'est le **principe procédural**, lui-même opposé au principe d'autonomie. Ce dernier mise sur l'homme comme ressource, comme facteur d'innovation et de créativité. En revanche, pour Taylor, les règles du métier sont basées sur une mesure quantitative et objective et sur la norme des standards « qualité ». Ce principe procédural conçoit l'homme comme défaillance potentielle et mise sur la science et les procédures pour éliminer le facteur humain. Dans cette conception, les professionnels perdent en autonomie par la **standardisation** de leurs pratiques. Cette standardisation se justifie dans le domaine soignant, en diminuant les dépenses de santé (bénéfice collectif) et en garantissant la sécurité et la qualité (bénéfice individuel). En effet, elle correspond à un mode de production rationnel, scientifique et objectif du soin (mesurable au sens mathématique) qui répond aux nouvelles demandes des patients (perte de confiance et critiques envers le corps médical, scandales sanitaires, iatrogénie...) (54–57).

Dans les années 50, en Amérique du Nord, on assiste à un changement de paradigme. « L'art médical » de l'époque, basé sur l'apprentissage sur le « terrain » et le bon sens, va laisser la place à l'**épidémiologie clinique**. Ainsi la pratique clinique est rationalisée en s'appuyant sur des données quantitatives issues de la littérature, pour davantage d'efficacité, d'efficience et d'équité. L'*Evidence Based Medicine* et les autorités de tutelles produisent désormais la **norme** (Recommandations de Pratique Clinique) et la **démarche qualité** est une méthodologie pour appliquer ce standard et corriger les pratiques déviantes (hétérogénéité des comportements individuels du médecin dans ses actes techniques ou des comportements organisationnels des équipes de soins).

En pratique, la normalisation intégrée des pratiques de soins se déroule en cinq étapes : la production de la norme (Recommandations de Pratique Clinique et conférences de consensus issues de l'*Evidence Based Medicine*), la formation (Formation Médicale

Continue), l'évaluation (Evaluation des Pratiques Professionnelles), la labellisation (certification et accréditation) et la sanction si non-respect des normes (non-certification, mesures correctives).

Différentes **définitions de la qualité** en santé se sont succédé depuis les années 70. D'abord axées sur le bénéfice individuel lié à la standardisation des pratiques cliniques, ces définitions intègrent aussi désormais l'intérêt collectif, lié à la régulation de l'organisation des soins et des dépenses, promue par les politiques d'amélioration de la qualité. La Haute Autorité de Santé (HAS) propose donc en 2007 la définition suivante : « la qualité d'un système de santé augmente lorsque les soins prodigués sont aussi efficaces, sûrs et accessibles que possible, dans des conditions aussi équitables et efficaces que possible » (58).

Une norme ISO (*International Organisation for Standardisation*) définit la qualité d'un produit ou d'un service comme « l'ensemble des caractéristiques qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites » (59).

Cette définition peut être complétée par la distinction essentielle entre qualité perçue (ou vécue) et qualité réelle (ou délivrée). En effet on distingue 4 types de qualité (ANNEXE 1) et la qualité voulue doit intégrer à la fois les exigences des professionnels et les attentes des patients (60). De plus, il ne faut pas considérer uniquement le produit final, mais la qualité du processus de fabrication du produit ou de la prestation de service. On peut donc retenir la définition suivante de la qualité : « ensemble des caractéristiques qui confèrent au processus de production du produit final ou de prestation du produit final l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites du bénéficiaire et qui satisfont effectivement le consommateur ».

1.2.1.2. Evolution de la réglementation

Les **politiques publiques d'évaluation et d'assurance qualité** se mettent en place après la seconde guerre mondiale, en France comme dans l'ensemble des pays européens. À partir de 1987, différentes autorités de tutelle sont créées.

La loi hospitalière de 1991 donne à l'évaluation un rôle dans la promotion de la qualité des services de soins (61). En 1993, la régulation médicalisée rend les Recommandations de Pratique Clinique opposables (62). En 1996, les ordonnances Juppé introduisent l'accréditation des établissements de santé (63). En 2004 est créée la Haute Autorité de

Santé (HAS), par la loi relative à l'assurance maladie (64). L'une de ses missions est la certification des établissements de santé, qui remplace l'accréditation.

La loi Hôpital-Patients-Santé-Territoires (HPST) du 21 juillet 2009 prévoit une modification de l'organisation interne des hôpitaux et une réorganisation de la coopération entre les établissements d'un même territoire (65). Elle met l'accent sur la gestion des risques associés aux soins, pour permettre une amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins.

Suite à la médiatisation d'accidents graves, l'arrêté du 6 avril 2011, ou « arrêté RETEX » définit le « **système de management de la qualité** » et le transpose à la **prise en charge médicamenteuse** du patient (66). Cet arrêté est un texte de référence en pharmacie hospitalière. Il demande la création d'un programme d'actions assorties d'indicateurs de suivi. Un calendrier des objectifs doit être proposé et validé en Commission Médicale d'Etablissement, sous tutelle de la direction de l'établissement. La gestion des risques doit couvrir l'ensemble du circuit du médicament. La circulaire DGOS/PF2 n°2012-72 du 14 février 2012 permettra de mettre en œuvre l'arrêté RETEX (67).

Ainsi, la qualité a pris au fil des années une place majeure dans la réglementation en santé, impactant notamment l'exercice de la pharmacie hospitalière.

Afin que les établissements de santé puissent atteindre les objectifs fixés par la réglementation, les agences compétentes ont diffusé des **guides et outils de gestion des risques** (Tableau II).

Tableau II : Guides et outils mis à disposition par les agences compétentes pour accompagner les établissements de santé dans la mise en application des textes réglementaires en matière de qualité

Agence à l'origine du document	Titre du document	Contenu du document
Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS)	Guide « qualité de la prise en charge médicamenteuse – outils pour les établissements de santé » (68)	Outils et ressources bibliographiques permettant de sécuriser chaque étape de la prise en charge médicamenteuse
Haute Autorité de Santé (HAS)	Guide de « gestion des risques associés aux soins en établissements de santé » (69)	Outils pratiques : analyse d'évènements indésirables, revue de morbi-mortalité, analyse des risques <i>a priori</i> , audits...

Agence à l'origine du document	Titre du document	Contenu du document
Haute Autorité de Santé (HAS)	Guide « outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments » (70)	Outils contribuant à la mise en œuvre de l'arrêté du 6 avril 2011 (66)
Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), en collaboration avec la DGOS	Liste des 12 « <i>never events</i> » ou événements qui ne devraient jamais arriver (71)	Liste d'évènements à l'origine d'accidents graves, potentiellement létaux et évitables (exemple : erreur d'administration de potassium injectable). Cette liste permet de prioriser les actions à mener au sein des établissements de santé et de sensibiliser les professionnels de santé.
Agence Nationale d'Appui à la Performance des Etablissements de Santé (ANAP)	Outil « Inter Diag médicaments » (72)	Outil d'auto-évaluation des risques par l'unité de soins, à l'origine du questionnaire ARCHIMED (73)
Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES)	Guide « méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé » (74)	Différentes méthodes de gestion des risques à disposition des hôpitaux

1.2.1.3. Définition de la démarche qualité

La démarche qualité est une méthodologie pour mettre en œuvre la norme, c'est-à-dire corriger les pratiques déviantes et les rapprocher des pratiques standard. Différents types de **démarches qualité** sont utilisés (Tableau III).

Tableau III : Définitions des différents types de démarches qualité (60,75)

Contrôle	Activités telles que mesurer, examiner les caractéristiques d'une entité, les comparer aux exigences définies et déterminer ainsi leur conformité
Assurance qualité	Ensemble des actions pré-établies et systématiques, nécessaires pour garantir un niveau constant de qualité . Le système est certifié selon des référentiels ou normes. L'utilisation des normes ISO se développe dans le domaine de la santé. Les défaillances potentielles sont détectées, mesurées et corrigées et font l'objet d'actions préventives en continu.
Amélioration continue de la qualité	Démarche qualité progressive, approche par processus , prenant en compte l'interdépendance de chaque étape, ce qui permet d'anticiper et de prévenir les défaillances. Cette démarche s'oppose au concept selon lequel la meilleure performance est obtenue par le contrôle et la suppression des dysfonctionnements (76).

Management total par la qualité

Management fondé sur la qualité, incluant l'ensemble des membres de l'organisme, avec des objectifs à long terme, que sont la satisfaction du client et les bénéfices pour tous les membres et pour la société. Il s'appuie sur 3 exigences : faire toujours mieux, plus vite et moins cher. Le coût d'obtention de la qualité constitue un outil de gestion. Les établissements de santé n'en sont qu'aux prémices de ce type de management.

L'**amélioration continue de la qualité** est une démarche progressive illustrée par la roue de Deming, aussi appelée *PDCA (Plan-Do-Check-Act)* (Figure 2). Cette méthodologie, développée par Walter A. Shewhart, a été popularisée par le statisticien William Edwards Deming dans les années 50.

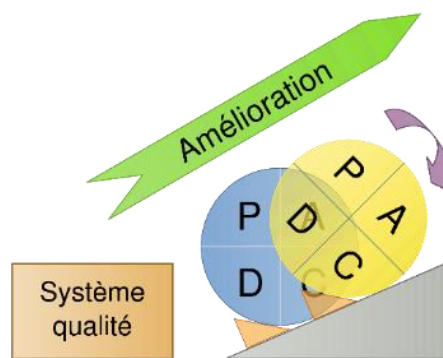


Figure 2 : Roue de Deming ou PDCA (Plan-Do-Check-Act) représentant l'amélioration continue de la qualité

L'amélioration continue est symbolisée par le mouvement perpétuel de la roue sur une pente ascendante. La cale représente le système de management de la qualité qui permet le maintien de la qualité déjà acquise.

Le sigle *PDCA* correspond à un cycle de 4 étapes successives, qui peut s'appliquer à tous les processus (77), comme la prise en charge médicamenteuse et des dispositifs médicaux :

- **P pour plan (prévoir).** La stratégie est définie en identifiant les besoins (analyse des risques), les objectifs d'amélioration et les mesures de traitement des risques. L'organisation interne comprend le pilotage, la définition des rôles et responsabilités, des ressources, la gestion des interfaces.
- **D pour do (réaliser).** La mise en œuvre opérationnelle inclue la mobilisation des équipes, la disponibilité des ressources et l'effectivité de la mise en œuvre (dont la traçabilité).

- **C pour check (contrôler)**. Le fonctionnement du processus est évalué, notamment grâce à des indicateurs pertinents et des audits. Les écarts entre ce qui était attendu et la réalité de terrain sont relevés.
- **A pour act (ajuster)**. Des actions d'amélioration sont mises en place pour corriger les écarts et les résultats sont communiqués aux équipes. Des indicateurs permettent de suivre les actions d'amélioration.

1.2.1.4. Système documentaire

La démarche d'assurance qualité implique l'élaboration d'un système documentaire, au sein duquel les documents sont hiérarchisés selon le niveau de précision de l'information : c'est le principe de la pyramide documentaire (Figure 3).

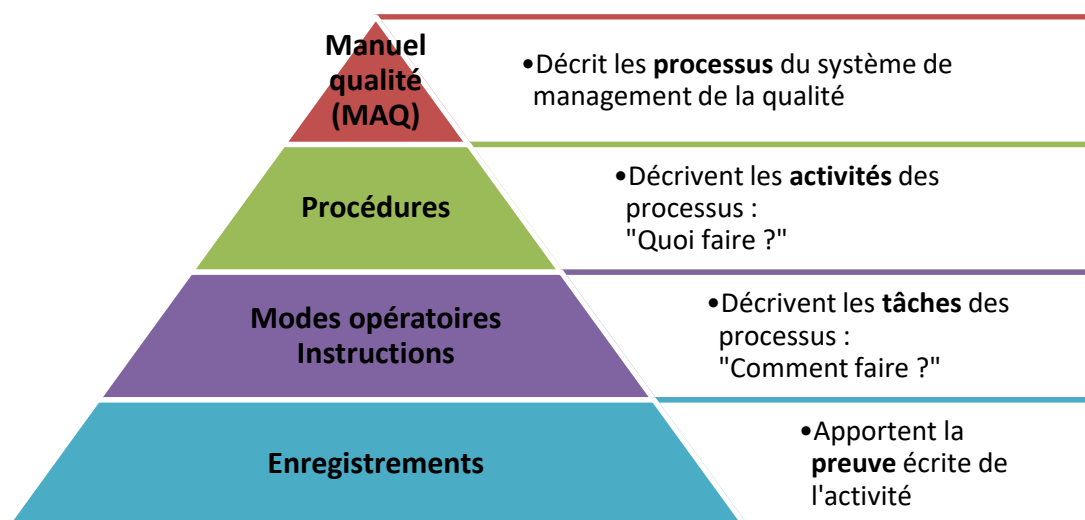


Figure 3 : Pyramide documentaire du système d'assurance qualité. Les documents sont hiérarchisés selon le niveau de détail de l'information, de l'organisationnel vers l'opérationnel.

Les documents se présentent sur tout support approprié (papier ou informatique).

Chaque document est référencé, validé, daté, diffusé et accessible, connu et appliqué, revu périodiquement selon la démarche d'amélioration continue de la qualité.

1.2.1.5. Gestion des risques

Contexte et enjeux : l'erreur médicamenteuse

Les trois principales causes d'évènements indésirables graves (EVIg) sont les actes invasifs, les infections associées aux soins et les produits de santé. Les études ENEIS (Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables associés aux Soins) menées en France en 2004 et

2009 révèlent que 275000 à 395000 EvIG surviennent par an à l'hôpital, dont un tiers sont considérés comme évitables. Parmi ces EvIG, 32.9% sont liés au médicament et 51.2% sont évitables (78). De plus, le guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM montre qu'un EvIG sur deux est lié à une erreur médicamenteuse (79).

L'erreur médicamenteuse est définie par l'ANSM comme « l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte impliquant un médicament durant le processus de soins, [qui] peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient » (80).

Les événements indésirables graves et les erreurs médicamenteuses induisent des dommages pour le patient mais aussi pour l'établissement de santé, par leurs répercussions médiatiques, financières et juridiques.

Ces enjeux majeurs ont conduit les autorités à promouvoir la gestion des risques dans les établissements de santé.

Principes de la gestion des risques

Le risque peut se définir comme « la probabilité qu'une personne subisse un préjudice ou des effets nocifs pour sa santé en cas d'exposition à un danger ». Un risque est caractérisé par la probabilité d'occurrence et la gravité d'un dommage (81).

La gestion du risque en santé est une démarche structurée visant à réduire le risque à un niveau acceptable, afin d'assurer la sécurité du patient et des soins.

Comme l'a montré Reason dans son modèle dit du « fromage suisse », la survenue d'un événement indésirable est un système complexe qui implique nécessairement une succession de dysfonctionnements intervenant à plusieurs étapes du processus (82). La gestion des risques doit donc s'appuyer sur l'analyse de l'ensemble du système : c'est **l'approche systémique**.

La démarche de gestion des risques se déroule en 5 principales étapes, selon la HAS (Figure 4) (83) :

- « mettre en place une **démarche pluriprofessionnelle** grâce à une organisation réunissant tous les acteurs. » En effet, l'efficacité de la gestion des risques implique son « intégration au quotidien dans la gouvernance (et la gestion) de la structure dans laquelle travaillent les professionnels concernés. »

- « **identifier** les risques d'évènements indésirables dans le processus de soins. » Le groupe identifie les risques qui pourraient survenir (*a priori*) et ceux qui se sont déjà produits (*a posteriori*).
- « **analyser** ces risques » en déterminant leurs causes et conséquences et en évaluant leur gravité et leur fréquence respectives. Cette analyse permet de les hiérarchiser afin de les prioriser.
- « **traiter** les risques », c'est-à-dire prévoir des mesures d'amélioration ou « **barrières de sécurité** ». Les risques jugés non acceptables sont traités en priorité. Il existe deux types de solutions pour réduire un risque : réduire la probabilité de survenue (en agissant sur ses causes) et réduire la gravité d'un évènement indésirable (en limitant ses conséquences, par exemple en augmentant sa détectabilité). Dans le plan d'action, chaque action est associée à un responsable, un échéancier et des modalités de suivi (indicateurs, audits...).
- « assurer le **suivi** et l'évaluation de la démarche [en déterminant] les risques résiduels et mettre en place un **retour d'expérience** » (RETEX) entre professionnels.

Organiser une démarche **pluriprofessionnelle**

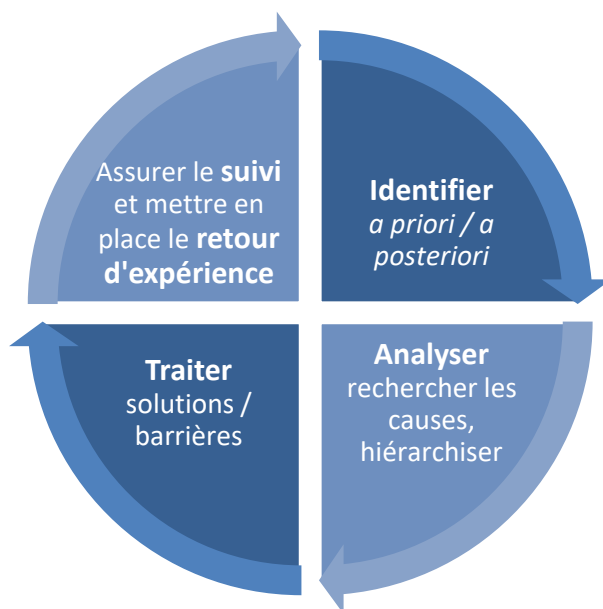


Figure 4 : Principales étapes de la gestion des risques

Gestion des risques *a posteriori*

La gestion des risques *a posteriori* consiste à analyser une non-conformité (écart à la norme) ou un évènement indésirable après sa survenue.

Le prérequis à cette analyse est l'identification des risques par la déclaration des évènements indésirables, tracée sur un support défini, informatique ou papier. La garantie d'une approche non pénalisante, portée par la direction de l'établissement, est indispensable pour promouvoir ces déclarations. En effet, leur analyse vise à identifier les fragilités du système et non les responsabilités des professionnels.

Plusieurs méthodes d'**analyse** descriptive chronologique existent. Les grandes étapes communes à chaque méthode consistent à :

- rencontrer les professionnels concernés,
- reconstituer la chronologie des faits,
- identifier les écarts par rapport aux référentiels (évènements intercurrents),
- identifier les causes.

Les méthodes d'analyse rétrospective majoritairement utilisées dans le domaine de la santé sont les suivantes :

- *ALARM (Association of Litigation And Risk Management)*. Cette méthode est inspirée du modèle de Reason. Chaque évènement intercurrent est analysé selon 7 critères : facteurs liés au patient, aux tâches à accomplir, à l'individu (professionnel de santé), à l'équipe, à l'environnement de travail, à l'organisation et au management, au contexte institutionnel. Il s'agit de la méthode recommandée en première intention selon la HAS (84).
- *REMED (Revue des Erreurs liées aux Médicaments Et Dispositifs médicaux associés)*. Il s'agit d'une adaptation de la méthode *ALARM* aux erreurs médicamenteuses, par l'ajout d'un huitième critère : les facteurs liés au produit de santé (85).
- *Orion*. Chaque évènement intercurrent s'analyse selon 4 critères : humain, technique, environnement, organisation – processus (86).
- *Ishikawa*. Les causes sont recherchées selon le principe des « 5M » : main d'œuvre, milieu, matière, matériel, méthode (87,88).

L'analyse est suivie d'une **restitution** aux équipes, lors d'une réunion avec les analystes et le groupe de professionnels concernés. La réunion se divise en différents temps : présentation

de l'analyse, identification des causes (en amont ou en réunion), choix des mesures d'amélioration, décision du plan d'action et de suivi. La dernière étape de la restitution de l'analyse consiste à diffuser au-delà du groupe, par un retour d'expérience.

Différentes structures sont possibles pour la restitution de l'analyse, basées sur ces principes communs mais présentant certaines spécificités :

- RMM (Revue de Morbidité - Mortalité) : méthode d'apprentissage collectif, souvent orientée sur la prise en charge et la stratégie médicale (89) ;
- CREX (Comité de Retour d'EXpérience) : davantage orienté sur l'analyse de l'organisation ;
- REMED : ciblée sur les erreurs médicamenteuses, cette méthode inclut à la fois l'analyse et sa restitution.

Dans chacune de ces méthodes, les actions d'amélioration sont décidées collectivement en réunion. En revanche, l'analyse des causes se fait soit en amont (CREX, REMED), soit pendant la réunion (RMM).

L'organisation et la planification régulière de ces restitutions d'analyse permet d'en assurer la pérennité, dans une volonté d'amélioration continue de la qualité dans les établissements de santé. À chaque réunion, les actions d'améliorations décidées aux séances précédentes peuvent ainsi être suivies et évaluées selon les modalités définies.

Gestion des risques *a priori*

La gestion des risques *a priori* consiste à appréhender les risques avant leur survenue.

Plusieurs méthodes de gestion des risques existent, parmi lesquelles on peut citer :

- AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité),
- APR (Analyse Préliminaire des Risques),
- HACCP (*Hazard Analysis Critical Control Point*),
- HAZOP (*Hazard and Operability study*),
- Ishikawa = « les 5M » (recherche et analyse des causes) (87,88).

La méthode AMDEC, recommandée par la HAS et la SFPC, est fréquemment utilisée dans les établissements de santé (69,90–93). Cette méthode est une approche fonctionnelle par processus, basée sur l'élaboration d'une cartographie des risques et divisée en plusieurs phases détaillée dans le Tableau IV (87,94,95).

Tableau IV : Etapes de la méthode AMDEC

<p>1) Découpage fonctionnel</p> <p>Décrire le processus découpé en activités successives, comprenant elles-mêmes plusieurs tâches.</p>
<p>2) Identifier les risques, les causes et les effets</p> <p>Identifier les défaillances potentielles (risques) de chacune des tâches, ainsi que les causes, effets (conséquences) et modes de détection de chaque défaillance. La méthode Ishikawa peut être utilisée pour rechercher les causes.</p>
<p>3) Evaluer la criticité des risques</p> <p>Evaluer chaque défaillance en matière de fréquence F (selon les causes), de gravité G (selon les effets) et de détectabilité D. Afin de limiter la part de subjectivité dans l'évaluation, ces 3 critères sont déterminés par plusieurs personnes et des échelles définissent clairement chaque niveau de fréquence, de gravité et de détectabilité.</p> <p>Calculer la criticité de chaque défaillance : $C = F \times G \times D$</p>
<p>4) Hiérarchiser les risques</p> <p>Définir des seuils de criticité et en déduire l'acceptabilité de chaque risque, pour définir la conduite à tenir et le délai d'action associés : risque acceptable (pas d'action), acceptable sous conditions (à diminuer, à surveiller), inacceptable (à traiter sans délai).</p>
<p>5) Définir le plan d'action</p> <p>Les actions d'amélioration visent à réduire la criticité des risques.</p>
<p>6) Suivre le plan d'action</p> <p>Mettre en place des mesures d'évaluation telles que des indicateurs, audits... Renouveler la cotation des risques pour vérifier l'efficacité des actions (risques résiduels).</p>

La cartographie des risques est un outil permettant d'optimiser l'analyse et la gestion des risques. À l'avenir, la gestion des risques *a priori* devra devenir largement majoritaire. En effet, la prévention du risque s'avère plus efficace et moins coûteuse (en moyens humains et financiers ainsi qu'en terme d'image) que la gestion des risques *a posteriori*.

Ainsi, la gestion des risques est une activité essentielle au pharmacien dans le management de la qualité d'un processus à haut risque, tel que le circuit des produits de santé expérimentaux (PSE).

1.2.2. Particularités de l'assurance qualité appliquée aux essais cliniques

Les enjeux de la recherche clinique sont majeurs, en termes d'intégrité des données mais aussi de protection et de sécurité des personnes se prêtant à la recherche. Cette sécurité a été remise en cause récemment suite à des drames survenus dans le cadre d'essais de phase I avec première administration à l'Homme (Londres 2006, Rennes 2016).

Des **erreurs médicamenteuses** surviennent dans les essais cliniques, notamment en oncologie, comme l'ont montré Kane *et al.* en 2016 (96). La majorité des erreurs est corrigée avant d'atteindre le patient (68%) ou n'entraîne pas de dommages (31%). L'étape où se produisent la plupart des erreurs est la prescription (47 %), suivie par l'administration (10 %), la délivrance (6 %) et le contrôle (5 %). La principale cause d'erreur est un non-respect d'une procédure institutionnelle ou du protocole. Cela est certainement lié au fait que les procédures du protocole diffèrent des standards de soins existants.

En 2019, dans un centre de lutte contre le cancer, Moon *et al.* ont démontré que 5% des prescriptions d'essais cliniques comportent une erreur, ce qui excède le taux d'erreurs de 1 à 3% généralement observé en oncologie (50). Des facteurs spécifiques aux essais cliniques expliquent ce risque accru d'erreur : mentions supplémentaires sur l'ordonnance requises par le protocole (identification du protocole, numéros d'inclusion, de randomisation, de visite, de traitement), systèmes de dénomination alphanumérique, complexification des protocoles, méconnaissance des médicaments à l'étude (posologies, calculs de doses, exigences d'arrondis de doses, unités de conditionnement). Les essais de phase III semblent présenter plus de risque d'erreur : ils sont en général randomisés en double aveugle, plus complexes et plus longs que les phases I et II. Le risque d'erreur de prescription est multiplié par 4 avec un promoteur industriel, comparé à un promoteur institutionnel : les études portent souvent sur de nouvelles molécules non commercialisées et mal connues des prescripteurs, et utilisent des numéros de traitements. De plus, les protocoles sont plus complexes car très détaillés, afin d'éviter les erreurs d'interprétation, pour ces essais souvent multicentriques et internationaux.

Etant donné ces risques propres aux PSE, l'assurance qualité fait partie intégrante de la gestion des essais cliniques, notamment au niveau pharmaceutique, avec certaines spécificités.

Les BPC définissent l'Assurance de la qualité comme « l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre pour s'assurer que la recherche est réalisée et que les données sont générées, recueillies par écrit, documentées, enregistrées et rapportées conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur » (5).

Le pharmacien responsable des essais cliniques a donc pour rôle de mettre en place un **système qualité pour la gestion pharmaceutique des essais cliniques**, en cohérence avec celui de la PUI et de l'établissement. Il s'agit d'identifier et d'évaluer « tous les moyens nécessaires à l'exécution et à la vérification des [différentes] tâches [pharmaceutiques] afin de fournir des prestations conformes [...] aux exigences en vigueur » (23), notamment celles décrites dans les BPC. Ces moyens, mis en place conformément à la politique générale de l'établissement et aux référentiels opposables relatifs à la PUI (BPP, BPPH) (23,36), sont « organisés, maîtrisés, adaptés et évolutifs ». Le système qualité permet notamment de s'assurer que les pratiques restent sûres et de qualité malgré les mouvements permanents de personnel au sein des pharmacies hospitalières (changements de poste, roulement des pharmaciens assistants, des internes et des externes en pharmacie).

Le promoteur doit avoir accès au système d'assurance qualité de la PUI.

1.2.2.1. Outils et recommandations

Les BPC et le cadre réglementaire fixent les responsabilités du pharmacien mais ne font pas mention des critères spécifiques à la pratique pharmaceutique dans les essais cliniques. Ainsi, afin de préciser le **rôle du pharmacien** et la **nature des activités pharmaceutiques**, différents **outils et recommandations** ont été publiés ces dernières décennies, notamment par les sociétés savantes américaines (97), canadiennes et françaises (Tableau V).

Tableau V : Liste de recommandations et outils publiés, permettant d'accompagner les pharmaciens hospitaliers dans la mise en application des Bonnes Pratiques Cliniques

Auteur(s)	Année	Titre	Précisions sur le contenu
American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)	1998 (révisé en 2003)	ASHP guidelines on clinical drug research (98)	Recommandations : Définition du rôle du pharmacien et conseils pour la gestion des médicaments en recherche clinique
	2018	ASHP guidelines for the management of investigational drug products (51)	Recommandations : Standardisation du management des médicaments expérimentaux par le secteur essais cliniques des PUI
Société Canadienne des pharmaciens d'hôpitaux	2011	Lignes directrices sur la conduite des activités de recherche en pharmacie (99)	Lignes directrices
	2013	Essais cliniques : Lignes directrices pour les pharmacies des établissements de santé (100)	Lignes directrices
Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC)	1997 (révisé en 2010)	Référentiel de Pharmacie Hospitalière (101)	Référentiel : « Sur le modèle du manuel de certification des établissements de santé de la HAS » Directives et recommandations relatives à différents domaines de la PUI, dont les essais cliniques Trois critères définis pour la gestion des essais cliniques : organisation de l'activité, maîtrise du circuit du produit de santé expérimental et confidentialité
	1998	Manuel d'Auto-Evaluation de Pharmacie Hospitalière (102)	Grille d'auto-évaluation : Outil d'application du référentiel permettant de mesurer les actes de pharmacie hospitalière, y compris le secteur des essais cliniques (66 critères)

Auteur(s)	Année	Titre	Précisions sur le contenu
Guérin <i>et al.</i> (équipe de pharmaciens hospitaliers québécois)	2012	Création d'une grille d'autoévaluation du soutien pharmaceutique aux essais cliniques (103)	Grille d'auto-évaluation : « Outil d'auto-évaluation de la pratique pharmaceutique en recherche clinique en établissement de santé » (40 critères répartis en 6 domaines)
Méthot <i>et al.</i> (équipe de pharmaciens hospitaliers canadiens)	2012	<i>On-site management of investigational products and drug delivery systems in conformity with Good Clinical Practices (GCPs)</i> (104)	Recommandations : Exigences requises et enjeux liés à la gestion des produits de recherche
Siden <i>et al.</i> (équipe de pharmaciens hospitaliers américains)	2012	<i>Pharmacist-prepared dispensing guidelines for drugs used in clinical research</i> (105)	Recommandations : « Outil servant de modèle aux pharmaciens [pour] l'élaboration d'instructions pour l'organisation des activités de [dispensation], de tenue d'inventaire et de gestion des produits de recherche. »
Vinay et Bauler	2018	De la mise à jour du manuel qualité des essais cliniques institutionnels à l'évaluation des pratiques documentaires et professionnelles pour une amélioration continue de la gestion des essais cliniques dans une pharmacie hospitalière (106)	Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, utilisée comme support de formation et comprenant plusieurs outils : Documents types (ordonnances, feuilles de balance des stocks) Audit documentaire Test d'évaluation des connaissances du personnel pharmaceutique des essais cliniques Fiche mémo sur les principales étapes du circuit des produits de santé expérimentaux
Commission des Pharmaciens de CHU (CPCHU) et SFPC	2020	Guide professionnel - Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé (34)	Recommandations : Réglementation, définition du rôle du pharmacien et recommandations sur la gestion des produits de santé expérimentaux, relations internes et externes

L'utilisation de ces outils et recommandations favorise l'amélioration continue de la qualité et l'uniformité des pratiques de gestion des traitements expérimentaux. Ces outils soulignent l'importance des **Procédures Opératoires Standardisées (POS)**, qui sont des « instructions détaillées, écrites, préétablies visant à uniformiser la manière d'effectuer une activité » (5). Ce sont des références qui guident les professionnels de santé, dont les pharmaciens, à chaque étape de la recherche clinique. Le suivi de leur application effective sur le terrain est donc primordial.

1.2.2.2. Certification ISO 9001

La norme ISO 9001 établit les **exigences relatives à un système de management de la qualité** (77). Ce référentiel international s'applique à tout type d'organisme et se base sur **7 principes** (ANNEXE 2). L'organisme doit démontrer son aptitude à satisfaire aux exigences des clients et à la réglementation, par l'engagement individuel et collectif des professionnels et par l'analyse et l'amélioration continue des pratiques. Cette norme vise à augmenter l'efficacité et la satisfaction des clients.

La certification ISO 9001 est organisée par cycles de 3 années, avec un audit complet tous les 3 ans (initial puis de renouvellement) et des audits de suivi annuels.

De nombreux **établissements de santé** se sont déjà engagés dans cette démarche et ont obtenu la certification ISO 9001 (107–112). Elle permet d'augmenter la qualité et l'efficacité des actes des professionnels de santé, grâce à des processus définissant des objectifs clairs et précis, en conformité avec le cadre législatif et réglementaire de leurs activités (ANNEXE 3). Cette approche est totalement tournée vers le patient.

Pour certains établissements de santé, la certification ISO 9001 a été obtenue spécifiquement sur le périmètre de **recherche clinique**, pouvant inclure ou non le **secteur essais cliniques de la PUI**. En 2010, l'unité d'essais cliniques de la PUI du CHU de Limoges est la première en France à obtenir la certification ISO 9001 (107). Il s'agit d'une démarche pluriprofessionnelle, impliquant la direction de l'établissement, le personnel du secteur essais cliniques et les équipes transversales de la PUI, les services administratifs et logistiques. Plusieurs étapes permettent d'aboutir à la certification : « obtention du soutien de la direction, désignation d'un responsable management qualité, formation des pharmaciens à la norme, élaboration de la cartographie des processus, refonte des documents, réalisation d'enquêtes « besoins clients » (promoteurs, investigateurs) et

définition de la politique qualité » (107). Cette dernière représente un compromis entre les besoins des clients et ceux de l'établissement, sur la base réglementaire des essais cliniques.

Le projet de certification ISO 9001 apporte une dynamique d'équipe, à travers la nécessité de l'implication du personnel et des liens interprofessionnels renforcés (107,113). Les revues de processus et de direction permettent la rencontre avec la direction, ce qui favorise l'obtention de moyens financiers et matériels nécessaires pour mettre en conformité les points sensibles identifiés par les audits ou par l'analyse des non-conformités. Un autre enjeu majeur est le renforcement de la reconnaissance externe (investigateurs et promoteurs), objectivé par un indice de satisfaction élevé. Il en résulte une collaboration étroite entre investigateur et pharmacien, qui permet d'optimiser le circuit des produits de santé expérimentaux et ainsi de satisfaire indirectement le patient, qui en reste le maillon central.

1.2.2.3. Système documentaire

Le pharmacien responsable des essais cliniques est le garant du système documentaire, qui se divise en 2 niveaux (34) :

- des **documents généraux**, appelées **Procédures Opératoires Standardisées (POS)**, qui décrivent les différents processus de gestion pharmaceutique des essais cliniques, tels que l'initiation d'un essai, la réception, le stockage, la préparation, la dispensation, la gestion des retours, la destruction, la clôture... ;
- des **documents opérationnels spécifiques à chaque essai clinique** (ex. : modes opératoires), qui présentent chaque étude et les modalités spécifiques pour les différentes étapes du circuit des PSE.

Selon la norme ISO 9001, le nombre de documents rendus obligatoires est relativement restreint. La gestion documentaire doit être un outil au quotidien, composé de documents actualisés et accessibles pour chacun, à toutes les étapes du processus (114).

Tout au long du déroulement d'un essai, le pharmacien maintient le **dossier de l'essai** à jour. Pour cela, il prend connaissance et classe la documentation envoyée par le promoteur. Il analyse l'impact sur le circuit et le cas échéant, met à jour les documents opérationnels et forme le personnel. Il veille également à tracer chaque opération pharmaceutique et à conserver l'ensemble des documents de traçabilité.

1.2.2.4. Rôle de l'informatisation

Dès 1996, Portier *et al.* (115) soulignent l'apport d'un outil informatique rapide et fiable dans la démarche qualité du pharmacien. L'informatisation présente plusieurs avantages (114–118) :

- **sécurisation** de la gestion pharmaceutique des essais cliniques, de la réception jusqu'au retour, en évitant des erreurs de recopiage notamment ;
- **traçabilité** complète de chaque étape, contrôlée par le promoteur lors des visites de monitoring ;
- **fonction statistique** permettant le calcul d'indicateurs.

Un logiciel dédié aux essais cliniques peut être utilisé pour gérer le circuit des PSE. Ce type d'outil peut notamment jouer un rôle facilitateur dans une démarche de certification ISO 9001 (107).

1.2.2.5. Gestion des risques

Les produits de santé expérimentaux impliquent une gestion des risques adaptée, au vu des risques spécifiques liés aux conditions particulières de présentation, d'approvisionnement, de détention et de dispensation.

Gestion des risques *a posteriori*

Le pharmacien gère et signale les non-conformités et événements indésirables au promoteur. Certaines non-conformités sont détectées en monitoring. L'ARC et le pharmacien les signalent alors conjointement dans le compte-rendu de monitoring.

Le secteur essais cliniques de la PUI peut également utiliser un système de déclaration des événements indésirables en interne, qui peut être spécifique des essais cliniques ou commun à l'ensemble de l'établissement (système institutionnel).

Le pharmacien responsable des essais cliniques, en collaboration avec le responsable du système de management de la qualité, s'assure de la mise en place d'actions de réduction des risques : par exemple, réorganiser le rangement des PSE après une erreur de dispensation.

Chaque PSE non conforme est mis en quarantaine et déclaré au promoteur qui décidera de l'utiliser ou non.

Gestion des risques *a priori*

Le circuit des produits de santé expérimentaux a fait l'objet d'analyses de risques *a priori* dans différents établissements de santé. La méthode AMDEC fait partie des différentes méthodes utilisées (119–122). Il est intéressant d'adapter les échelles de cotation des risques aux spécificités des essais cliniques : par exemple, l'échelle de gravité devrait tenir compte non seulement des conséquences sur la prise en charge du patient, mais aussi des conséquences sur le bon déroulement de l'essai.

1.2.2.6. Mesure de la qualité et suivi d'indicateurs

Pour s'assurer que ce qui est écrit et appliqué est conforme à la réglementation (BPC et textes législatifs) ainsi qu'à la politique qualité de l'établissement, le circuit des ME et DME doit être évalué.

La HAS décrit différents moyens de mesure de la qualité et de l'atteinte des objectifs (60) :

- indicateurs qualité permettant de montrer les dysfonctionnements, la performance ou le respect du processus (conformité) ;
- enquêtes de satisfaction auprès des patients ou clients ;
- évaluation des pratiques professionnelles ;
- études du système qualité comprenant les audits qualité internes ou externes (par le promoteur ou par un organisme dans le cadre d'une certification).

Ces évaluations, lorsqu'elles sont conduites de façon régulière et planifiée, permettent un suivi dans le temps et participent ainsi au pilotage de la démarche qualité.

L'évaluation du processus de gestion pharmaceutique des essais cliniques a fait l'objet de diverses publications, notamment concernant les indicateurs et les enquêtes de satisfaction.

Indicateurs

Le pharmacien des essais cliniques met en place des indicateurs qualitatifs et quantitatifs.

Ces indicateurs peuvent être intégrés à un tableau de bord, affiché et présenté à l'équipe des essais cliniques, mais aussi à la direction lors des revues de processus et de direction (77,107). Il s'agit donc d'un outil de communication et de pilotage de la démarche qualité.

Les exigences guidant le choix des indicateurs ont été décrites par Boutry (123) : ils présentent des qualités d'usage (simplicité, représentativité), métrologiques (justesse, fidélité, précision) et systémiques (pertinence, cohérence).

Les indicateurs peuvent répondre soit aux exigences des BPC – en particulier sur les processus de réception, dispensation et stockage – soit aux objectifs définis par la direction dans le cadre de la politique qualité (107,124). Les premiers pourront donc être communs entre différents établissements, les seconds seront spécifiques à chaque structure.

En 2011, le groupe Essais cliniques de la CPCHU a mené un travail visant à identifier les indicateurs quantitatifs et qualitatifs liés à l'activité des essais cliniques, destinés à être recueillis de manière homogène parmi les différentes PUI de CHU au niveau national. 28 indicateurs quantitatifs et 27 indicateurs qualitatifs ont été évalués et classés selon la pertinence et la faisabilité du recueil.

Boutry (123) souligne l'intérêt de laisser « la liberté à l'entreprise de définir les indicateurs pertinents, pourvu que l'on aboutisse à une mesure efficace de la satisfaction du client », d'où l'importance des enquêtes de satisfaction.

Enquête de satisfaction

La norme AFNOR FDX50-172 (125) fournit des recommandations sur les enquêtes de satisfaction, dont l'élaboration doit comprendre 4 grandes phases : préparation, exploration des attentes, mesure de la satisfaction et communication des résultats.

En France, les enquêtes de satisfaction à destination des investigateurs, des promoteurs ou des patients représentent le principal moyen pour évaluer le service pharmaceutique rendu dans le cadre des essais cliniques (107,114,117,118,126–128). Le taux de réponse des promoteurs et investigateurs est en général de l'ordre de 40 à 70%.

Ainsi, de nombreuses publications montrent la reconnaissance du rôle du pharmacien et de la qualité des interventions pharmaceutiques dans le cadre des essais cliniques, tant au niveau qualitatif – avec les enquêtes de satisfaction ou d'autres types d'évaluations (124,129–131) – qu'au niveau quantitatif avec la valorisation des prestations pharmaceutiques (107,132,133).

I.3. Synthèse

Les exigences réglementaires encadrant chaque étape des essais cliniques ne cessent de croître, permettant aux patients d'accéder, en toute sécurité, à des essais de qualité et harmonisés en France, en Europe et à l'international. Cette réglementation doit être respectée par tous les acteurs de la recherche clinique, en particulier le promoteur, l'investigateur, ainsi que ses collaborateurs comme le pharmacien responsable des essais cliniques. Celui-ci est tenu de mettre en place un système qualité pour la gestion des produits de santé expérimentaux, en cohérence avec celui de la PUI et de l'établissement. Les pharmaciens hospitaliers, pour mettre en application les BPC, peuvent se baser sur des recommandations et des outils publiés dans un objectif de normalisation des processus de gestion des ME et DME. Si cette normalisation est particulièrement importante pour les établissements avec une forte activité de gestion d'essais cliniques, elle peut aussi donner une orientation à ceux qui sont moins familiers avec le circuit des produits de santé expérimentaux. Cependant, en France, peu d'outils standardisés sont disponibles pour améliorer l'exécution des essais cliniques dans les PUI. De tels outils, adaptés aux besoins actuels et à l'avancement des PUI dans leur système qualité, permettraient de garantir la sécurité des patients et de protéger l'intégrité des données d'étude, tout en maintenant la conformité réglementaire.

PARTIE II :

ENQUETE NATIONALE SUR LE MANAGEMENT DU CIRCUIT DES PRODUITS DE SANTE EXPERIMENTAUX EN INVESTIGATION

II.1. Introduction

En France, depuis la loi Huriet en 1988 (9), la réglementation, qui vise à harmoniser la gestion des essais cliniques, ne cesse d'évoluer.

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) imposent une méthodologie rigoureuse dans la conduite des essais cliniques (5). Elles fixent les responsabilités et les fonctions de tous les acteurs. Cela concerne notamment le pharmacien hospitalier, « collaborateur de l'investigateur », qui est responsable de la gestion des produits de santé expérimentaux (32). Le pharmacien est donc chargé d'organiser le circuit de ces produits particuliers et de gérer des activités annexes : gestion du double aveugle, gestion des retours, contrôle de l'observance, participation active aux monitorings, audits... La charge de travail des équipes pharmaceutiques tend à s'accroître, en raison de la complexification des protocoles et de l'élargissement des exigences des promoteurs.

Les médicaments et DM expérimentaux présentent des risques spécifiques, liés à leurs conditions particulières de conditionnement, d'approvisionnement, de détention, de conservation et de dispensation. De plus, les enjeux du circuit portent non seulement sur la sécurité des soins, mais aussi sur la qualité des essais cliniques et l'intégrité des données. Le circuit des produits de santé expérimentaux doit donc faire l'objet d'une gestion des risques adaptée.

Afin d'accompagner le pharmacien responsable des essais cliniques dans la mise en pratique de la réglementation, des recommandations et des outils ont été publiés par des sociétés savantes ou des équipes pharmaceutiques hospitalières, notamment au Canada et aux Etats-Unis (51,98–100,103–105).

Pourtant, en France, peu d'outils standardisés sont disponibles pour la gestion des risques associés au circuit des produits de santé expérimentaux (34,101,102,106). C'est pourquoi il apparaît intéressant de développer des outils standardisés de gestion des risques *a priori* comme une cartographie des risques.

Cependant, il est important de s'interroger sur l'utilité et la pertinence des outils proposés par rapport aux besoins des établissements investigateurs d'essais cliniques. En effet, des outils ont probablement été élaborés en interne pour sécuriser la prise en charge des patients inclus, répondre aux exigences réglementaires des essais cliniques et de la

pharmacie hospitalière et parfois obtenir la certification ISO 9001 (77). La proposition d'outils standardisés doit donc être adaptée à l'avancement actuel des PUI dans leur système qualité.

Nous avons donc décidé de débiter ce projet par une enquête nationale à destination des pharmaciens responsables des essais cliniques dans les établissements de santé investigateurs français.

L'objectif principal de ce travail est d'établir un état des lieux national sur le management du circuit des produits de santé expérimentaux dans les établissements de santé menant des essais cliniques. L'objectif secondaire est de prioriser l'élaboration d'outils en fonction des attentes et besoins communs des pharmacies hospitalières en France.

II.2. Matériels et méthodes

Constitution du groupe de travail

Nous avons constitué un groupe de travail (GT) régional « Essais cliniques » au sein du comité technique « Management de la prise en charge médicamenteuse » de l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMÉDIT) de Normandie. Ce GT associe les pharmaciens responsables d'essais cliniques de 4 établissements pivots de la région (CHU et Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Caen et Rouen), le pharmacien coordonnateur de l'OMÉDIT et une interne en pharmacie.

Elaboration de l'enquête

Le GT « Essais cliniques », en collaboration avec un biostatisticien du CHU de Caen, a élaboré une enquête intitulée « Management du circuit des produits de santé expérimentaux - état des lieux dans les établissements de santé français ».

Cette enquête est composée de 76 questions, réparties en 14 rubriques :

- Présentation générale de l'établissement
- Essais cliniques gérés par la PUI de l'établissement
- Indicateurs d'activité
- Ressources humaines
- Certification ISO 9001
- Système documentaire
- Gestion des risques *a priori*
- Gestion des risques *a posteriori*
- Analyse stratégique
- Information du patient
- Formation des professionnels
- Evaluation
- Focus sur les risques de l'établissement
- Attentes et besoins sur la gestion des produits de santé expérimentaux

Après présentation au guichet d'orientation pour la recherche en santé de l'Université de Caen Normandie, l'enquête a été déclarée anonyme par le délégué à la protection des

données, autorisant ainsi sa diffusion *via* le logiciel de sondage en ligne LimeSurvey® de l'Université.

Le questionnaire a donc été créé dans le logiciel LimeSurvey®. Il a ensuite été testé par deux pharmaciens du GT « Essais cliniques » et par un pharmacien responsable d'essais cliniques en CHU n'ayant pas participé à l'élaboration de l'enquête. Ces tests ont permis de s'assurer de l'absence d'erreurs de saisie, de la pertinence et de la bonne compréhension des questions posées.

Diffusion de l'enquête

L'enquête est destinée aux pharmaciens responsables d'essais cliniques des établissements de santé investigateurs français.

Un mail d'invitation, contenant le lien vers le questionnaire LimeSurvey®, a été envoyé à l'ensemble des OMÉDIT, pour diffusion aux PUI des établissements de santé concernés dans chaque région française.

En complément, deux pharmaciens membres du GT « Essais cliniques », exerçant au CHU et au CLCC de Caen, ont communiqué l'enquête par mail aux pharmaciens responsables d'essais cliniques des réseaux CPCHU et Unicancer.

Le questionnaire a été activé pendant 8 semaines. Durant cette période, les établissements ont reçu 2 mails de relance.

Analyse des résultats

Les questionnaires ont été complétés et exploités de façon anonyme. Les commentaires libres notés en complément ont aussi été relevés afin de mieux interpréter les résultats. Le nombre total de répondants varie selon les questions, certaines étant obligatoires et d'autres non. Pour les questions facultatives, les réponses sans objet ou absente n'ont pas été comptabilisées.

Les variables catégorielles (ou qualitatives) sont exprimées en nombre et en pourcentage \pm erreur standard. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm erreur standard. Les réponses ont été comparées avec le test du Chi² pour les variables catégorielles nominales et avec les tests d'analyse de variance (ANOVA), de Kruskal-Wallis ou de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables quantitatives. La corrélation entre 2 variables

quantitatives a été testée avec le test de corrélation de Pearson. Tous les tests statistiques sont bilatéraux et une valeur p inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été effectuées en collaboration avec un biostatisticien du CHU de Caen, avec le logiciel IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

Communication des résultats

Dans un premier temps, la fonction « Statistiques rapides » du logiciel LimeSurvey® a été utilisée pour exporter les résultats « bruts » (sans analyse) et anonymisés de l'ensemble des réponses reçues. Ce fichier indique, pour chaque question à choix unique ou multiples, le décompte et le pourcentage de réponses à chaque proposition (Figure 5). Pour les questions à réponses numériques, sont indiqués le décompte (nombre de réponses), la somme des réponses, l'écart-type, la moyenne, le minimum, les premier et troisième quartiles, la médiane et le maximum (Figure 6).

Type d'établissement :		
Réponse	Décompte	Pourcentage
Centre Hospitalier Universitaire (CHU) (A1)	25	26.60%
Centre Hospitalier hors CHU (A2)	35	37.23%
Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) (A3)	11	11.70%
Clinique privée (A4)	12	12.77%
Autre	11	11.70%
Sans réponse	0	0.00%

Figure 5 : Extrait des résultats « bruts » de l'enquête issus de la fonction « Statistiques rapides » du logiciel LimeSurvey® : exemple de la question à choix unique « Type d'établissement »

Nombre d'essais cliniques actifs (au moins 1 dispensation/an) :	
Calcul	Résultat
Décompte	86
Somme	7329.0000000000
Écart type	139.63
Moyenne	85.22
Minimum	0.0000000000
1er quartile (Q1)	2.75
2ème quartile (Médiane)	11
3ème quartile (Q3)	113.5
Maximum	700.0000000000

Figure 6 : Extrait des résultats « bruts » de l'enquête issus de la fonction « Statistiques rapides » du logiciel LimeSurvey® : exemple de la question à réponse numérique « Nombres d'essais cliniques actifs (au moins 1 dispensation/an) »

Ce fichier a été envoyé par mail, dans le mois suivant la clôture de l'enquête, à l'ensemble des pharmaciens répondants, par l'intermédiaire des OMÉDIT, des réseaux CPCHU et Unicancer (par la suite, tous les mails ont été envoyés aux répondants par l'intermédiaire de ces 3 réseaux). Nous avons précisé dans ce mail que l'analyse statistique et la discussion de ces résultats leur seraient communiquées dans les mois à venir dans le cadre de cette thèse.

II.3. Résultats

II.3.1. Etablissements de santé (ES) répondeurs

Au total, **94 pharmaciens** responsables d'essais cliniques ont répondu complètement à l'enquête, répartis sur 12 régions (11 en métropole et 1 outre-mer) parmi les 18 régions françaises sollicitées. Les répondeurs sont dispersés sur 53 départements sur 101. La Figure 7 illustre la distribution des répondeurs en fonction du type d'établissement.

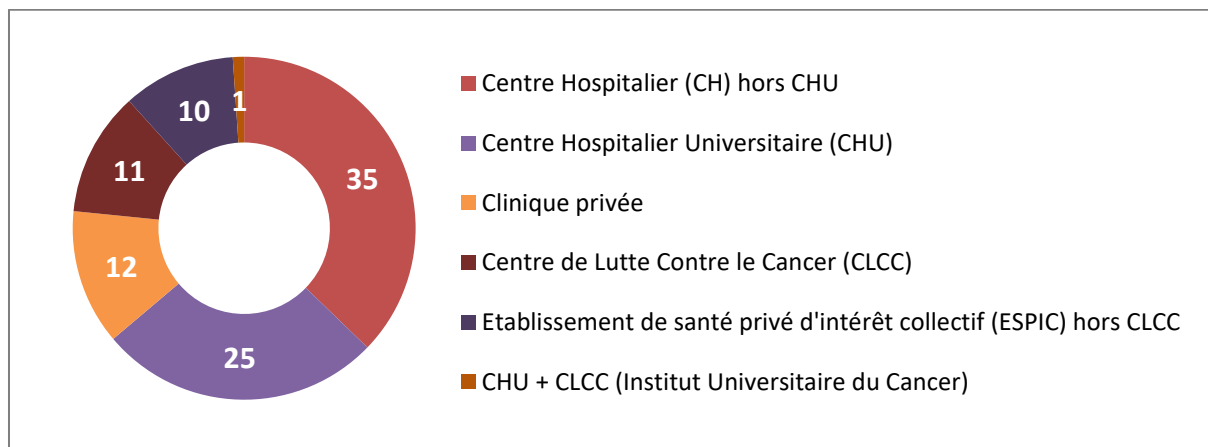


Figure 7 : Nombre de répondants par type d'établissement

Le **taux de réponse** ne peut pas être établi pour tous les types d'établissements, car nous ne disposons pas de la liste des établissements de santé français qui gèrent des essais cliniques en investigation. Cependant, étant donné que tous les CHU et CLCC sont des établissements investigateurs d'essais cliniques, nous pouvons déterminer le taux de réponse pour ces 2 types d'établissement, qui est de 70%.

Les 94 PUI gèrent des essais cliniques soit de cancérologie (n=20), soit hors cancérologie (n=17), soit les deux (n=57).

86 répondants ont renseigné le **nombre d'essais cliniques actifs** (au moins une dispensation par an), dont la moyenne est de 85 ± 140 (minimum = 0 ; médiane = 11 ; maximum = 700). Cet indicateur d'activité est très significativement différent selon le type d'établissement ($p < 0,0005$). La moyenne est de 220 ± 168 pour les CHU et CLCC, et de 13 ± 18 pour les autres.

Un **logiciel de gestion pharmaceutique** spécifique aux essais cliniques est utilisé par 24 PUI sur 94 (26% ± 4,5). Les PUI concernées gèrent significativement plus d'essais actifs en moyenne que les établissements non informatisés ($p < 0,0005$).

II.3.2. Ressources humaines

La distribution des **professions impliquées dans les essais cliniques à la PUI** est présentée en Figure 8. L'intervention d'au moins un pharmacien dans cette activité est indiquée dans 93 réponses sur 94 (99% ± 1%), la seule exception correspondant à une PUI qui n'a aucun essai clinique en cours actuellement. Du personnel non pharmaceutique (ARC, TEC, IRC, ingénieur de recherche) intervient également dans le secteur essais cliniques de 30 PUI sur 94 (32% ± 23%).

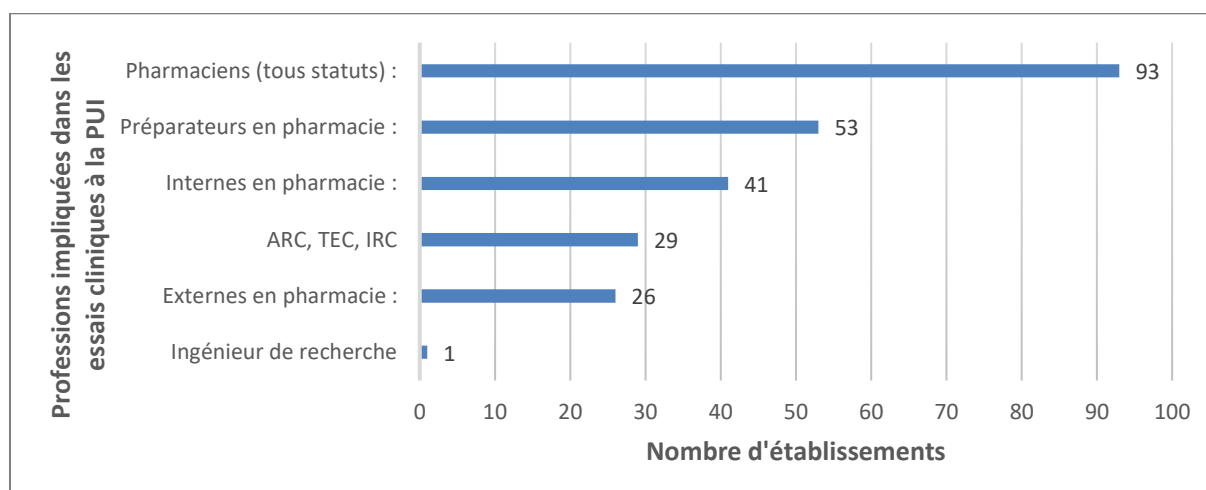


Figure 8 : Distribution des professions intervenant dans les essais cliniques à la PUI pour les 94 établissements (ARC = Attaché de Recherche Clinique ; TEC = Technicien d'Etudes Cliniques ; IRC = Infirmier de Recherche Clinique)

Les **ressources humaines** du secteur essais cliniques ne sont pas **adaptées à l'activité** selon 52 participants sur 94 (55% ± 26%). Parmi eux, 47 participants ont indiqué leur nombre d'Equivalents Temps Plein (ETP) réel et le nombre d'ETP qui serait, selon eux, adapté à leur activité. Le rapport des ETP réels sur les ETP adaptés est de $0,78 \pm 0,17$ en moyenne. Les professions envisagées pour d'éventuels ETP supplémentaires sont les pharmaciens (35/52 soit 67% ± 6,5%), les préparateurs (35/52 soit 67% ± 6,5%), les ARC/TEC/IRC (15/52 soit 29% ± 6,3%), les internes (7/52 soit 13% ± 4,7%) et les externes en pharmacie (3/52 soit 5,8% ± 3,2%).

II.3.3. Certification ISO 9001

La recherche clinique est certifiée ISO 9001 dans 18 établissements sur 94 (19% ± 4,1%) et la démarche de certification est en cours dans 14 établissements (15% ± 3,7%). Parmi ces 32 établissements certifiés ou engagés dans cette démarche, la PUI fait partie du périmètre de certification dans 20 établissements (62,5% ± 8,6%). La proportion de PUI certifiées ou engagées dans cette certification, est très significativement différente entre les CHU, CLCC (46%) et les CH, ESPIC, cliniques (6,4%) ($p < 0,0005$) (Figure 9).

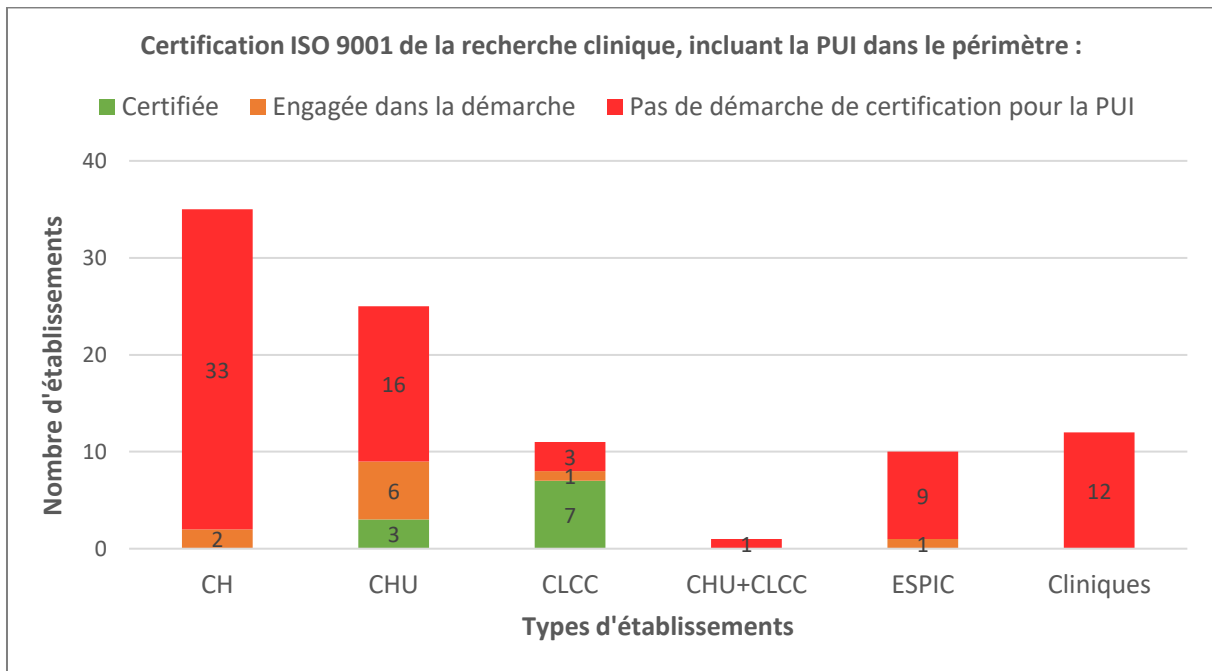


Figure 9 : Nombre d'établissements dont la recherche clinique est certifiée ou engagée dans la certification ISO 9001, incluant la PUI dans le périmètre (en fonction du type d'établissement)

II.3.4. Système documentaire

Un système documentaire (informatisé ou non), sur le circuit du produit de santé expérimental, est mis en place dans 76 PUI sur 94 (81% ± 4,1%). Ce pourcentage est de 94% pour les CHU et CLCC ; il est de 72% pour les CH, ESPIC et cliniques. Cette différence est significative ($p = 0,007$) (Figure 10). Sur 76 systèmes documentaires, 39 (51% ± 5,7%) couvrent l'ensemble de circuit du produit de santé expérimental en investigation (de la faisabilité à la clôture, archivage). Ce pourcentage varie en fonction du type d'établissement : il est significativement différent entre les CHU, CLCC (69%) et les CH, ESPIC, cliniques (37%) ($p = 0,005$).

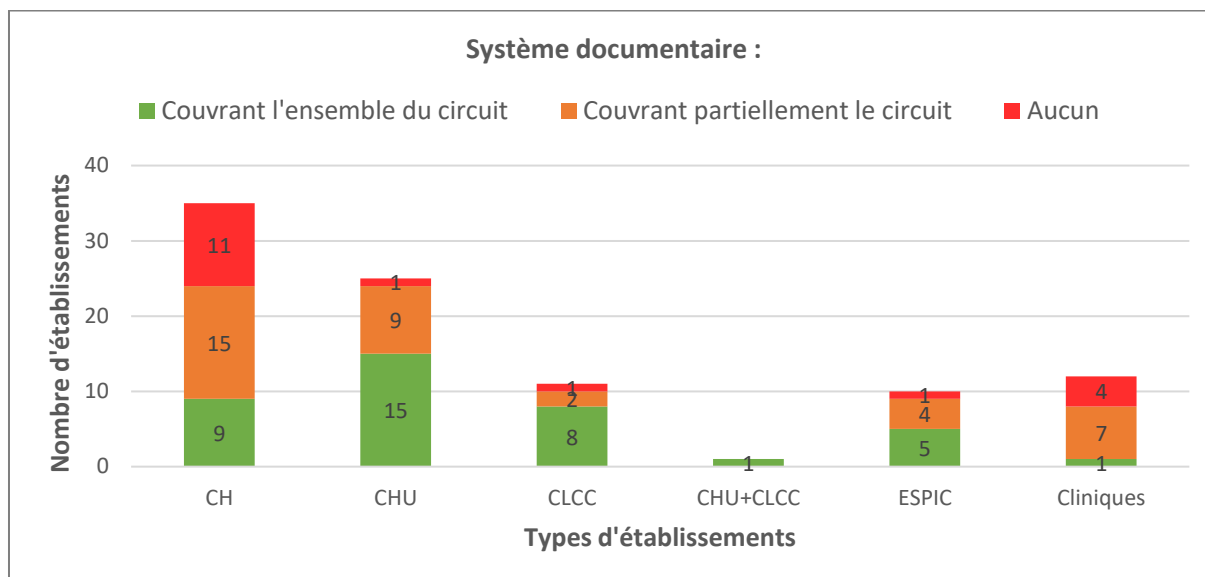


Figure 10 : Nombre d'établissements sans système documentaire, ou dont le système documentaire couvre partiellement ou totalement le circuit du produit de santé expérimental (en fonction du type d'établissement)

II.3.5. Gestion des risques *a posteriori*

Un système de **déclaration des évènements indésirables médicamenteux** (EIM) dans le cadre des essais cliniques existe dans 77 établissements sur 94 (82% ± 4,0%). Parmi les 55 pharmaciens ayant renseigné le nombre de déclarations par an (en 2018), 22 recensent au moins une déclaration dans l'année (40% ± 6,6%), dont 16 recensent au moins 5 déclarations annuelles (29% ± 6,1%). Le nombre de déclarations annuelles est de 10 ± 35 en moyenne, avec une distribution très significativement différente selon le type d'établissement ($p < 0,0005$). La Figure 11 montre les données de déclaration des EIM selon le type d'établissement. Les établissements déclarant au moins un EIM par an ont plus d'essais actifs en moyenne ($p = 0,001$).

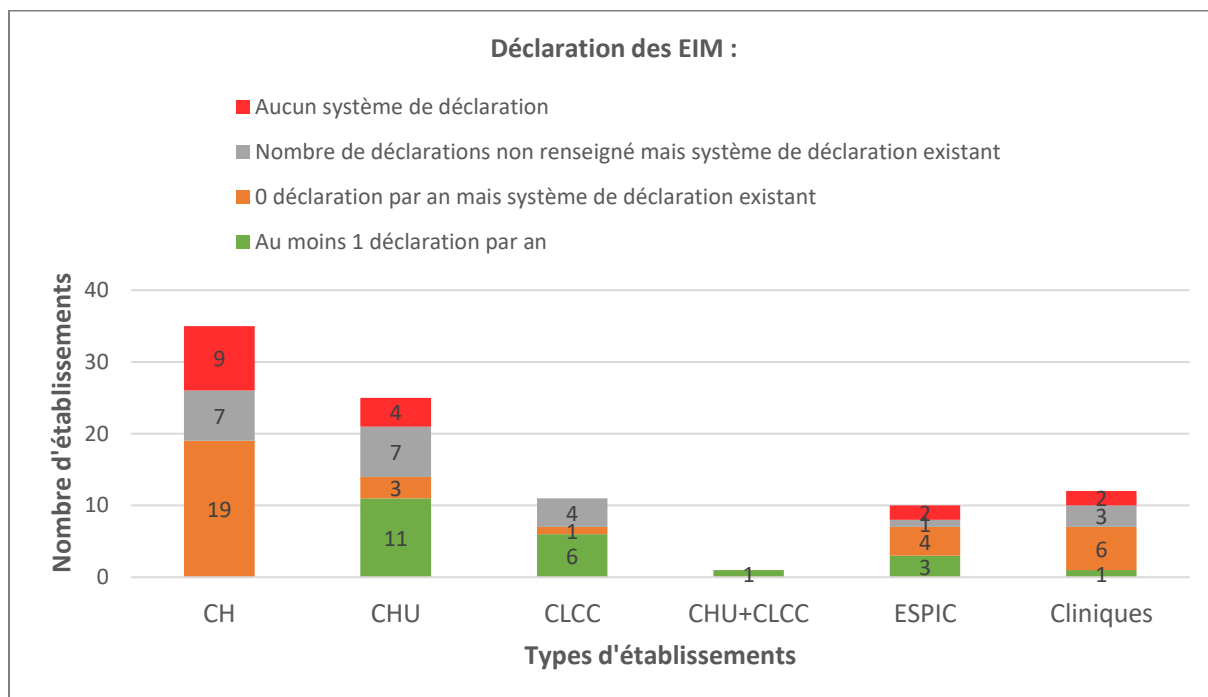


Figure 11 : Nombre d'établissements classés selon l'existence d'un système de déclaration des évènements indésirables médicamenteux (EIM) et le nombre de déclarations par an (en fonction du type d'établissement)

En moyenne, $73\% \pm 38\%$ des EIM déclarés sont traités (planification d'actions d'amélioration), pour les 22 établissements ayant au moins une déclaration annuelle.

Dans 30 établissements sur 94 ($32\% \pm 4,8\%$), des **retours d'expérience (RETEX)** sont mis en place sur les EIM dans le cadre des essais cliniques, cette proportion variant selon le type d'établissement, avec une différence très significative entre les CHU, CLCC (56%) et les autres établissements (16%) ($p < 0,0005$) (Figure 12). Les EIM les plus cités comme faisant l'objet de RETEX sont les EIM transversaux impliquant la PUI et les services de soins (26 sur 30 soit $87\% \pm 6,2\%$) (Figure 13). La méthode REMED est la plus utilisée (16 sur 30 soit $53\% \pm 9,1\%$), suivie par ALARM et Orion (8 sur 30 soit $27\% \pm 8,1\%$ pour chacune). Parmi les 24 pharmaciens ayant renseigné le nombre de RETEX par an (en 2018), 14 recensent au moins un RETEX dans l'année ($58\% \pm 10\%$). Le nombre de RETEX annuels est de $2,6 \pm 5,3$ en moyenne, avec une différence significative entre les CHU, CLCC (2,0) et les CH, ESPIC, cliniques (0,22) ($p = 0,003$).

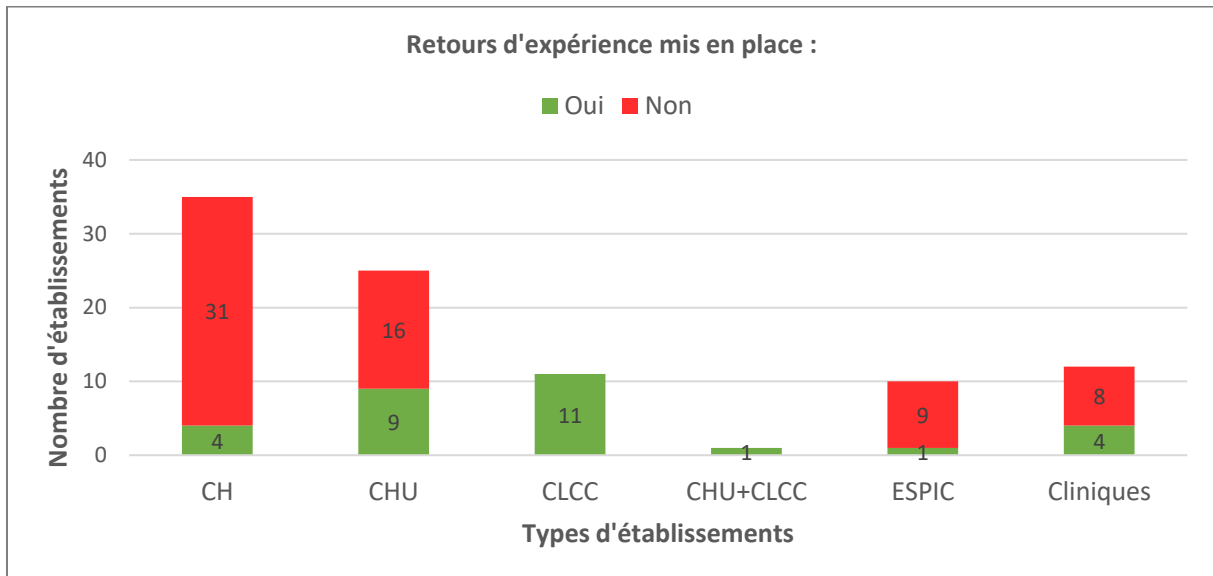


Figure 12 : Nombre d'établissements mettant en place des retours d'expériences sur les évènements indésirables médicamenteux dans le cadre des essais cliniques (en fonction du type d'établissement)

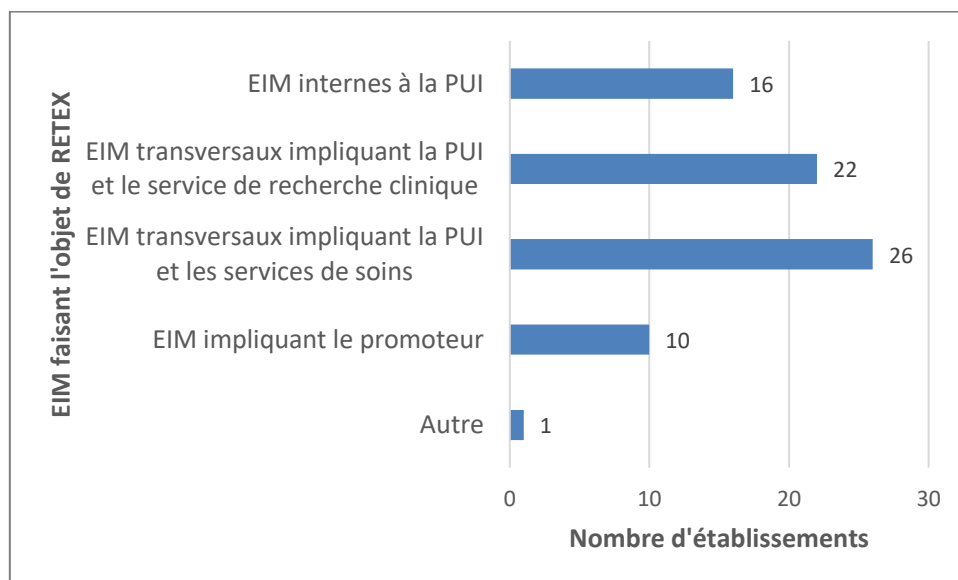


Figure 13 : Distribution des types d'évènements indésirables médicamenteux (EIM) faisant l'objet de retours d'expérience (RETEX) pour les 30 établissements qui ont mis en place les RETEX dans le cadre des essais cliniques

II.3.6. Gestion des risques *a priori*

Une analyse de risques *a priori* est finalisée ou en cours d'élaboration dans 24 PUI sur 94 (26% ± 4,5%), cette proportion variant très significativement entre les CHU, CLCC (51%) et les autres établissements (8,8%) ($p < 0,0005$). Les PUI concernées ont plus d'essais actifs que les autres en moyenne ($p = 0,001$). Ces analyses prennent la forme de cartographies des risques

dans 21 cas (identification et cotation des risques). La Figure 14 montre les degrés d'avancement des analyses de risques *a priori* en fonction du type d'établissement.

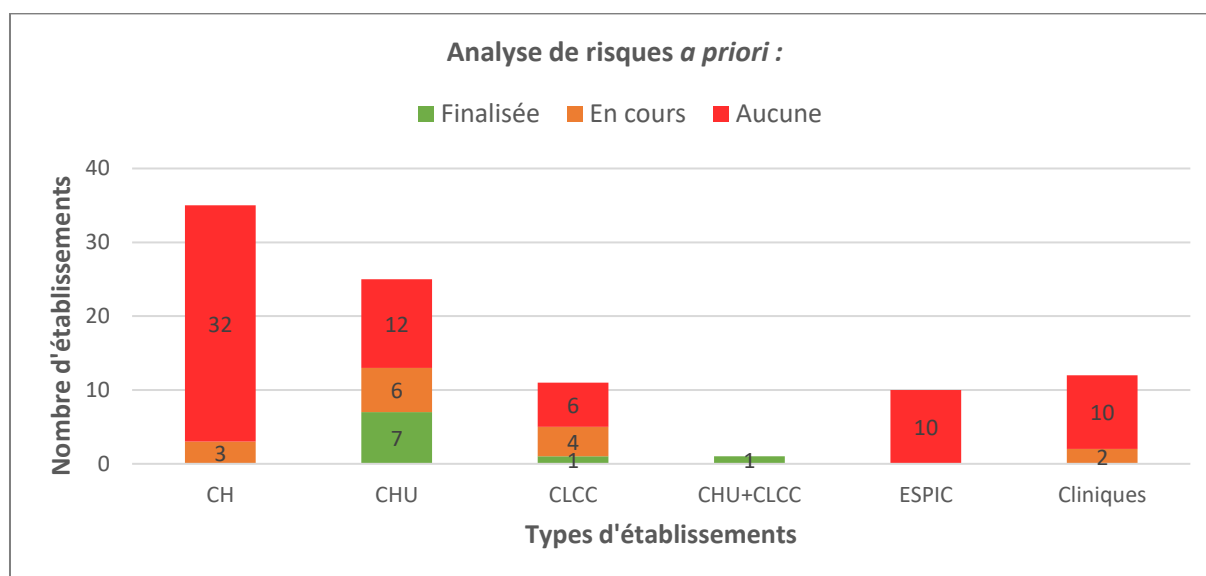


Figure 14 : Nombre d'établissements dont l'analyse de risques *a priori* sur le circuit du produit de santé expérimental est absente, en cours d'élaboration ou finalisée (en fonction du type d'établissement)

Ces 24 répondants ont indiqué les **activités du processus** qui font l'objet d'une telle analyse (Figure 15). Seul un CHU déclare avoir inclus l'ensemble de ces étapes. La **méthode AMDEC** est utilisée par 20 répondants parmi les 24 (83% ± 7,6%).

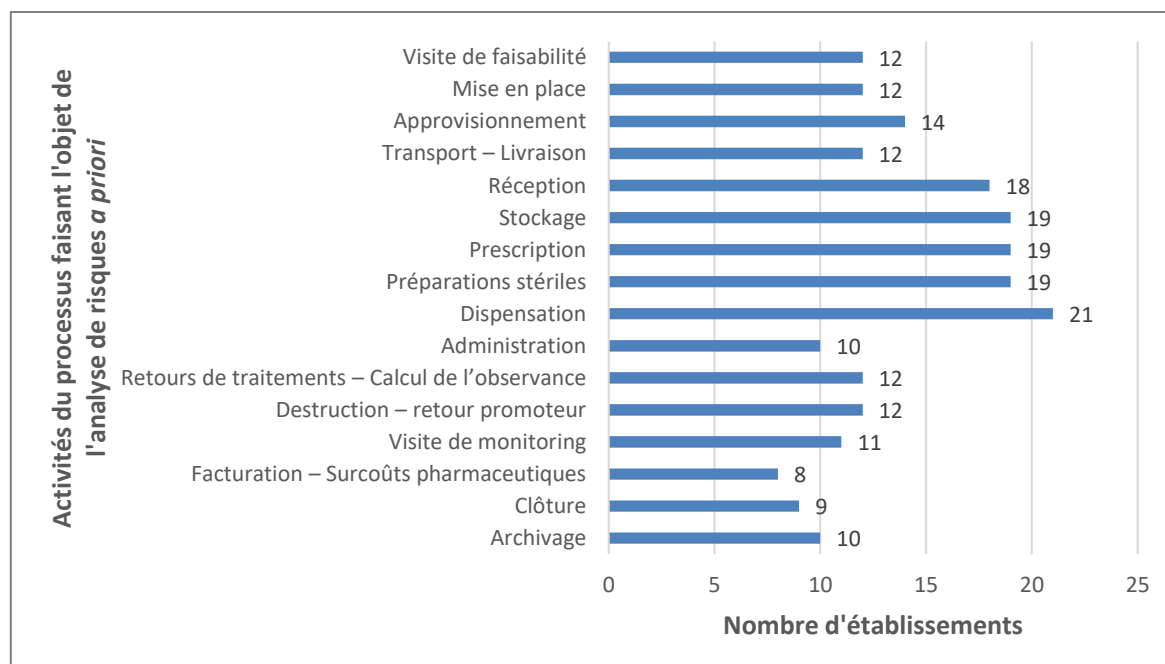


Figure 15 : Nombre d'établissements avec une analyse de risque *a priori*, sur chacune des activités du circuit des PSE, sur un total de 24 établissements dont l'analyse de risques *a priori* est en cours ou finalisée

Pour les 9 PUI dont l'analyse de risques est finalisée, un **plan d'action** basé sur cette analyse a été élaboré. L'année de la dernière version se situe entre 2013 et 2019 (en moyenne 2017 \pm 2,5 ans).

II.3.7. Dispensation et information du patient

La distribution des **professions intervenant dans la remise du traitement expérimental au patient** est présentée en Figure 16. L'intervention du personnel pharmaceutique (pharmaciens, internes, préparateurs) dans cette activité est indiquée dans 81 réponses sur 94 (86% \pm 3,6%). Les autres professions impliquées sont les ARC, TEC, IRC, autres IDE et médecins.

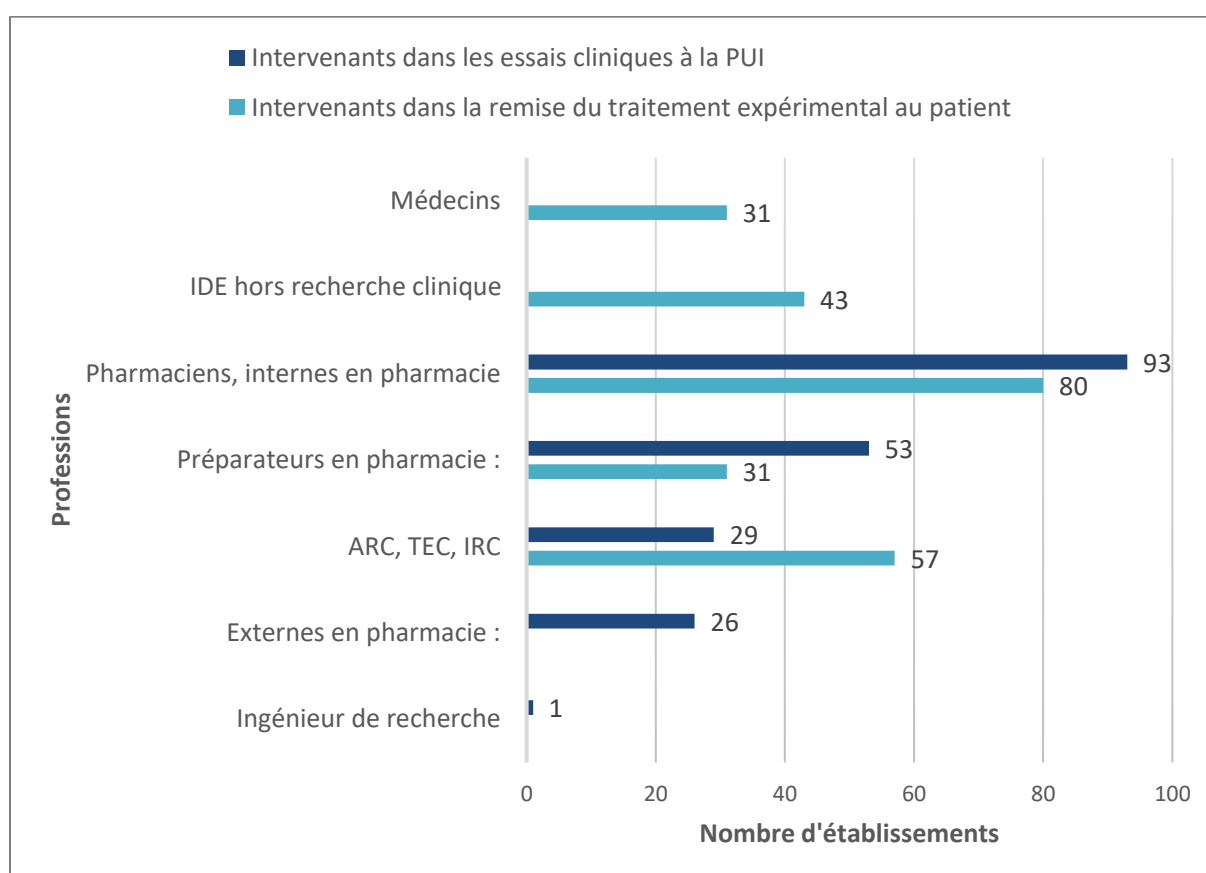


Figure 16 : Distribution des professions intervenant dans les essais cliniques à la PUI et dans la remise du traitement expérimental au patient, sur un total de 94 établissements (ARC = Attaché de Recherche Clinique ; TEC = Technicien d'Etudes Cliniques ; IRC = Infirmier de Recherche Clinique)

La **dispensation des traitements expérimentaux** par la PUI est effectuée selon 3 modalités différentes : dispensation au patient ambulatoire (67 sur 94 soit 71% \pm 4,7%), au personnel (médecin, IDE, IRC, ARC, TEC) pour administration au patient hospitalisé (78 sur 94 soit 83% \pm 3,9%) ou au personnel qui remet lui-même le traitement au patient ambulatoire (69 sur 94

soit 73% ± 4,6%). La proportion de PUI qui dispensent les PSE au patient ambulatoire varie significativement entre les CHU, CLCC (86%) et les CH, ESPIC, cliniques (61%) (p=0,009). Les PUI qui dispensent au patient ambulatoire ont plus d'essais actifs en moyenne (p=0,018).

Parmi 67 PUI effectuant des dispensations de PSE au patient, 53 (79% ± 5,0%) délivrent systématiquement un **conseil pharmaceutique** sur le PSE (information nécessaire à la qualité de la prise en charge). D'autres **informations générales sur le PSE** (différence avec les autres médicaments, rôle de la pharmacie dans le circuit...) sont délivrées pour toute dispensation par 30 PUI sur 67 (45% ± 6,1%). Ces conseils pharmaceutiques et autres informations sont généralement donnés à l'oral (majoritairement) et/ou sur un support écrit : intégration à l'ordonnance et, dans une moindre mesure, plaquette validée par le promoteur.

En cas de remise du traitement au patient par du personnel d'investigation non pharmaceutique, 20 PUI sur 71 transmettent à ce personnel un support d'information pour le patient (28% ± 5,3%).

II.3.8. Formation des professionnels

Parmi 92 PUI concernées par l'accueil de **nouveaux arrivants**, 90 leur délivrent une formation (98% ± 1,5%), dont 19 pratiquent uniquement la formation orale sans support et/ou le compagnonnage (21% ± 4,3%). Cette proportion de formation exclusivement orale diffère significativement entre les CHU, CLCC (8,1%) et les autres établissements (39%) (p=0,02). La formation peut aussi s'appuyer sur un support, comme un module de formation aux BPC (37 sur 92 soit 40% ± 5,1%) ou un livret d'accueil.

Au terme de la formation, les nouveaux arrivants sont **évalués et habilités** dans 42 établissements sur 90 (47% ± 5,3%), avec une différence très significative entre les CHU, CLCC (70%) et les CH, ESPIC et cliniques (28%) (p<0,0005).

Dans 76 PUI sur 94, au moins un professionnel pharmaceutique possède l'attestation de **formation aux bonnes pratiques cliniques** (81% ± 8,4%); cette proportion diffère significativement entre les CHU, CLCC (95%) et les autres établissements (72%) (p=0,006).

Une **formation continue** du personnel est mise en place dans 29 PUI sur 94 (31% ± 4,8%), dont 28 avec une fréquence au moins bisannuelle. La proportion de PUI avec formation continue varie significativement entre les CHU, CLCC (46%) et les autres établissements (21%) (p=0,01).

La moyenne d'essais actifs est significativement plus élevée dans les PUI dont le personnel est formé, évalué et habilité ($p < 0,0005$) et dans celles effectuant une formation continue ($p = 0,002$).

II.3.9. Evaluation du circuit des produits de santé expérimentaux

Parmi les 94 pharmaciens répondants, 49 indiquent utiliser au moins un moyen d'évaluation et de suivi sur le circuit du PSE en investigation ($52\% \pm 5,2\%$), cette proportion variant très significativement selon que l'établissement est un CHU, CLCC (86%) ou un CH, ESPIC, clinique (30%) ($p < 0,0005$) (Figure 17). La moyenne d'essais actifs est significativement plus élevée dans les PUI concernées ($p < 0,0005$). Parmi les différents moyens possibles, les indicateurs de suivi sont les plus fréquemment utilisés (Figure 18).

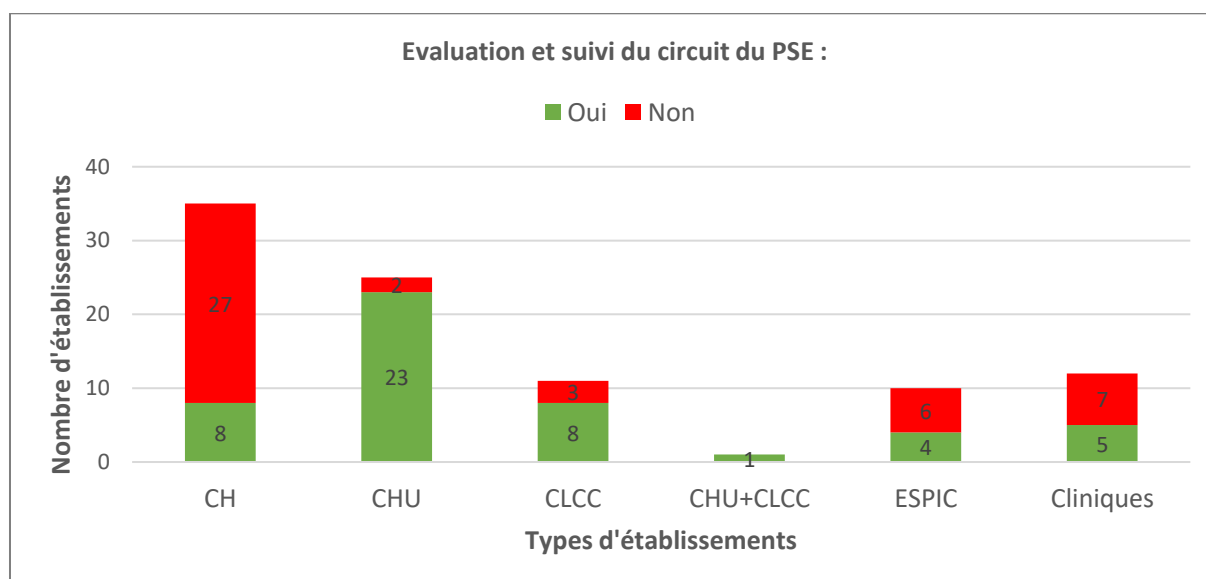


Figure 17 : Nombre d'établissements utilisant au moins un moyen d'évaluation et de suivi sur le circuit du produit de santé expérimental (PSE) (en fonction du type d'établissement)

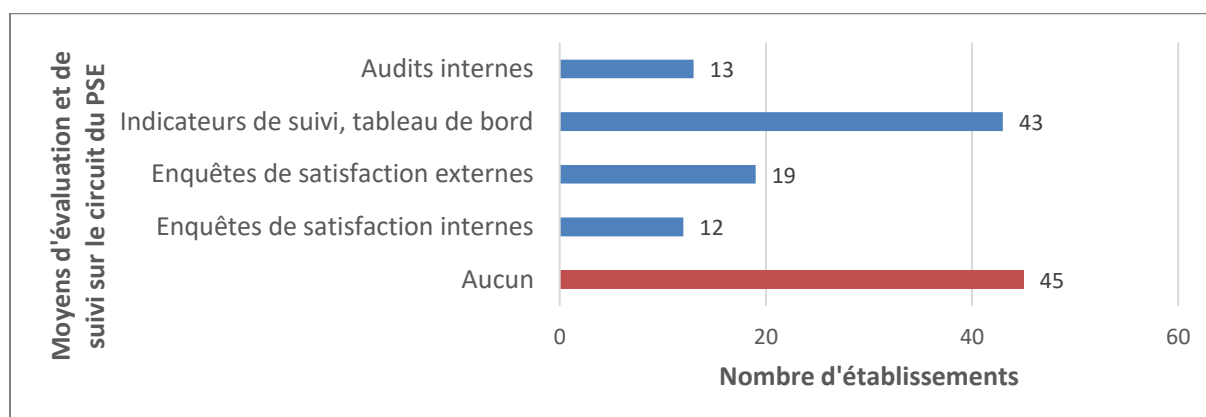


Figure 18 : Distribution des moyens d'évaluation et de suivi sur le circuit du produit de santé expérimental (PSE) en investigation, sur un total de 94 PUI

II.3.10. Score global de mise en œuvre d'une démarche qualité

Afin de synthétiser les résultats présentés précédemment, un **score global** a été calculé pour chaque répondeur. Ce score a été défini en **intégrant les principales composantes de la démarche qualité** : système documentaire, gestion des risques *a posteriori* et *a priori*, formation du personnel, évaluation et suivi. Huit critères sont définis à partir de ces composantes (Tableau VI). Des points sont attribués à chaque établissement en fonction des critères A à G. La somme des points obtenus détermine un score entre I et III (Tableau VII). Le dernier critère H, correspondant à la certification ISO 9001, est associé au score maximal de IV.

Tableau VI : Critères et points associés, permettant de calculer le score global de mise en œuvre d'une démarche qualité pour chaque établissement

Critères		Points associés
A	Existence d'un système documentaire	+1
B	Existence d'un système de déclaration des EIM <u>et</u> 0 déclaration par an (ou nombre de déclarations non renseigné)	+0,5
C	Existence d'un système de déclaration des EIM <u>et</u> ≥ 1 déclaration par an	+1
D	Analyse de risque <i>a priori</i> en cours d'élaboration (non finalisée)	+0,5
E	Analyse de risque <i>a priori</i> finalisée	+1
F	Formation et habilitation du personnel pharmaceutique intervenant dans les essais cliniques	+1
G	Existence de moyens d'évaluation et de suivi sur le circuit	+1
H	Recherche clinique certifiée ISO 9001 <u>et</u> PUI incluse dans le périmètre de certification	Score IV

Tableau VII : Correspondance entre la somme des points associés aux critères du Tableau VI et le score global de mise en œuvre d'une démarche qualité

Nombre de points	[0 ; 2[[2 ; 4[[4 ; 5]	Critère H
Score	I	II	III	IV

Sur les 94 PUI participantes, le score de II est le plus représenté (38/94 soit 40% ± 5,1%), suivi par le score de I (32/94 soit 34% ± 4,9%). Le score moyen est très significativement différent en fonction du type d'établissement ($p < 0,0005$) (Figure 19). Le score de III est obtenu par 14 établissements (15% ± 3,7%), dont 13 CHU. Le score maximal de IV est atteint par 10 établissements (11% ± 3,2%), dont 7 CLCC et 3 CHU. Le score maximal de IV est atteint par 10 établissements (11% ± 3,2%), dont 7 CLCC et 3 CHU. Le score est aussi significativement corrélé au nombre d'essais cliniques actifs : le score augmente avec cet indicateur, avec un coefficient de corrélation $r = 0,59$ ($p < 0,0005$).

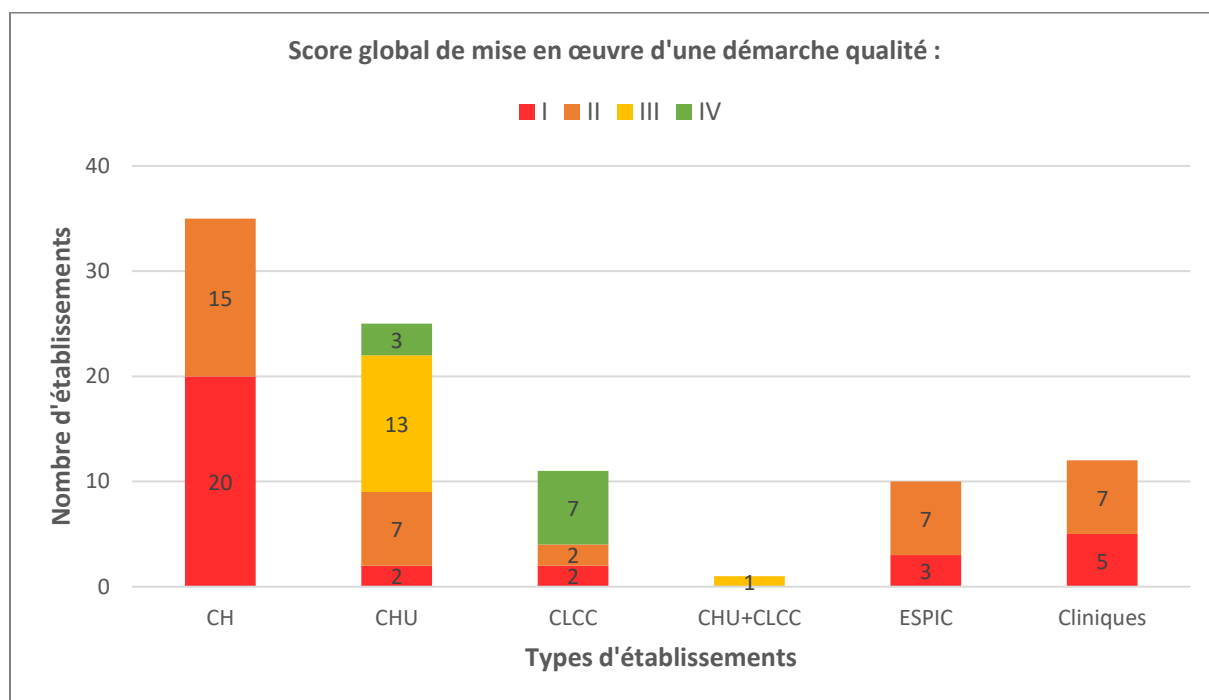


Figure 19 : Nombre d'établissements classés selon leur score global de mise en œuvre d'une démarche qualité, en fonction du type d'établissement

II.3.11. Risques identifiés par les établissements

Quatre grands types de contraintes ou problématiques, susceptibles d'engendrer des non-conformités sur le circuit des PSE, ont été distinguées selon leur origine :

- contraintes venant du promoteur (ex. : approvisionnement, transport, livraison),
- contraintes venant des unités de soins (ex. : prescription, administration),
- contraintes internes à la PUI (ex. : approvisionnement, préparation),
- contraintes venant du patient (ex. : observance).

Les répondeurs ont estimé la fréquence de chaque contrainte et la gravité des risques potentiels associés. Chaque échelle utilisée est constituée de 4 niveaux (Tableau VIII).

Tableau VIII : Echelles de fréquence et de gravité utilisées pour la cotation des différents types de risques ou contraintes

Fréquence	Gravité
F1 : exceptionnel (moins d'1/mois)	G1 : mineure (impact minime facilement contrôlé)
F2 : rare (au moins 1/mois)	G2 : significative (délai minimal, sans impact majeur sur les autres étapes du circuit)
F3 : fréquent (au moins 1/semaine)	G3 : critique (délai important, impact significatif sur les autres étapes du circuit et/ou impact patient réversible)
F4 : très fréquent (au moins 1/jour)	G4 : catastrophique (impact patient irréversible)

Le niveau moyen de **fréquence** pour chaque type de contrainte est compris entre 1 (exceptionnel) et 2 (rare). La distribution des niveaux de fréquence, attribué par l'ensemble des pharmaciens, ne diffère pas significativement entre les 4 types des contraintes ($p > 0,05$) (Figure 20). Le niveau de fréquence estimée augmente significativement avec le nombre d'essais actifs ($p < 0,0005$ pour chaque type de contrainte).

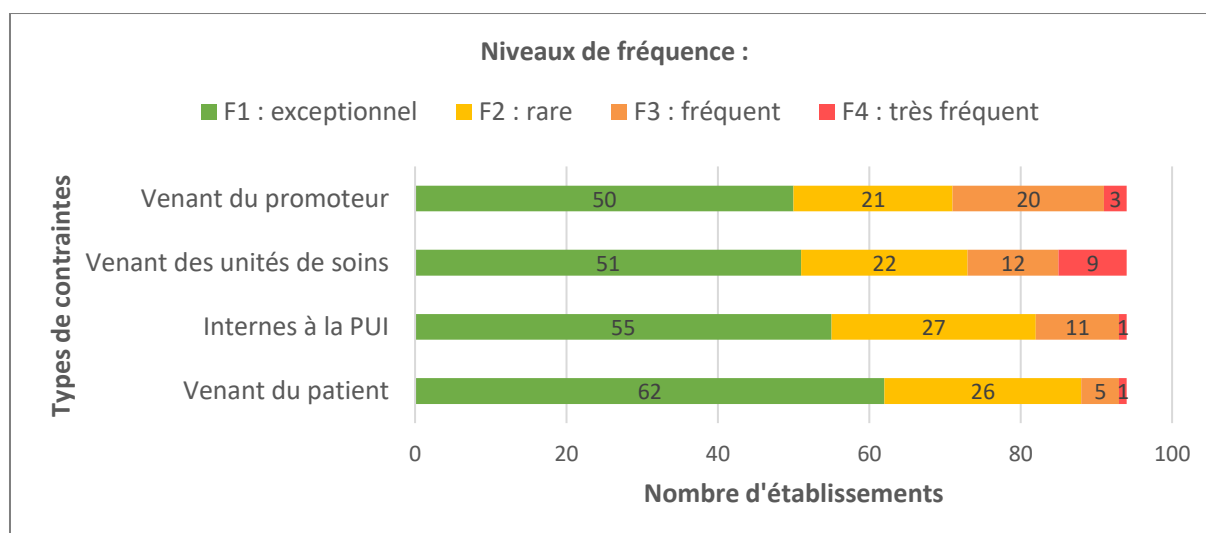


Figure 20 : Distribution des 94 établissements selon le niveau de fréquence attribué par le pharmacien à chaque type de contrainte

Concernant la **gravité**, le niveau moyen est d'environ 2 (significatif) pour chaque type de contrainte. La distribution des niveaux de gravité ne diffère pas significativement entre les 4 types des contraintes ($p > 0,05$) (Figure 21). Le niveau de gravité estimée augmente

significativement avec le nombre d'essais actifs, pour les contraintes venant du promoteur, de la PUI et du patient ($p < 0,02$ pour chaque type de contrainte).

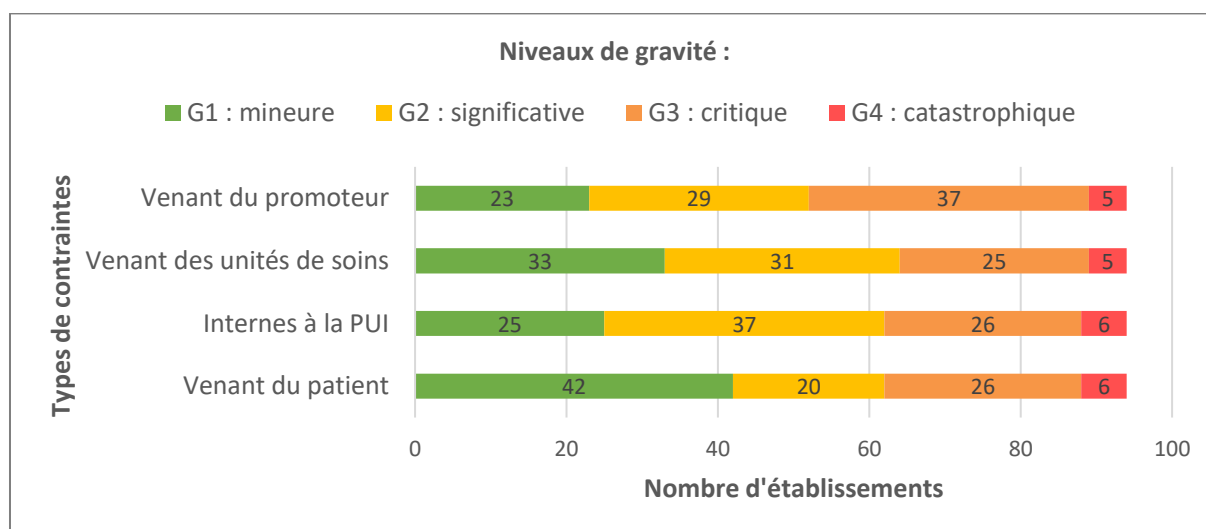


Figure 21 : Distribution des 94 établissements selon le niveau de gravité attribué à chaque type de contraintes

Des commentaires libres ont été complétés par 44 pharmaciens sur 94 ($47\% \pm 5,1\%$), concernant les contraintes les plus fréquentes et les plus graves identifiées dans leur établissement, ainsi que les risques ou non-conformités récurrents et persistants, nécessitant des outils de réduction et de gestion des risques. Le détail des réponses obtenues est indiqué en ANNEXE 4. Le Tableau IX renseigne les **activités du processus** associées aux risques les plus fréquents, les plus graves et persistants.

Tableau IX : Activités du circuit des produits de santé expérimentaux (PSE) pour lesquels les répondants ont identifié les risques les plus fréquents, les plus graves et ceux nécessitant des outils de gestion des risques

Activités du circuit des PSE	Risques les plus fréquents	Risques les plus graves	Risques nécessitant des outils de gestion des risques
Faisabilité et mise en place	X		X
Approvisionnement	X	X	X
Transport – Livraison	X		X
Réception	X		
Stockage	X	X	X
Prescription	X	X	X
Préparations stériles	X	X	X
Dispensation	X	X	X
Administration	X	X	X
Retours de traitements – Calcul de l'observance	X		X

Activités du circuit des PSE	Risques les plus fréquents	Risques les plus graves	Risques nécessitant des outils de gestion des risques
Ressources humaines et formation			X
Traçabilité et système d'information	X		X
Communication	X	X	
Evaluation et suivi			X

Les risques suivants ont été cités par plusieurs répondants (2 à 6) :

- stock insuffisant, rupture de stock (en particulier pour les essais dont l'approvisionnement est automatique, géré par le promoteur) ;
- excursions de température lors du transport et du stockage, associées aux exigences chronophages et hétérogènes des promoteurs, pour le respect, le suivi des températures de conservation et la gestion des excursions de température ;
- dysfonctionnement du système d'attribution des traitements mis en place par le promoteur (IxRS...) ;
- erreur de produit ou de dose lors de la prescription ;
- prescription de PSE sur une ordonnance non protocolaire (ou inclusion dans un protocole hors essai clinique) ;
- non-conformité ou absence de locaux et d'équipements nécessaires à la réalisation de préparations stériles hors anticancéreux (non- faisabilité de certains essais) ;
- erreur de numéro de traitement lors de la dispensation ;
- erreur de produit ou de dose lors de l'administration ;
- défaut de traçabilité de l'observance pour les patients ambulatoires (retours des traitements incomplets ou manquants).

II.3.12. Attentes et besoins sur la gestion des produits de santé expérimentaux

Sur 94 pharmaciens, 88 se montrent **intéressés par des outils standardisés** visant à réduire les risques et sécuriser la prise en charge des patients inclus dans les essais cliniques (94% ± 2,5%).

Neuf exemples d'outils ont été proposés aux pharmaciens. Une échelle à 4 niveaux (0 à 3) a permis à chacun d'évaluer l'**utilité** de ces outils (Figure 22). Pour chaque outil : le score 0 (inutile) a été attribué par 14 pharmaciens au plus (15% ± 3,7%), tandis qu'au moins 63 pharmaciens sur 94 (67% ± 4,8%) considèrent chaque outil comme assez utile (score 2) ou très utile (score 3). La distribution des niveaux d'utilité diffère très significativement entre les 9 outils ($p < 0,0005$). Le score moyen d'utilité est calculé pour chaque outil : le maximum est de $2,5 \pm 0,68$ pour la **grille d'auto-évaluation des risques** (cartographie), avec une différence significative par rapport aux autres outils ($p = 0,0007$). Le deuxième score le plus élevé est obtenu pour la **grille d'audit** ($2,4 \pm 0,75$) et le **support de formation des professionnels** ($2,4 \pm 0,87$).

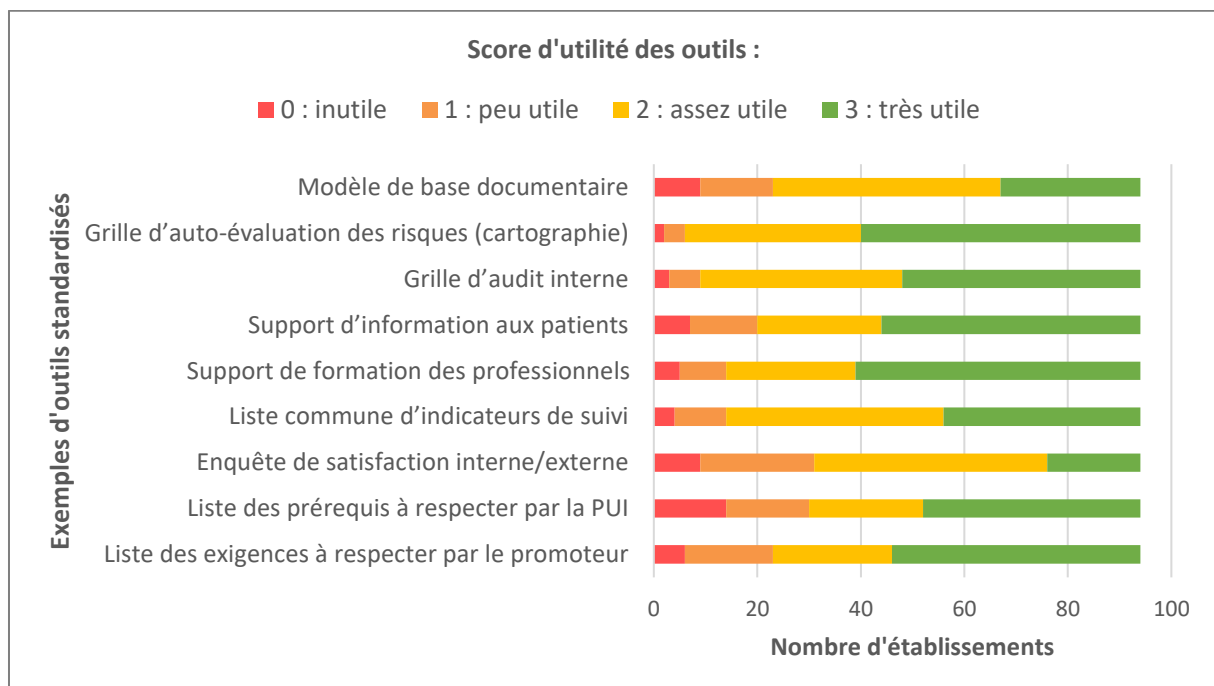


Figure 22 : Distribution des 94 établissements selon le score d'utilité attribué à chaque outil standardisé proposé

Pour 3 outils, le score d'utilité augmente significativement quand le nombre d'essais actifs diminue : cela concerne le modèle de base documentaire ($p = 0,01$), le support de formation ($p = 0,03$) et la liste des prérequis à respecter par la PUI ($p = 0,01$).

Un commentaire a confirmé l'utilité d'une **grille d'auto-évaluation des risques**, sous forme d'une « cartographie type ANAP [Agence Nationale d'Appui à la Performance], spécifique aux médicaments expérimentaux ».

Concernant le **support d'information aux patients**, l'un des participants a sollicité une « réflexion commune » sur une « plaquette d'information [au patient] expliquant les enjeux et contraintes de l'essai clinique, soit générale soit adaptée à l'essai, avec éventuellement une partie plus spécifique : modalités de prises, mode de conservation au domicile, gestion des effets indésirables, interactions et contre-indications. »

Les commentaires libres laissés par certains participants ont permis d'identifier les **outils existants** parmi ceux proposés. Par exemple, la **liste** des 100 **indicateurs** d'activité en pharmacie hospitalière (134), publiée par la SFPC en 2013, inclut 14 indicateurs dans le chapitre « Enseignement et recherche – Essais cliniques », dont 6 indicateurs sur la gestion pharmaceutique des essais cliniques (3 pour l'investigation et 3 pour la promotion). Par ailleurs, la liste des prérequis à respecter par la PUI pour la mise en place d'un essai clinique fait partie du **guide professionnel** (34) publié sous l'égide de la CPCHU en partenariat avec la SFPC (Tableau V en page 50).

Certaines PUI ont également cité leurs outils publiés :

- **outil de codification des interventions pharmaceutiques** réalisées lors de la dispensation des médicaments en essais cliniques – hospices civils de Lyon (135),
- **guide** de la HAS « La **conciliation** des traitements médicamenteux en cancérologie » (136) et exemple de mise en situation lors de l'inclusion des patients en essais cliniques – Institut Bergonié (Bordeaux) (137).

D'autres idées d'outils à développer pour améliorer la qualité du circuit ont été proposées par 16 participants (Tableau X), dont 10 se rapportent à la dématérialisation et l'informatisation de la gestion des PSE. La réduction de l'impact environnemental et le gain de temps dédié à la qualité du circuit ont été cités comme avantages de cette informatisation. L'importance de l'interfaçage du logiciel de gestion des PSE avec les systèmes d'information existants (DRCI, dossier patient informatisé, logiciel de gestion des chimiothérapies) a été citée à plusieurs reprises.

Tableau X : Exemples d'outils pour améliorer la qualité du circuit du PSE, non proposés dans l'enquête mais cités par les pharmaciens participants

Thème	Exemples d'outils à développer
Ressources humaines	« Outil qui permettrait de corrélér le nombre d'ETP (pharmaciens, ARC, préparateur) en fonction du type et du nombre d'essais »
Gestion documentaire	« Réflexion sur la gestion documentaire et son impact environnemental, en limitant le papier et l'espace de stockage : liste de documents nécessaires et suffisants pour le dossier PUI en cours et pour archivage ; mode de stockage (papier, informatique, <i>cloud</i> unique ?) » « Dématérialisation des process le plus possible : travail avec les promoteurs pour avoir une plateforme commune de partage de documents, pour éviter la surcharge de papier dans les classeurs pharmacies remplis de documents à chaque mise en place et à chaque amendement »
Système d'information	« Liste des logiciels pouvant gérer des essais » « Outil informatique couvrant l'ensemble du processus (tous supports intégrés : prescriptions, conseils patients, conseils personnels médicaux, fréquence visite patients, liste des effets secondaires...) » « Intégré au dossier patient informatisé » « Outils de gestion de stock pharmacie pour essais cliniques » « Logiciel de gestion des PSE en lien avec le système d'information recherche de la DRCI pour automatiser la facturation annuelle aux promoteurs » « Utilisation du logiciel dédié à l'oncologie pour la traçabilité des étapes de prise en charge du PSE dans le cadre des essais cliniques » « Logiciel de gestion des essais avec préconisations de commandes et interface avec le logiciel de chimiothérapie »
Communication	« Groupe de travail avec les promoteurs/CRO au sein d'une instance/organisation à identifier, se réunissant plusieurs fois par an, pour anticiper les changements de pratique des promoteurs »
Formation des professionnels	« Formation BPC centrée sur la pharmacie »

Parmi les 94 pharmaciens, 31 ont donné des exemples d'outils mis en place en interne dans leur établissement (ANNEXE 5), dont 27 sont prêts à partager ces outils avec d'autres établissements (87% ± 6,0%).

II.4. Discussion

Cette enquête fournit un état des lieux du management du circuit des PSE en investigation, par les secteurs essais cliniques des PUI en France. Aucune enquête équivalente d'ampleur nationale dans ce domaine n'a été retrouvée dans la littérature.

Elle concerne une **grande partie du territoire français**, avec la participation de 94 pharmaciens responsables d'essais cliniques, exerçant dans 12 régions et 53 départements différents, dont un outre-mer.

Tous les **types d'établissements** concernés par cette activité sont représentés. Quant au domaine des essais cliniques gérés par les répondants, il n'est pas constaté de prédominance de la cancérologie ou des disciplines hors cancérologie. Les CHU et CLCC, qui ont la plus forte activité de gestion d'essais cliniques, représentent plus d'un tiers des participants (39%), tout comme les CH hors CHU (37%). Les autres réponses sont divisées à part équivalente entre 2 types d'établissements privés : les cliniques et les ESPIC hors CLCC.

Cette distribution, ainsi que le taux de réponse de 70%, suggère un **intérêt global de tous les types d'établissements** pour cette thématique du management des PSE. La grande majorité des pharmaciens (94%) se montre en particulier intéressée par des **outils standardisés** visant à réduire les risques, bien qu'un tiers d'entre eux citent des outils élaborés en interne. Ils sont majoritairement prêts à partager leurs outils, ce qui est en faveur d'un développement d'outils collaboratifs entre établissements. De plus, chacun des 9 outils proposés est jugé utile par au moins les deux tiers des répondants. Nous allons maintenant revenir sur les principaux résultats de notre état des lieux, afin d'identifier **les besoins et les attentes** des PUI sur la gestion des PSE, ainsi que les **outils** à développer en priorité.

Plus de la moitié des répondants considèrent que les **ressources humaines** sont insuffisantes par rapport à l'activité du secteur. Ces ressources, exprimées en ETP, sont évaluées en moyenne à 78% du nombre d'ETP adapté. Cependant il s'agit d'estimations et l'un des répondants exprime le besoin d'un outil permettant d'évaluer le nombre d'ETP nécessaires en fonction du type et du nombre d'essais. Toutes les PUI qui gèrent des essais cliniques ont un pharmacien qui intervient dans cette activité, conformément à la réglementation (§1.1.3). Les préparateurs et les étudiants en pharmacie sont également impliqués dans ce secteur (préparateurs dans 56% des PUI, internes dans 44%, externes dans 28%), ainsi que du personnel de recherche clinique non pharmaceutique (ARC, TEC, IRC dans 31%). Lorsque les

RH sont considérées insuffisantes, les professions envisagées en ETP supplémentaires sont surtout les pharmaciens (67%) et les préparateurs (67%), puis les ARC, TEC et IRC (29%). Les étudiants en pharmacie sont peu envisagés : le turn-over important de ce personnel en formation peut expliquer ce résultat, puisqu'il nécessite de former régulièrement ces nouveaux arrivants au circuit spécifique des PSE. Quelques répondants déclarent d'ailleurs avoir développé en interne des supports de formation spécifiques aux externes et internes en pharmacie.

Le secteur essais cliniques de la PUI appartient au périmètre de **certification ISO 9001** de la recherche clinique dans 10 établissements sur 94, dont 3 CHU et 7 CLCC. D'autres PUI sont engagées dans cette démarche, principalement en CHU. Cette approche de certification, qui permet d'optimiser le circuit des PSE par le management de la qualité (§I.2.2.2), est donc engagée presque exclusivement dans les PUI de CHU et CLCC. 72% des CLCC sont concernés, ce qui s'explique par la certification de l'ensemble de la recherche clinique du réseau Unicancer obtenue en 2018 (138), bien que la PUI ne soit pas systématiquement incluse dans le périmètre.

Cette enquête montre d'ailleurs que les établissements avec une forte **activité de gestion d'essais cliniques**, en particulier les CLCC et les CHU, ont mis en place une **démarche qualité** du circuit des PSE, dans des proportions significativement plus élevées que les autres établissements pour toutes les composantes investiguées : système documentaire, gestion des risques *a posteriori* et *a priori*, dispensation au patient ambulatoire, formation du personnel, évaluation et suivi.

Notre **score global de mise en œuvre d'une démarche qualité**, qui intègre ces composantes, met en évidence ces mêmes **disparités selon le type d'établissement**. Ce score est d'autant plus élevé que la PUI gère un nombre important d'essais cliniques. Le choix des critères pourrait être discuté et considéré comme arbitraire, néanmoins il permet de fournir une synthèse des nombreux éléments de l'enquête par une vision globale. Le score II étant le plus répandu, cela suggère que les PUI ont, dans l'ensemble, initié une démarche qualité, mais que la mise en place n'est pas effective pour toutes les composantes.

Un **système documentaire** sur le circuit des PSE, premier pilier d'une démarche d'assurance qualité (§I.2.1.4 et §I.2.2.3), est mis en place dans la plupart des PUI (81%), mais seuls 51% couvrent l'ensemble du circuit. L'outil proposé, un modèle de base documentaire, est jugé

utile par trois quarts des pharmaciens, et très utile par les pharmaciens gérant le moins d'essais cliniques (moins d'un tiers des répondants).

Le circuit des PSE est peu **informatisé** dans les établissements : seul un quart d'entre eux utilise un logiciel de gestion pharmaceutique spécifique aux essais cliniques. Elle concerne cependant la majorité des PUI gérant de nombreux essais cliniques. Cette informatisation et cette dématérialisation de la gestion des PSE est citée spontanément par 10 répondants, comme un outil offrant un gain de temps dédié à la qualité du circuit, tout en réduisant l'impact environnemental. L'importance de l'interfaçage du logiciel de gestion des PSE avec les systèmes d'information existants (DRCI, dossier patient informatisé, logiciel de gestion des chimiothérapies) est aussi mise en évidence dans ces réponses (§1.1.4.5). Les apports de l'outil informatique ont également été décrits par Portier *et al.* (sécurisation, traçabilité complète et calcul d'indicateurs) et par Maillan *et al.* qui soulignent son rôle facilitateur dans la démarche de certification ISO 9001 (§1.2.2.4).

Un système de déclaration des EIM est disponible dans 82% des cas, mais seuls 40% d'entre eux sont réellement utilisés (au moins 1 déclaration par an), avec une moyenne de 10 déclarations annuelles. Cette **gestion des risques a posteriori** est très inégale entre les établissements. Le traitement des déclarations, dans les trois quarts des cas, aboutit à la planification d'actions d'amélioration. Seuls 15% des établissements organisent au moins un RETEX par an (entre 2 et 3 par an en moyenne). Plus de la moitié de ces établissements y analysent des EIM internes à la PUI, mais ils sont encore plus nombreux à analyser des EIM transversaux, ce qui témoigne d'une démarche partagée et collaborative de gestion des risques, entre la PUI et les services de soins ou de recherche clinique.

Bien que la gestion des risques *a posteriori* ne soit effective que dans une minorité de structures, aucun outil associé n'est proposé dans cette enquête. En effet, les méthodes existantes, largement utilisées dans les établissements de santé, ne sont pas spécifiques des essais cliniques, mais peuvent être utilisées dans ce cadre (§1.2.1.5). D'ailleurs, 24 des 30 pharmaciens concernés déclarent utiliser la méthode REMED, ALARM ou Orion.

La **gestion des risques a priori**, notamment par la méthode de cartographie AMDEC (§1.2.1.5), est initiée ou finalisée dans environ un quart des PUI. Les 9 analyses de risque finalisées ont toutes abouti à un plan d'action, qui a été révisé en moyenne il y a environ 2 ans, en accord avec la fréquence d'actualisation généralement recommandée. Cependant,

seule une PUI a inclus dans cette analyse toutes les étapes du circuit des PSE (de la faisabilité à l'archivage). Les étapes de réception, stockage, prescription, préparations et dispensation sont les plus souvent analysées. Ces résultats indiquent un besoin d'**outil d'auto-évaluation des risques**, qui obtient effectivement le meilleur score d'utilité parmi les outils proposés et qui fait l'objet d'un commentaire spécifique.

Différentes modalités de **dispensation** des PSE coexistent dans les PUI : la dispensation au patient ambulatoire (71%), ou bien au personnel non pharmaceutique, qui administre ensuite le traitement au patient hospitalisé (83%) ou qui le remet au patient ambulatoire (73%). Ainsi, bien que le CSP impose que l'acte de dispensation soit réalisé par le personnel pharmaceutique sous responsabilité du pharmacien (§1.1.6.4) (ce qui est le cas dans 86% des établissements), cette enquête montre que la **remise du traitement expérimental au patient** implique également les médecins (32% des établissements) ainsi que les ARC, TEC, IRC (61%) et les IDE hors recherche clinique (44%). Ces données concordent avec l'enquête nationale des CHU de Nice et Clermont-Ferrand en 2018, où 70% des ARC/TEC/IRC déclarent être impliqués dans cet acte, tout comme les investigateurs et les autres IDE, notamment pour faciliter l'organisation du service et l'inclusion des patients. Le guide professionnel de la CPCHU a été publié, notamment suite à ce constat, pour fournir des recommandations sur le circuit des PSE, en conformité avec la réglementation (34). Ce guide, publié en 2020, répond à l'un des outils proposés dans notre enquête : la liste des prérequis à respecter par la PUI.

L'information et le conseil au patient est une étape réglementaire de la dispensation. Lorsque la PUI dispense le traitement directement au patient, elle délivre un conseil pharmaceutique sur le PSE dans 80% des cas, ainsi que des informations plus générales sur le circuit des PSE dans 45% des cas. Ces informations sont majoritairement données par oral, mais sont aussi parfois intégrées à l'ordonnance. Plus d'un quart des professionnels non pharmaceutiques se voient remettre un support d'information par la PUI destiné au patient auquel ils remettent le traitement. L'utilité d'un **support d'information** standardisé est affirmée par 79% des répondeurs. L'un d'entre eux a exprimé la volonté d'une réflexion commune sur ce type de support, afin d'expliquer les enjeux et contraintes de l'essai, et de fournir un conseil pharmaceutique spécifique au PSE dispensé.

L'enquête révèle que la **formation** initiale concerne la quasi-totalité des secteurs essais cliniques des PUI. En effet, 81% d'entre elles incluent au moins un professionnel formé aux bonnes pratiques cliniques, et 98% forment les nouveaux arrivants (dont 79% avec un

support et 40% avec un module BPC). Cependant, moins de la moitié des PUI évaluent et habilite le personnel après la formation. De plus, la formation continue, au moins tous les 2 ans, est réalisée par moins d'un tiers des participants. Le support standardisé de formation des professionnels a d'ailleurs obtenu l'un des scores moyens d'utilité les plus élevés, particulièrement pour les établissements avec une faible activité d'essais cliniques. L'un des pharmaciens propose qu'il prenne la forme d'une formation BPC spécifique à la PUI.

Environ la moitié des pharmaciens **évaluent le circuit** du PSE en investigation, par différents moyens : les indicateurs de suivi et tableaux de bord sont les plus utilisés, alors que les audits internes et les enquêtes de satisfaction sont peu répandus. Trois outils ont été proposés : la liste commune d'indicateurs de suivi, l'enquête de satisfaction et la grille d'audit interne. Cette dernière obtient le meilleur score, avec 90% des pharmaciens qui la trouvent utile. Quant à la liste d'indicateurs, notons que celle de la SFPC publiée en 2013 (134) inclut 6 indicateurs sur la gestion pharmaceutique des essais cliniques, dont 3 pour l'investigation qui fait l'objet de cette enquête.

Les participants ont exprimé leur volonté de réduire les risques liés aux **contraintes externes venant du promoteur**, dont la gravité moyenne estimée se situe entre les niveaux significatif et critique. Des commentaires libres proposent par exemple d'améliorer la communication entre PUI et promoteurs/CRO, en lien avec les autorités, par des réunions pluriannuelles, afin d'anticiper les changements de pratique des promoteurs. Par ailleurs, la liste des exigences à respecter par le promoteur, pour la mise en place d'un essai clinique à la PUI, est un outil jugé utile par trois quarts des participants. Un état des lieux national peut aussi être envisagé auprès des pharmaciens hospitaliers qui gèrent le circuit des PSE en promotion, afin d'identifier leurs éventuels besoins en outils standardisés.

Ainsi, cette enquête met en évidence des attentes et des besoins importants justifiant le développement concerté d'**outils standardisés et collaboratifs**, à destination des secteurs essais cliniques des PUI. Presque tous les outils proposés répondent à des besoins au niveau national. Cependant, **deux nouveaux outils à élaborer ont été priorisés : une grille d'auto-évaluation et une grille d'audit de traçabilité**. En effet, ces outils sont considérés comme les plus utiles parmi les 9 outils proposés, par la grande majorité des établissements, quel que soit leur niveau d'activité. Ce choix est aussi lié au fait que seuls 26% des PUI ont initié ou finalisé une analyse de risques *a priori* et seuls 14% réalisent des audits internes sur le circuit

des PSE. De plus, il est intéressant de concevoir ces 2 grilles de façon concomitante afin de fournir 2 outils complémentaires permettant une évaluation complète du circuit.

L'identification et la cotation par les participants des principaux **risques identifiés dans leur établissement** a pour objectif d'orienter les nouveaux outils en fonction des risques prioritaires, c'est-à-dire les plus critiques. Les pharmaciens qui gèrent davantage d'essais cliniques attribuent globalement des niveaux de fréquence et de gravité plus élevés. Cependant, la cotation de la fréquence et de la gravité des risques en fonction de leur origine ne permet pas de les hiérarchiser et de les prioriser. De plus, les nombreux commentaires libres montrent que toutes les étapes, entre la mise en place et le retour des traitements, peuvent présenter des risques majeurs par leur fréquence et/ou leur gravité, nécessitant des outils de gestion des risques. Certains risques spécifiques aux essais cliniques sont cités par plusieurs répondants et sont liés à la gestion des stocks par le promoteur, aux excursions de température, à l'attribution des traitements, aux ordonnances protocolaires ou encore aux retours des traitements. D'autres risques sont aussi mis en évidence : liés aux ressources humaines et à la formation, à la traçabilité et au système d'information, à la communication, à l'évaluation et au suivi. Tous ces types de risques seront pris en compte lors de l'élaboration de nouveaux outils, décrits dans la suite de cette thèse.

PARTIE III :
DEVELOPPEMENT ET DIFFUSION D'OUTILS STANDARDISES D'EVALUATION DU
CIRCUIT DES PRODUITS DE SANTE EXPERIMENTAUX

III.1. Introduction : choix et diffusion des outils

Notre enquête a démontré **l'intérêt de 94% des pharmaciens** responsables d'essais cliniques pour des outils standardisés sur le circuit du PSE (§II.3.12).

Au vu de ces résultats, une **boîte à outils** en accès libre, intitulée « Essais cliniques », a été créée en ligne sur le site de l'OMÉDIT de Normandie, afin de regrouper et diffuser les outils en lien avec la gestion pharmaceutique des essais cliniques (139). Dans sa version initiale, la page est divisée en plusieurs catégories : guides et recommandations, outils d'évaluation du circuit, supports de formation, articles, thèses. Cette boîte à outils est destinée à évoluer et être actualisée lors de la publication de nouveaux outils.

Les premiers outils insérés en ligne résultent d'une recherche bibliographique, qui a permis d'identifier les **outils existants** (§I.2.2.1) et publiés en accès libre. D'autres outils cités par les répondants à l'enquête ont également été ajoutés (135–137).

La présentation et le lien de cette nouvelle boîte à outils ont été **communiqués** par mail au niveau régional – dans la lettre d'information mensuelle de l'OMÉDIT de Normandie – et au niveau national, à l'ensemble des répondants, dans le même message que les résultats « bruts » de l'enquête. Dans ce mail, les pharmaciens sont invités à s'inscrire à la lettre d'information de l'OMÉDIT, afin de suivre les futures actualisations de la boîte à outils. Nous y avons également indiqué les 2 **nouveaux outils à élaborer** en priorité suite à l'enquête : **la grille d'auto-évaluation et la grille d'audit de traçabilité**. Une première version de ces outils leur serait transmise par la suite pour relecture et validation.

Une fois validés, ils seront intégrés dans la boîte à outils et diffusés au niveau national par l'intermédiaire des OMÉDIT, des réseaux CPCHU et Unicancer.

Les **2 outils sélectionnés** ont été élaborés et sont en cours de validation. L'objectif de ce travail est de mettre à disposition des outils permettant de contrôler la conformité du circuit des PSE aux référentiels existants et d'accompagner leur mise en application grâce à des critères objectifs. Nous allons maintenant décrire la méthodologie, puis présenter et discuter les premiers résultats obtenus.

III.2. Matériels et méthodes

III.2.1. Elaboration des grilles d'auto-évaluation et d'audit

Une interne en pharmacie, membre du GT régional « Essais cliniques », a **établi une liste de critères d'évaluation** à partir des BPC (5) et du guide professionnel de la CPCHU de 2020 (34), qui fournit des recommandations sur la gestion pharmaceutique des essais cliniques, en conformité avec la réglementation. En complément, le manuel d'auto-évaluation de Pharmacie hospitalière de la SFPC, datant de 1998, a été consulté (66 critères pour le secteur des essais cliniques) (102), ainsi qu'une publication de 2012 par une équipe de pharmaciens hospitaliers québécois sur la création d'une grille d'auto-évaluation du soutien pharmaceutique aux essais cliniques (40 critères) (103). Les risques identifiés dans notre enquête nationale ont également été pris en compte.

Les critères formulés ont été **classés** dans les principaux processus de la gestion pharmaceutique des essais cliniques en investigation.

Certains critères spécifiques, concernant la tenue du dossier pharmaceutique et la traçabilité effective à chaque étape du circuit, nécessitent un contrôle précis et ont donc été intégrés dans la **grille d'audit**, appelé « audit de dossier ».

Les autres critères, concernant l'organisation générale du secteur, ont été sélectionnés pour la **grille d'auto-évaluation**. Afin d'améliorer la compréhension et l'évaluation de chaque critère, des **éléments de preuve** ont été associés pour tous les critères qui le nécessitaient.

Les grilles préliminaires développées ont été relues et ajustées en mars 2020 par un pharmacien responsable d'essais cliniques et un pharmacien de l'OMÉDIT de Normandie, membres du GT régional « Essais cliniques ».

III.2.2. Relecture et validation des critères

La **méthode de validation** s'appuie sur certains principes de la technique **Delphi**. Il s'agit d'un processus structuré, qui rassemble les avis d'experts sur un thème précis (140). Le groupe est soumis à une série de questionnaires successifs, appelés « tours », jusqu'à l'obtention d'un consensus des experts. Les résultats de chaque tour sont synthétisés et transmis à l'ensemble des participants.

Le **panel d'experts** invités à participer à cette validation est constitué des 94 pharmaciens hospitaliers responsables d'essais cliniques, exerçant dans un établissement de santé en France et ayant répondu à notre enquête nationale.

Le panel est **contacté par mail** lors de chaque tour. Concernant **l'anonymat**, l'identité des relecteurs est connue par nous-même mais n'est pas visible des autres relecteurs (destinataires des mails en copie cachée).

Le **premier tour** s'est déroulé du 15 avril au 15 mai 2020 : le panel a été sollicité pour évaluer les 2 grilles préliminaires, puis relancé par mail à 2 reprises. Un tableur joint au mail permettait aux participants d'**évaluer chaque critère** de façon dichotomique (oui/non) quant à sa **pertinence**, sa **clarté** et son **caractère évaluable** (ANNEXE 6 et ANNEXE 7). Chaque relecteur pouvait évaluer les 2 grilles ou l'une des 2. Pour la grille d'auto-évaluation, l'évaluation concernait aussi les éléments de preuve associés à chaque critère. Les relecteurs étaient invités à saisir des **commentaires** à chaque réponse négative, ou dès qu'ils le jugeaient utile. Le tableur ainsi complété nous était ensuite renvoyé par mail. Dans la suite de ce mémoire, les pharmaciens ayant renvoyé ce tableur complété seront nommés participants, relecteurs ou sondés.

Pour ce premier tour, ainsi que pour les tours suivants, le **consensus** entre les relecteurs est défini par un taux de satisfaction (c.-à-d. de « oui ») **supérieur à 80%**. C'est pourquoi, si la pertinence, la clarté ou le caractère évaluable d'un critère donné atteint un taux de satisfaction inférieur à 80%, l'équipe ayant élaboré les grilles améliore, reformule ou supprime le critère et/ou les éléments de preuve. Tous les commentaires reçus sont également pris en compte, ce qui peut amener à remanier, de façon minimale, des critères jugés à la fois pertinents, clairs et évaluables par au moins 80% des sondés. Aucune analyse statistique n'a eu lieu.

Pour le **second tour**, une **synthèse des résultats** du premier tour a été envoyée à tous les participants ayant évalué les grilles. Cette synthèse indique, pour chaque critère, le taux de satisfaction quant à la pertinence, la clarté et le caractère évaluable, ainsi que les commentaires associés. Les **2 grilles, modifiées** en conséquence, leur ont également été envoyées pour le deuxième tour de relecture, selon les mêmes modalités que le premier tour. Pour faciliter cette deuxième évaluation, les critères modifiés ou supprimés ont été mis en évidence par un code couleur. Après consultation de ces documents, chaque sondé peut

réviser son jugement antérieur s'il le souhaite, selon le principe de rétroaction contrôlée (141).

Ce deuxième tour est encore en cours lors de la publication de cette thèse. Le **nombre maximal de tours** a été fixé à 3, conformément aux recommandations de Hasson *et al.* sur la technique Delphi (140). Cependant, la procédure pourra s'achever au terme du deuxième tour, en cas d'obtention d'un consensus pour tous les critères.

Au terme de cette phase de validation, les grilles seront mises en forme et associées à une méthode d'utilisation, sur le modèle de la **grille interactive** MediEVAL de l'OMÉDIT de Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) – Corse.

III.3. Résultats

III.3.1. Premier tour de relecture des critères

Les grilles préliminaires, présentées en ANNEXE 8 et en ANNEXE 9, comportent un certain nombre de critères, ordonnés en grandes parties et en sous-parties, selon les principaux processus de la gestion pharmaceutique des essais cliniques. Les différentes parties et sous-parties de chaque grille sont listées en Figure 23.

I. Organisation générale et fonctions supports <ul style="list-style-type: none">A. Organisation généraleB. Ressources humainesC. Ressources matériellesD. Système d'informations et gestion documentaireE. Communication et confidentialité	
II. Gestion pharmaceutique des essais cliniques <ul style="list-style-type: none">A. Initiation de l'essai cliniqueB. Traçabilité et comptabilitéC. Approvisionnement, réception et stockageD. Prescription et dispensationE. Préparation des produits expérimentauxF. Retours et destructionG. Clôture, facturation et archivageH. Gestion de l'aveugle	
III. Evaluation et gestion des risques <ul style="list-style-type: none">A. Evaluation du circuitB. Gestion des risques <i>a posteriori</i>C. Gestion des risques <i>a priori</i>D. Actions d'amélioration	Partie I : Documentation générale et comptabilité globale <ul style="list-style-type: none">A. Documentation générale et réglementaire de l'ECB. Formulaires de comptabilitéC. Traçabilité des réceptionsD. Traçabilité des destructions et des retours au promoteur Partie II : Ordonnances et comptabilité nominative <ul style="list-style-type: none">A. InclusionB. PrescriptionC. Préparation des produits expérimentauxD. DispensationE. Retours

Figure 23 : Parties et sous-parties des grilles préliminaires d'auto-évaluation (à gauche) et d'audit de dossier (à droite) qui comportent respectivement 66 et 75 critères (chaque sous-partie comporte plusieurs critères)

Grille d'auto-évaluation

La grille préliminaire d'auto-évaluation comporte 66 critères, répartis en 3 grandes parties.

Sur les 94 pharmaciens sollicités, 16 ont participé au premier tour de relecture, soit un **taux de participation** de 17%. Les types d'établissements représentés sont les CLCC (n=7), CHU (n=4), CH (n=3) et ESPIC (n=2). Les établissements sont issus de 5 régions : Normandie (n=5), Ile-de-France (n=4), PACA-Corse (n=2), Nouvelle-Aquitaine (n=2), Auvergne-Rhône-Alpes (n=1), Bretagne (n=1), Hauts-de-France (n=1).

62 critères sur 64 (94%) ont fait l'objet d'au moins un commentaire libre. Certains commentaires ont amené à ajouter des critères sur le double-contrôle des dispensations et sur les contrôles de conformité des préparations.

57 critères sur 66 (86%) ont été jugés à la fois pertinents, clairs et évaluables par au moins 80% des sondés.

La Figure 24 présente le nombre de critères ayant reçu différents taux de satisfaction quant à la pertinence, la clarté et le caractère évaluable. Ce taux est supérieur à 50% pour l'ensemble des critères sur les 3 caractéristiques évaluées. La pertinence ne fait pas consensus pour 4 critères, dont 2 ont été supprimés et les 2 autres modifiés. Un autre critère, non spécifique aux essais cliniques, a été supprimé (conformité des zones et équipements de préparation) et 2 critères, portant sur la destruction des traitements, ont été fusionnés.

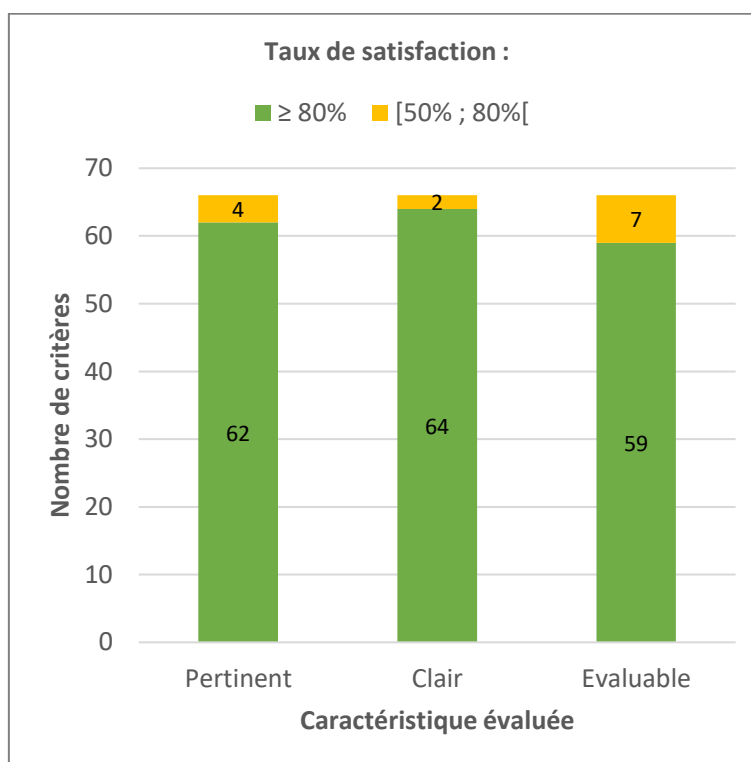


Figure 24 : Distribution des 66 critères de la grille d'auto-évaluation, selon le taux de satisfaction obtenu lors du 1^{er} tour, pour chacune des 3 caractéristiques évaluées

Au total, 36 critères (55%) ont été modifiés, 4 (6%) ont été supprimés et 2 (3%) ont été ajoutés.

La grille d'auto-évaluation modifiée, constituée de 64 critères, a ensuite été envoyée aux relecteurs pour le deuxième tour en cours actuellement.

Grille d'audit de dossier

La grille préliminaire d'audit de dossier comporte 75 critères, répartis en 2 grandes parties.

Sur les 94 pharmaciens sollicités, 14 ont participé au premier tour de relecture, soit un **taux de participation** de 15%. Les types d'établissements représentés sont les CLCC (n=7), CHU (n=4), CH (n=2) et ESPIC (n=1). Les établissements sont issus de 5 régions : Normandie (n=4), Ile-de-France (n=3), PACA-Corse (n=2), Nouvelle-Aquitaine (n=2), Auvergne-Rhône-Alpes (n=1), Bretagne (n=1), Hauts-de-France (n=1).

61 critères sur 75 (81%) ont fait l'objet d'au moins un commentaire libre. Certains commentaires ont amené à ajouter un critère (calcul de l'observance lors de la traçabilité des retours).

67 critères sur 75 (89%) ont été jugés à la fois pertinents, clairs et évaluables par au moins 80% des sondés.

La Figure 25 présente le nombre de critères ayant reçu différents taux de satisfaction quant à la pertinence, la clarté et le caractère évaluable. Ce taux est supérieur à 50% pour l'ensemble des critères sur les 3 caractéristiques évaluées. La clarté fait l'objet d'un consensus pour tous les critères. La pertinence ne fait pas consensus pour 7 critères, dont 4 ont été supprimés et les 3 autres modifiés. Trois autres critères ont été supprimés : il s'agit de documents fréquemment disponibles dans le dossier pharmaceutique, mais dont la conservation par la PUI n'est pas obligatoire selon les BPC (autorisation de l'ANSM, avis favorable du CPP et attestation d'assurance) (5).

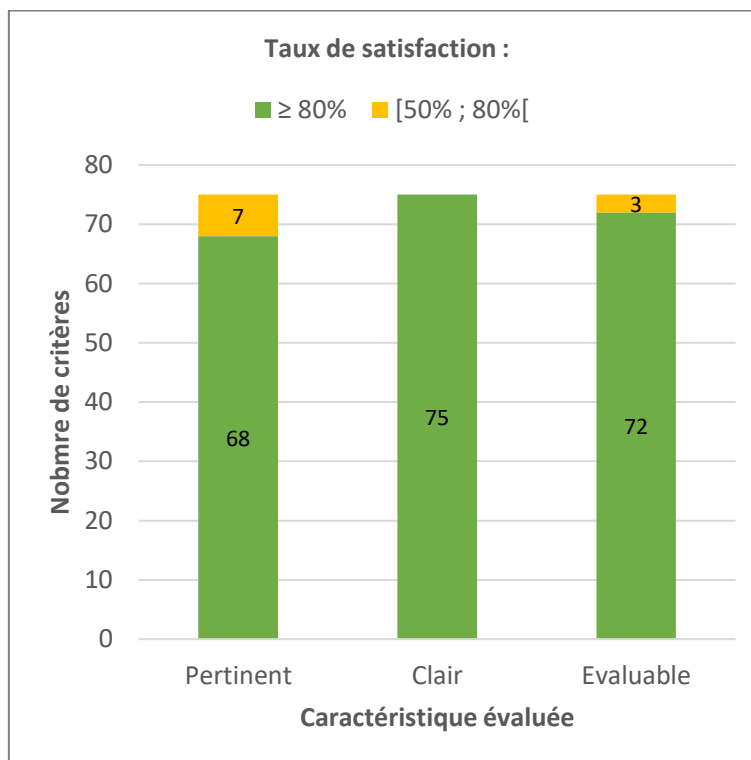


Figure 25 : Distribution des 75 critères de la grille d’audit de dossier, selon le taux de satisfaction obtenu lors du 1er tour, pour chacune des 3 caractéristiques évaluées

Au total, 22 critères (29%) ont été modifiés, 7 (9%) ont été supprimés et 1 (1%) a été ajouté.

La grille d’audit modifiée, constituée de 69 critères, a ensuite été envoyée aux relecteurs pour le deuxième tour en cours actuellement.

III.3.2. Présentation et utilisation des grilles

La présentation et les modalités d’utilisation de ces outils ont été définies et seront appliquées pour la diffusion des grilles définitives, au terme de la phase de validation.

Points communs aux 2 grilles

Ces outils d’auto-évaluation et d’audit interne sont destinés à être utilisés par le **secteur essais cliniques de toute PUI** qui gère des PSE en investigation, sous la supervision du pharmacien responsable. Seuls les aspects spécifiques aux PSE sont abordés.

Il est recommandé au pharmacien responsable des essais cliniques de définir une **périodicité** pour évaluer le circuit des PSE à l’aide de ces 2 outils : tous les ans ou tous les 2 ans par exemple. Il est nécessaire de prévoir une période de temps dédiée à cette tâche. Chaque grille peut être complétée en plusieurs fois.

Chaque outil se présentera sous forme d'un tableur Excel® avec **plusieurs onglets**, correspondant aux **différentes étapes** à suivre par l'utilisateur :

- « Lisez-moi » : l'utilisateur prend connaissance de l'avant-propos (contexte et objectif de l'outil) et du mode d'emploi ;
- « Informations générales » : l'utilisateur y saisit la date de l'évaluation et le nom de l'établissement ;
- « Grille » : l'utilisateur évalue la conformité de son circuit à chaque critère ;
- « Synthèse » (Figure 26) : l'utilisateur accède à l'analyse de ses résultats à travers le pourcentage de risque global sur l'ensemble du processus, ainsi que sur chaque partie et sous-partie. Un diagramme en radar illustre cette synthèse.

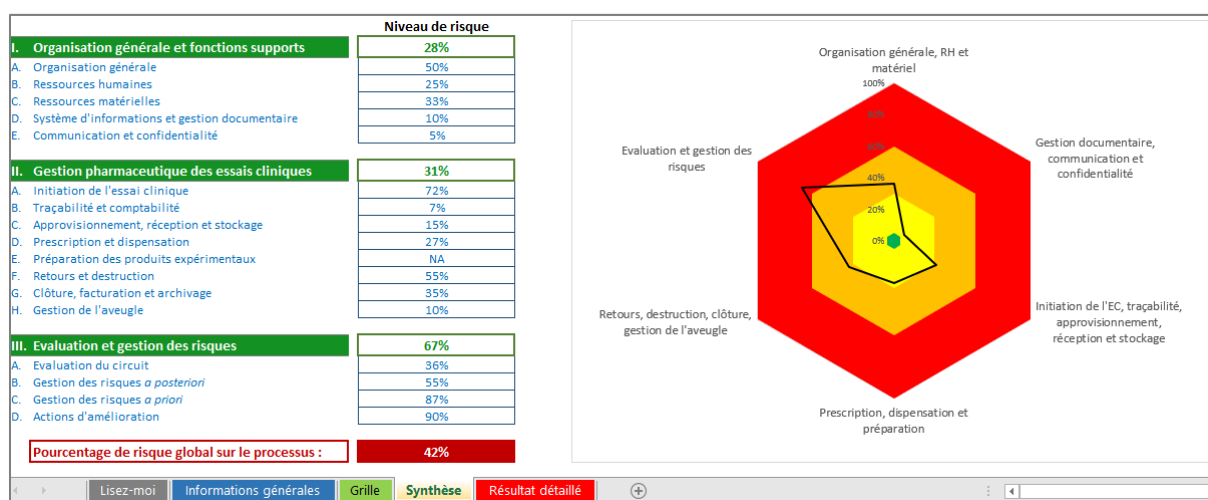


Figure 26 : Aperçu de l'onglet « Synthèse » de la grille d'auto-évaluation (exemple)

Spécificités de la grille d'auto-évaluation

Dans l'onglet « Grille », la plupart des critères sont associés à des **éléments de preuve** (procédures, supports de traçabilité...) qui doivent être pris en compte dans l'évaluation. Une case « Commentaires » permet d'argumenter la réponse à chaque critère (Figure 27). Pour chaque critère, **5 réponses sont possibles**, dont la signification est expliquée dans le mode d'emploi :

- Oui : Totalemment réalisé et éléments de preuves disponibles et mis à jour ;
- En grande partie : Réalisé en grande partie ;

- Partiellement : Partiellement réalisé ou réflexion en cours ;
- Non : Non réalisé ;
- Non applicable.

Grille d'auto-évaluation de la gestion pharmaceutique des essais cliniques			
Critères	Oui/ En grande partie/ Partiellement/ Non/ Non applicable	Eléments de preuve	Commentaires
C. Gestion des risques <i>a priori</i>			
62 Une étude des risques <i>a priori</i> sur la gestion pharmaceutique des EC a été réalisée puis réévaluée périodiquement, de façon collective et interdisciplinaire.		Etude des risques (ex : cartographie des risques) précisant la date de mise en œuvre et de réévaluation	
63 L'étude des risques <i>a priori</i> a conduit à la proposition d' actions d'amélioration et de modalités de suivi de ces		Plan d'actions et de suivi de l'étude des risques	
D. Actions d'amélioration			
64 Il existe un plan d'actions sur le circuit des PSE, qui intègre les actions issues des retours d'expérience, des évaluations internes (études de risque <i>a priori</i> , audits internes) et externes (inspections, audits externes, enquêtes de satisfaction)		- Plan d'actions mentionnant l'origine de chaque action (retours d'expérience, évaluations internes ou externes) - Rapports d'audits externes, d'inspections	
65 Le plan d'actions précise, pour chaque action, les responsabilités , le calendrier et les modalités de suivi au moyen notamment d'indicateurs.		Plan d'actions mentionnant, pour chaque action, les responsabilités, le calendrier et les modalités de suivi au moyen notamment d'indicateurs	
66 Le plan d'actions est actualisé à périodicité définie.		- Plan d'actions mentionnant les dates de la dernière version et de la prochaine actualisation prévue - Périodicité des actualisations : au moins tous les 2 ans	

Figure 27 : Aperçu de la grille d'auto-évaluation

Certains critères sont également **associés à des critères de l'audit de dossiers** (numéros de critères indiqués en commentaires dans la grille). Cet audit n'est pas indispensable pour effectuer l'auto-évaluation, mais il permet de fiabiliser les réponses, par la vérification effective des pratiques du personnel.

Un cinquième onglet est présent, nommé « **Résultat détaillé** » : l'utilisateur y accède aux pistes de progrès proposées pour chaque non-conformité (Figure 28). Les commentaires de l'onglet « Grille » sont reportés automatiquement dans ce dernier onglet. Les pistes de progrès ont vocation à être intégrées au plan d'action du secteur, en associant à chaque action : un responsable, un échéancier et des modalités de suivi (indicateurs, audits...). Un code couleur, associé à chaque non-conformité, permet de hiérarchiser les risques et prioriser les actions (selon la réponse au critère : vert pour « oui », jaune pour « en grande partie », orange pour « partiellement » et rouge pour « non »).

Critères	Oui/ En grande partie/ Partiellement/ Non/ Non applicable	Pistes de progrès	Commentaires
C. Gestion des risques a priori			
62 Une étude des risques a priori sur la gestion pharmaceutique des EC a été réalisée puis réévaluée périodiquement, de façon collective et interdisciplinaire.	En grande partie	Réaliser et diffuser l'étude des risques a priori (ex : cartographie des risques) avec réévaluations périodiques, en indiquant les dates de mise en œuvre et de réévaluation(s)	Cartographie des risques en cours d'élaboration, dernière réunion pluridisciplinaire planifiée pour validation finale
63 L'étude des risques a priori a conduit à la proposition d' actions d'amélioration et de modalités de suivi de ces actions.	Partiellement	Elaborer, diffuser et/ou mettre à jour les documents manquants ou obsolètes : Plan d'actions et de suivi de l'étude des risques Mettre en œuvre et suivre les actions d'amélioration	Actions d'amélioration définies pour chaque risque mais pas encore de plan d'action formalisé, ni de modalités de suivi (en attente de validation finale de la
D. Actions d'amélioration			
64 Il existe un plan d'actions sur le circuit des PSE, qui intègre les actions issues des retours d'expérience, des évaluations internes (études de risque a priori, audits internes) et externes (inspections, audits externes, enquêtes de satisfaction)	Partiellement	Archiver les rapports d'audits externes, d'inspections Elaborer et diffuser le plan d'actions mentionnant l'origine de chaque action (retours d'expérience, évaluations internes ou externes)	Plusieurs plans d'actions différents, issus des retours d'expérience et des audits internes
65 Le plan d'actions précise, pour chaque action, les responsabilités , le calendrier et les modalités de suivi au moyen notamment d'indicateurs.	Oui	S'assurer que ce plan d'actions mentionne, pour chaque action, les responsabilités, le calendrier et les modalités de suivi au moyen notamment d'indicateurs	
66 Le plan d'actions est actualisé à périodicité définie.	Non	Actualiser ce plan d'actions, au moins tous les 2 ans, et indiquer les dates de la dernière version et de la prochaine actualisation prévue	
<p>► Lisez-moi Informations générales Grille Synthèse Résultat détaillé ⊕</p>			

Figure 28 : Aperçu de l'onglet « Résultat détaillé » de la grille d'auto-évaluation (exemple)

Les onglets "Synthèse" et "Résultat détaillé" peuvent faire office de **rapport d'auto-évaluation**.

Spécificités de la grille d'audit de dossier

Il s'agit d'un **audit rétrospectif de traçabilité sur les dossiers pharmaceutiques des essais cliniques**, qu'ils soient au format papier ou informatisé. Chaque critère correspond à la présence d'un document ou au renseignement d'une mention dans le dossier.

Dans l'onglet « Grille », les critères sont divisés en 2 parties :

- Partie I : Documentation générale et comptabilité globale (un essai clinique = une évaluation = une colonne du tableau d'audit) ;
- Partie II : Ordonnances et comptabilité nominative (un patient = une évaluation = une colonne du tableau d'audit).

Il est conseillé un minimum de 10 évaluations pour chaque partie, jusqu'à 30 évaluations idéalement. L'onglet « Grille » permet ainsi d'évaluer chaque critère sur un maximum de 30 dossiers (Figure 29). Pour chaque critère, **3 réponses sont possibles** :

- Oui : correspond toujours au respect des Bonnes Pratiques ;
- Non : signifie un écart à ces exigences ;

- Non applicable.

Audit des dossiers pharmaceutiques des essais cliniques																																																																																																																								
Il s'agit d'un audit de traçabilité sur les dossiers pharmaceutiques et/ou classeurs pharmacie des EC . Les dossiers audités peuvent être des dossiers papiers et/ou informatisés , selon les modalités définies dans le secteur EC de la PUI.																																																																																																																								
3 réponses possibles : <input type="checkbox"/> = Oui <input type="checkbox"/> = Non <input type="checkbox"/> = Non applicable																																																																																																																								
Partie II : Ordonnances et comptabilité nominative																																																																																																																								
Sélectionnez 10 à 30 patients avec au moins 1 dispensation, si possible parmi au moins 3 essais différents (dont des essais avec préparations si applicable).																																																																																																																								
Dossier n°																																																																																																																								
Identification de l'essai clinique (nom/n° interne/n° EUDRACT...)																																																																																																																								
Identification du patient (n° d'inclusion/initiales...)																																																																																																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A. Inclusion</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>39 Le formulaire d'inclusion est disponible.</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>B. Prescription</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="11"> Chaque ordonnance indique lisiblement les mentions réglementaires (article R5132-3 du CSP) (n°40 à 48) : </td> </tr> <tr> <td>40</td> <td colspan="10">nom et signature du prescripteur</td> </tr> <tr> <td>41</td> <td colspan="10">date de prescription</td> </tr> <tr> <td>42</td> <td colspan="10">dénomination du produit prescrit</td> </tr> <tr> <td>43</td> <td colspan="10">posologie</td> </tr> <tr> <td>44</td> <td colspan="10">durée de traitement ou nombre d'unités de conditionnement et, le cas échéant, nombre de conditionnements de conditionnement</td> </tr> </tbody> </table>												1	2	3	4	5	6	7	8	9		A. Inclusion											39 Le formulaire d'inclusion est disponible.											B. Prescription											Chaque ordonnance indique lisiblement les mentions réglementaires (article R5132-3 du CSP) (n°40 à 48) :											40	nom et signature du prescripteur										41	date de prescription										42	dénomination du produit prescrit										43	posologie										44	durée de traitement ou nombre d'unités de conditionnement et, le cas échéant, nombre de conditionnements de conditionnement									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																																																																															
A. Inclusion																																																																																																																								
39 Le formulaire d'inclusion est disponible.																																																																																																																								
B. Prescription																																																																																																																								
Chaque ordonnance indique lisiblement les mentions réglementaires (article R5132-3 du CSP) (n°40 à 48) :																																																																																																																								
40	nom et signature du prescripteur																																																																																																																							
41	date de prescription																																																																																																																							
42	dénomination du produit prescrit																																																																																																																							
43	posologie																																																																																																																							
44	durée de traitement ou nombre d'unités de conditionnement et, le cas échéant, nombre de conditionnements de conditionnement																																																																																																																							
<table border="1"> <tr> <td>Lisez-moi</td> <td>Informations générales</td> <td>Grille</td> <td>Synthèse</td> <td>+</td> </tr> </table>											Lisez-moi	Informations générales	Grille	Synthèse	+																																																																																																									
Lisez-moi	Informations générales	Grille	Synthèse	+																																																																																																																				

Figure 29 : Aperçu de la grille d'audit de dossiers

Le pourcentage de conformité de chaque critère est calculé automatiquement et s'affiche dans l'onglet « Grille ».

III.4. Discussion

III.4.1. Relecture et validation des critères

III.4.1.1. Points forts et limites de la méthode de validation

Afin d'aboutir à un consensus d'experts sur les critères constituant les 2 grilles élaborées, une **méthode de validation similaire à la technique Delphi** a été définie, en analysant les opinions d'experts anonymes préalablement identifiés.

Cette technique vise à prendre des décisions efficaces, notamment dans le domaine de la santé (142). Elle favorise la **communication** au sein d'un groupe de participants géographiquement dispersés, par le recueil des opinions **à distance**, sans nécessiter de rencontre en présentiel. **L'anonymat** entre relecteurs est préservé, ce qui évite les influences mutuelles. Bien que cette démarche à distance limite les échanges entre participants, elle était particulièrement adaptée pour solliciter des pharmaciens de toute la France, dans un contexte de limitation des déplacements et des rassemblements, lié à la crise sanitaire COVID-19. Nous avons ainsi reçu des réponses de **5 régions différentes et éloignées géographiquement**.

La **validité des résultats** obtenus par une méthode de type Delphi s'accroît si les participants ont des connaissances et un intérêt pour le sujet et s'ils sont soumis à des tours successifs du questionnaire (140). En revanche, un faible taux de réponse affectera la validité des résultats.

Les **experts du panel** que nous avons sollicité sont tous des pharmaciens hospitaliers en exercice, responsables d'essais cliniques, qui ont donc des **connaissances** sur le sujet mais aussi une **expérience** pratique. En effet, les outils sont d'autant plus pertinents qu'ils sont élaborés par et pour les professionnels de terrain, et donc adaptés à leurs pratiques. De plus, tous les pharmaciens sollicités avaient répondu à notre enquête nationale, ce qui garantit un certain **intérêt** pour les thématiques de gestion des risques et de management du circuit des PSE, et en particulier pour les 2 outils proposés, au vu des scores d'utilité attribués dans l'enquête.

Les outils doivent être adaptés et utilisables par tout secteur essais cliniques de PUI. C'est pourquoi, **aucun autre critère de sélection** des experts n'a été défini, que ce soit sur la région d'exercice, le type d'établissement, l'expérience dans la gestion des essais cliniques

ou les indicateurs d'activité. Cependant, deux tiers des pharmaciens ayant participé au premier tour exercent en CHU ou en CLCC, dont le nombre d'essais cliniques actifs est supérieur aux autres types d'établissements, comme l'a confirmé notre enquête.

Le **taux de réponse** est relativement faible, de l'ordre de 15%. Mais il convient de le relativiser car le panel d'experts a été défini sans les interroger au préalable sur leur volonté de participer à la relecture. En outre, cette participation, de 14 à 16 relecteurs, concorde avec les données de la littérature pour la méthode Delphi, qui se limite à un nombre de 7 à 18 participants (141). De plus, un nombre élevé de réponses peut entraîner des difficultés de traitement et d'analyse des données, en particulier en cas d'approche qualitative avec le recueil de commentaires.

Le **taux de consensus** choisi (80%) est le plus élevé retrouvé dans la littérature, ce qui majore la validité des résultats (140). Le **nombre maximal de 3 tours** a été défini selon les recommandations de la technique Delphi, afin de limiter la durée de la procédure et son aspect contraignant et chronophage pour les relecteurs.

III.4.1.2. Pertinence, clarté et caractère évaluable des critères

Le premier tour de relecture des grilles montre un **consensus, quant à la pertinence, la clarté et le caractère évaluable, pour la plupart des critères**. Cependant, la prise en compte de tous les commentaires reçus a amené à remanier de nombreux critères, notamment pour clarifier leur formulation.

Une minorité de critères n'ont pas obtenu de consensus sur au moins 1 des 3 caractéristiques évaluées. Cela concerne 9 critères (14%) pour la grille d'auto-évaluation et 8 critères (11%) pour la grille d'audit de dossier. Tous ont été modifiés, reformulés ou supprimés.

Si la plupart des critères ont été jugés clairs, certains sont considérés comme non pertinents ou difficiles à évaluer.

Seuls 4 critères ont été **supprimés** dans la grille d'auto-évaluation et 7 critères dans la grille d'audit. Il s'agit en grande partie de critères dont la pertinence ne fait pas consensus, à condition qu'ils ne relèvent pas d'une obligation réglementaire et que les commentaires apportent des arguments à cette suppression.

En revanche, parmi les critères considérés comme pertinents mais difficilement évaluable, aucun n'a été supprimé, afin d'aboutir à des outils complets permettant d'identifier les risques et de prioriser les actions d'amélioration dans le secteur essais cliniques d'une PUI. Par exemple, pour le critère de traçabilité des communications, dont les appels téléphoniques, il apparaît complexe de vérifier *a posteriori* l'archivage exhaustif de l'ensemble des communications.

Certains commentaires libres signalait des critères difficiles à mettre en place ou à financer. Cependant, les critères concernés ont été conservés, en raison de la variabilité de ces aspects en fonction des établissements.

Des **ajouts de critères** ont également été proposés, ce qui n'était pas attendu. Ainsi, les critères ajoutés sont au nombre de 2 pour l'auto-évaluation et de 1 pour l'audit.

Finalement, les résultats de ce premier tour montrent une **satisfaction globale** des relecteurs quant aux critères proposés. Néanmoins, les nombreuses modifications apportées justifient cette phase de validation, par des pharmaciens qui n'ont pas pris part à l'élaboration des outils et qui apportent leur expertise, leur esprit critique et leur expérience de terrain.

Le **deuxième tour** devrait permettre de valider les grilles ainsi modifiées et pourra aboutir à de nouveaux ajustements. Afin d'améliorer davantage le contenu des outils, il sera proposé aux relecteurs de les tester en conditions réelles, dans la limite des ressources disponibles. Les nouvelles versions des grilles seront ensuite proposées lors du **troisième et dernier tour**, avec l'objectif d'un consensus sur l'ensemble des critères. Les 2 outils validés seront alors **diffusés** dans la boîte à outils « Essais cliniques » créée suite à notre enquête (139).

III.4.2. Présentation et utilisation des outils

La **revue bibliographique** a montré que très **peu de grilles d'évaluation** du circuit des PSE ont été publiées au niveau international (103) et en France, où seul le manuel d'auto-évaluation de Pharmacie hospitalière de la SFPC, datant de 1998, est disponible, avec une partie spécifique aux essais cliniques (102).

Les 2 outils proposés offrent une certaine flexibilité d'utilisation : ils peuvent être utilisés de façon indépendante mais la réalisation préalable de l'audit de dossier permet de fiabiliser

l'auto-évaluation. Les **liens entre les critères des 2 grilles** sont d'ailleurs indiqués sur l'outil d'auto-évaluation.

Ces **2 outils complémentaires** permettent de mettre en évidence **tout type de risque sur l'ensemble du circuit** (facteurs liés au patient, aux tâches à accomplir, à l'individu, à l'équipe, à l'environnement de travail, à l'organisation et au management, au contexte institutionnel). Cette évaluation complète nécessite d'y consacrer un **temps dédié** non négligeable.

D'un point de vue pratique, il est envisageable de déléguer l'auto-évaluation et l'audit de traçabilité aux **professionnels du secteur**, comme des préparateurs ou des internes en pharmacie, avec une validation finale par le pharmacien responsable. Notons qu'il est préférable que l'auto-évaluation soit effectuée par un groupe pluriprofessionnel avec une certaine expérience dans le secteur essais cliniques de la PUI et une vision globale de l'organisation du circuit.

Le choix du tableur au format MediEVAL permet de fournir un **outil « clé en main »** et ergonomique, ce qui n'existait pas auparavant pour la gestion pharmaceutique des essais cliniques. L'évaluation suit un ordre logique grâce à la classification des critères **par processus**. Les onglets « Synthèse » et « Résultat détaillé » permettent de visualiser rapidement **les points forts et les points à améliorer**, avec des **scores de risque** par processus et des codes couleurs. Ces résultats peuvent ainsi alimenter directement le **rapport** d'auto-évaluation ou d'audit et le **plan d'action** associé.

Le **nombre** de 64 **critères** pour l'auto-évaluation et de 69 critères pour l'audit de dossier est similaire à l'outil de la SFPC (102). De plus, le nombre recommandé de 30 dossiers à auditer peut être réduit selon l'appréciation du pharmacien responsable, en fonction du nombre d'essais en cours et du temps dédié à l'audit.

Les 2 grilles se distinguent notamment par les **niveaux de réponses possibles** à chaque critère. Les réponses sont **dichotomiques pour l'audit de dossier** (oui/non) car chaque critère correspond à l'absence ou la présence d'un document ou d'une mention.

En revanche, pour **l'auto-évaluation**, afin de réduire le nombre de critères, certains contiennent plusieurs conditions et plusieurs éléments de preuves : la conformité à un critère peut donc être partielle. C'est pourquoi, **4 niveaux de réponses** sont définis (en excluant le « non applicable »). Les éléments de preuve visent à objectiver l'évaluation, mais les 4 niveaux de réponses majorent le risque de subjectivité et de variabilité individuelle de

l'évaluation, notamment entre les réponses « en grande partie » et « partiellement ». Cependant, ce risque est réduit par la définition exacte des 4 niveaux dans le mode d'emploi. De plus, le choix d'un nombre pair de réponses permet d'éviter la tendance à sélectionner la valeur « centrale », qui ne permet pas d'extraire des points forts et des points à améliorer.

Nous avons vu que la disponibilité des **éléments de preuve** actualisés est indispensable à l'attribution du niveau maximum de conformité (réponse « oui ») pour un critère. Ces éléments de preuve correspondent à des documents qualité (§I.2.2.3) : procédures (POS à chaque étape, procédures spécifiques pour chaque essai...), supports d'enregistrement (traçabilité de chaque opération). Cela correspond au principe de management de la qualité : « Je dis ce que je fais, j'écris ce que je viens de dire et je fais ce qui est écrit ». La grille d'auto-évaluation fournit donc également une **liste des documents qualité nécessaires**, ce qui répond à une problématique soulevée par notre enquête : seuls 41% des PUI disposent d'une gestion documentaire couvrant l'ensemble du circuit des PSE en investigation (§II.3.4). Par ailleurs, la grille d'audit fournit la liste des documents nécessaires et suffisants pour le dossier pharmaceutique d'un essai, et répond ainsi à la volonté d'une réflexion commune sur la gestion documentaire et son impact environnemental (§II.3.12).

Le contenu des grilles est destiné à évoluer, en cas de modification des Bonnes Pratiques ou de la réglementation, ou encore grâce au partage d'expériences d'auto-évaluation et d'audit. L'accès libre à la boîte à outils de l'OMÉDIT permettra à tout contributeur de proposer des améliorations et des mises à jour sur les outils diffusés. Ces suggestions pourront être intégrées après validation par le GT « Essais cliniques », permettant une **actualisation régulière**.

CONCLUSION GENERALE

Les exigences réglementaires encadrant les essais cliniques visent à garantir la sécurité des patients, la qualité et l'intégrité des données, et ce, de façon harmonisée en France, en Europe et à l'international.

Cependant, notre enquête nationale montre que la démarche qualité relative à la gestion des PSE en investigation est très hétérogène dans les PUI françaises, et dépend notamment du type d'établissement et du niveau d'activité du secteur essais cliniques.

Peu d'outils standardisés sont disponibles pour améliorer la gestion des essais cliniques dans les PUI et favoriser sa normalisation. Pourtant, cette dernière est particulièrement importante pour les établissements avec une forte activité de gestion d'essais cliniques, tout en donnant une orientation pour ceux qui sont moins familiers avec le circuit des PSE.

En interrogeant les pharmaciens responsables d'essais cliniques, notre enquête met en évidence un certain nombre de besoins, justifiant le développement de nouveaux outils, en particulier pour favoriser : la gestion des risques *a priori*, l'auto-évaluation du circuit, la formation des professionnels, le conseil pharmaceutique, l'informatisation, ou encore pour renforcer la communication avec les promoteurs.

Le souhait général d'une démarche d'harmonisation et de collaboration entre les établissements est également souligné par cette enquête.

Pour répondre à ces attentes, 2 outils prioritaires ont été élaborés, à destination des secteurs essais cliniques des PUI : une grille d'auto-évaluation et une grille d'audit de dossier. De tels outils interactifs « clé en main », permettant une évaluation complète du circuit, n'existaient pas auparavant dans le secteur des essais cliniques. Leur objectif est double : accroître la conformité aux BPC et améliorer la gestion pharmaceutique des essais cliniques, en tenant compte des risques spécifiques au circuit des PSE. La grille d'auto-évaluation fournit aussi une liste des documents qualité nécessaires.

La méthode choisie pour la validation de ces outils, similaire à la technique Delphi, permet d'aboutir à un consensus au sein d'un panel de pharmaciens responsables d'essais cliniques, exerçant dans différents types d'établissements géographiquement éloignés.

Bien qu'un consensus soit obtenu pour la plupart des critères de chaque grille, le premier tour de relecture a donné lieu à de nombreuses améliorations, justifiant l'intérêt de cette phase de validation pluriprofessionnelle.

Ces grilles pourront également être actualisées après leur diffusion et la boîte à outils « Essais cliniques » pourra être complétée par d'autres outils, dont l'utilité a été démontrée par notre enquête nationale.

Des grilles similaires d'auto-évaluation peuvent être envisagées à destination d'autres collaborateurs de l'investigateur (ARC, TEC, IRC), mais aussi des pharmacies coordinatrices d'essais cliniques (en promotion), afin d'optimiser la gestion des essais cliniques, conformément aux exigences réglementaires, pour chaque acteur de la recherche clinique.

Bibliographie

1. Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine. JORF n°0109 du 10 mai 2017.
2. Code de la santé publique - Article L5121-1-1.
3. Amiel P. Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice. Paris: Les Belles Lettres; 2011.
4. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. JORF n°0056 du 6 mars 2012 p. 4138.
5. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. JORF n°277 du 30 novembre 2006 p. 18033.
6. Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). JOUE L 158 du 27 mai 2014 p. 1.
7. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine. JORF n°0267 du 17 novembre 2016.
8. World Health Organization. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Bull World Health Organ. 2001;79(4):373-4.
9. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. JORF du 22 décembre 1988 p. 16025.
10. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. JOUE L 121 du 1 mai 2001 p. 34.
11. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. JORF n°185 du 11 août 2004 p. 14277.
12. Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1er du titre II du livre 1er de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires). JORF n°99 du 27 avril 2006 p. 6332.
13. Code de la santé publique.
14. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique. JORF n°0089 du 17 avril 2018.
15. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. JORF du 7 janvier 1978 p. 227.

16. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques (Fast Track) [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Dispositif-accelere-d-autorisation-d-essais-cliniques-Fast-Track/\(offset\)/10](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Dispositif-accelere-d-autorisation-d-essais-cliniques-Fast-Track/(offset)/10)
17. Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine. JORF n°0140 du 17 juin 2016.
18. Code de la santé publique - Article L5311-1.
19. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). JOUE L 117 du 5 mai 2017 p. 1.
20. Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). JOUE n°91 du 9 avril 2005 p. 13.
21. Décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication. JORF n°0024 du 29 janvier 2016.
22. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JOUE L 311 du 28 novembre 2001 p. 67.
23. Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. JORF n°152 du 3 juillet 2001 p. 10612.
24. Code de la santé publique - Article L1121-4.
25. Code de la santé publique - Article L1123-6.
26. Proposition de loi relative à l'expertise des comités de protection des personnes [Internet]. sept 25, 2018. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/l17-724/l17-724_mono.html#toc62
27. Code de la santé publique - Article L1121-13.
28. Code de la santé publique - Article R1121-13.
29. Code de la santé publique - Article R1123-39.
30. Code de la santé publique - Article R1123-54.
31. Les entreprises du médicament. Attaché de recherche clinique [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/referentiels-metiers/attache-de-recherche-clinique>
32. Code de la santé publique - Article L5126-1.

33. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. JORF n°0119 du 23 mai 2019.
34. Commission Pharmaciens de Centres Hospitaliers universitaires Essais cliniques. Guide professionnel - Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé. Sous l'égide de la Commission des Pharmaciens de CHU, avec le partenariat de la Société Française de Pharmacie Clinique; 2020.
35. Arrêté du 29 septembre 2010 fixant les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien et de fonctionnement ainsi que les qualifications nécessaires du personnel intervenant dans les lieux de recherches biomédicales devant faire l'objet d'une autorisation selon l'article L. 1121-13 du code de la santé publique. JORF n°0245 du 21 octobre 2010.
36. Décision du 5 novembre 2007 relative aux bonnes pratiques de préparation. JORF n°270 du 21 novembre 2007 p. 19029.
37. European Medicines Agency. ICH E6 (R2) Good clinical practice [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>
38. Arrêté du 16 novembre 2016 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R1121-4 du code de la santé publique. JORF n°0267 du 17 novembre 2016.
39. Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé. JORF n°0267 du 17 novembre 2016.
40. Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation Sud-Ouest Outre-mer Hospitalier. PHRC Interrégional 2020 [Internet]. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.girci-soho.fr/content/phrc-interr%C3%A9gional-2020>
41. Directive (UE) 2015/565 de la Commission du 8 avril 2015 modifiant la directive 2006/86/CE en ce qui concerne certaines exigences techniques relatives à la codification des tissus et cellules d'origine humaine (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). JOUE L 093 du 9 avril 2015 p. 43.
42. Décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). JORF n°302 du 30 décembre 2000 p. 20954.
43. Code de la santé publique - Article L5126-5.
44. Collège de la Haute Autorité de Santé. Parcours du dispositif médical en France - Guide pratique. Saint-Denis-La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2017 nov.
45. Code de la santé publique - Article R5132-3.
46. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur. JORF n°0292 du 16 décembre 2016.

47. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health Syst Pharm.* 15 juin 2011;68(12):1148-52.
48. Khalil C, Bedford C, Bowler H, Gazeley T, Gilroy J, Hodgson S, et al. (Membres du Guidelines Subgroup of the National Pharmacy Clinical Trials Advisory Group). Professional Guidance on Pharmacy Services for Clinical Trials. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain and Pharmacy Specialist Interest Group of the Institute of Clinical Research; 2013 oct.
49. Code de la santé publique - Article R4235-48.
50. Moon JY, Lee Y, Han JM, Lee MH, Yee J, Song MK, et al. Effects of pharmacist interventions on reducing prescribing errors of investigational drugs in oncology clinical trials. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* janv 2020;26(1):29-35.
51. Kay SC, Luke DG, Tamer HR. ASHP Guidelines for the Management of Investigational Drug Products. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 15 avr 2018;75(8):561-73.
52. Amin S, Lee J, Avila J, Enos R, Boron M, Galus K. HOPA investigational drug service best practice standards. Chicago: Hematology/Oncology Pharmacists Association; 2018.
53. Khandoobhai A, Poi M, Kelley K, Mirtallo J, Lopez B, Griffith N. National survey of comprehensive pharmacy services provided in cancer clinical trials. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 1 juin 2017;74(11_Supplement_2):S35-41.
54. Gorz A. L'écologie politique entre expertocratie et autolimitation. *Actuel Marx.* 1992;12(2):15.
55. Skrabanek P. La fin de la médecine à visage humain. Paris: Odile Jacob; 1995.
56. Bensaïd N. La lumière médicale : Les illusions de la prévention. Paris: FeniXX; 1981.
57. Illich I. Medical nemesis. *J Epidemiol Community Health.* 1 déc 2003;57(12):919.
58. Collège de la Haute Autorité de Santé. Définir, ensemble, les nouveaux horizons de la qualité en santé. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2007 déc.
59. Norme ISO 8402:1986 Qualité — Vocabulaire. juin, 1986.
60. Haute Autorité de Santé. Principes de mise en oeuvre d'une démarche qualité en établissement de santé [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_436583/fr/principes-de-mise-en-oeuvre-d-une-demarche-qualite-en-etablissement-de-sante
61. Loi n° 91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière. *JORF n°179* du 2 août 1991 p. 10255.
62. Loi n° 93-8 du 4 janvier 1993 relative aux relations entre les professions de santé et l'assurance maladie. *JORF n°3* du 4 janvier 1993 p. 251.
63. Ordonnance n° 96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée. *JORF n°98* du 25 avril 1996 p. 6324.

64. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. JORF n°0190 du 17 août 2004 p. 14598.
65. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. JORF n°0167 du 22 juillet 2009 p. 12184.
66. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. JORF n°0090 du 16 avril 2011 p. 6687.
67. Circulaire DGOS/PF2 n° 2012-72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé. BO Santé – Protection sociale – Solidarité n° 2012/3 du 15 avril 2012 p. 202.
68. Direction générale de l'offre de soins. Qualité de la prise en charge médicamenteuse - Outils pour les établissements de santé. Paris: Ministère du travail, de l'emploi et de la santé; 2012 févr.
69. Collège de la Haute Autorité de Santé. Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé. Des concepts à la pratique - Guide. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2012 mars.
70. Collège de la Haute Autorité de Santé. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments - Guide. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2013 mai.
71. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les événements qui ne devraient jamais arriver - « Never Events » [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/(offset)/0)
72. Agence Nationale d'Appui à la Performance. Inter Diag Médicaments en EHPAD V2 [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.anap.fr/ressources/outils/detail/actualites/inter-diag-medicaments-en-ehpad-v2/>
73. Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique Ile de France. ARCHIMED [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.omedit-idf.fr/qualite-securite/securisation-de-la-prise-en-charge/archimed/>
74. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Méthodes et Outils des démarches qualité pour les établissements de santé. Paris: Tipografia Giuntina; 2000 juill.
75. Qualité Online. Lexique du management de la qualité [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.qualiteonline.com/vocabulaire.html>
76. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Mise en place d'un programme d'amélioration de la qualité dans un établissement de santé. Paris: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé; 1996 oct.

77. Michel P, Quenon JL, Lathelize M, Bru-Sonnet R. Norme ISO 9001-2015 Systèmes de management de la qualité — Exigences. sept, 2015.
78. Michel P, Lathelize M, Quenon JL, Bru-Sonnet R, Domecq S, Kret M. Comparaison des deux Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins menées en 2004 et 2009. Rapport final à la DREES. Bordeaux: Ministère de la Santé et des Sports; 2011 mars.
79. Haute Autorité de Santé. Sécuriser la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2574453/fr/securiser-la-prise-en-charge-medicamenteuse-en-etablissement-de-sante
80. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Qu'est-ce qu'une erreur médicamenteuse ? [Internet]. [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Erreurs-medicamenteuses/Qu-est-ce-qu-une-erreur-medicamenteuse/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Erreurs-medicamenteuses/Qu-est-ce-qu-une-erreur-medicamenteuse/(offset)/0)
81. Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail. Danger et risque : Réponses SST [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: https://www.cchst.ca/oshanswers/hsprograms/hazard_risk.html?=&wbdisable=true
82. Reason J. Human error: models and management. *Bmj*. 2000;320(7237):768–770.
83. Haute Autorité de Santé. Qu'est-ce qu'une démarche de gestion des risques ? [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1661166/fr/qu-est-ce-qu-une-demarche-de-gestion-des-risques
84. Haute Autorité de Santé. Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé. Des concepts à la pratique - Fiche technique n° 23. 2012 mars.
85. Société française de pharmacie clinique. La REMED. La revue des erreurs liées aux médicaments et dispositifs associés. Une méthode d'amélioration de la qualité des soins. Version 2.0. 2013.
86. Debouck F, Rieger E, Petit H, Noël G, Ravinet L. Méthode Orion®: analyse systémique simple et efficace des événements cliniques et des précurseurs survenant en pratique médicale hospitalière. *Cancer/Radiothérapie*. 2012;16(3):201–208.
87. Vanura D, Marmet E, Donjon A. Modèle de gestion des risques en Etablissements de Santé. Organisation, méthodes et outils [Internet]. Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins - Ministère de l'Emploi et de la Solidarité; 2002 nov. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/capg_etude-2.pdf
88. Fourcade A, Ricour L, Garnerin P, Hergon E, Boelle P. Le diagramme « cause-effet ». In: La démarche qualité dans un établissement de santé. Paris: Doin Editeurs; 1997. p. 65-6. (Les guides de l'AP-HP).
89. Collège de la Haute Autorité de Santé. Revue de mortalité et de morbidité (RMM). Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2009 nov.

90. Lombard T. Gestion des risques a priori : application de la méthode AMDEC à la production des médicaments anticancéreux au CHU de Grenoble [Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier Faculté de pharmacie; 2015.
91. Wang L, Li Y, Lou Y, Zhang G, Chen J, Wang Y, et al. Chemotherapy-related risk management toward safe administration of medications: Apply failure mode and effects analysis to reduce the incidence of chemotherapy errors. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2017;30(3).
92. Jain K. Use of failure mode effect analysis (FMEA) to improve medication management process. *International Journal of Health Care Quality Assurance*. 13 mars 2017;30(2):175-86.
93. Hélénon R, Schadler L. Démarche a priori de gestion des risques appliquée à la prise en charge médicamenteuse dans un établissement de santé mentale [Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie]. [Bordeaux, France]: Université de Bordeaux 2- Victor Segalen Faculté de pharmacie; 2014.
94. Roussel P, Moll M, Guez P. Méthodes et outils essentiels de la gestion des risques en santé. Étape 2 : Identifier les risques a priori. *Risques & Qualité*. 2007;4(4):239-47.
95. Landy G. AMDEC: Guide pratique. 2ème éd. Paris: Afnor; 2011.
96. Kane MP, Fessele K, Gordilis-Perez J, Schwartz S, Lisi S, Nishioka J, et al. Medication safety in cancer clinical trials: An analysis of medication error reports at a comprehensive cancer center. *Journal of Clinical Oncology*. 20 juin 2007;25(18_suppl):6547-6547.
97. Parker RB, Ellingrod V, DiPiro JT, Bauman JL, Blouin RA, Welage LS. Preparing Clinical Pharmacy Scientists for Careers in Clinical/Translational Research: Can We Meet the Challenge?: ACCP Research Affairs Committee Commentary. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. déc 2013;33(12):e337-46.
98. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Clinical Drug Research. *Am J Health-Syst Pharm*. 1998;55:369-76.
99. Société Canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Lignes directrices sur la conduite des activités de recherche en pharmacie. 2011.
100. Société Canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Essais cliniques : Lignes directrices pour les pharmacies des établissements de santé. 2013.
101. Société Française de Pharmacie Clinique. Référentiel de Pharmacie Hospitalière. Tressan: Elaboré en partenariat avec la Haute Autorité de Santé; 2010.
102. Société Française de Pharmacie Clinique. Manuel d'auto-évaluation de Pharmacie hospitalière. 1998.
103. Guérin A, Tanguay C, Lebel D, Bussièrès JF. Création d'une grille d'autoévaluation du soutien pharmaceutique aux essais cliniques. *Can J Hosp Pharm*. 2012;65(6):450-7.

104. Méthot J, Brisson D, Gaudet D. On-site management of investigational products and drug delivery systems in conformity with Good Clinical Practices (GCPs). *Clinical Trials*. 1 avr 2012;9(2):265-71.
105. Siden R, Tamer HR, Skyles AJ, Weadock S, Redic K. Pharmacist-prepared dispensing guidelines for drugs used in clinical research. *Am J Health Syst Pharm*. 15 juin 2012;69(12):1021-6.
106. Vinay H, Bauler S. De la mise à jour du manuel qualité des essais cliniques institutionnels à l'évaluation des pratiques documentaires et professionnelles pour une amélioration continue de la gestion des essais cliniques dans une pharmacie hospitalière [Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard – Lyon 1 Faculté De Pharmacie Institut Des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques; 2018.
107. Maillan G, Carpenet H, Girol B, de Vinzelles MA, Col G, Javerliat M, et al. Une expérience originale pour une unité d'essais cliniques (UEC) d'une pharmacie à usage intérieur : la certification ISO 9001. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 31 mars 2012;48(1):37-49.
108. Poullain-Termeau S, Saizy-Callaert S. Certification d'une unité de reconstitution des chimiothérapies – la maîtrise des risques au premier plan. *Moniteur Hospitalier*. 2007;198:11-9.
109. Mena MM, Martínez SF, Púa YL, Suñé EL, Jané CC, Sala JR. Description of the ISO 9001/2000 certification process in the parenteral nutrition area. *Farmacia Hospitalaria*. 2007;31(6):370.
110. Saint-Lorant G, Breuil C, Meunier F, Chédru-Legros V. Enquête de satisfaction avant certification ISO 9001. *Moniteur Hospitalier*. 2009;4-6.
111. Crinier E, Senon G, Provôt S, Rousseau A, Monrosty I, Meunier P. Premières démarches vers la certification ISO d'une unité de nutrition parentérale hospitalière. Poster présenté à: Congrès SNPHPU; 2007; Tours, France.
112. Auffray J. Mise en place de la certification ISO 9001 version 2000 de la stérilisation centrale [Mémoire de fin d'étude de Master 2 « Science du Management », spécialité qualité et contrôle interne]. [Toulon, France]: Université de Toulon; 2009.
113. Rolland S, Tran S. La certification qualité est-elle un facteur de compétitivité pour les entreprises? Le cas de la norme ISO 9001. In: 5ème édition du colloque métamorphose des Organisations « Nouvelles régulations, Normalisation et Dynamique des organisations ». Nancy; 2006.
114. Jabaud G, Trinquart L, Chatellier G, Prognon P, Sabatier B. Service pharmaceutique rendu dans les essais cliniques. 2e Partie Enquête de satisfaction auprès des investigateurs et promoteurs. *Journal de pharmacie clinique*. 2007;26(1):61–67.
115. Portier E, Le Cosquer A, Bernheim C. Aide à la gestion et à la dispensation des médicaments en essais cliniques: conception et évaluation d'un logiciel. *Journal de pharmacie clinique*. 1996;15:72–73.

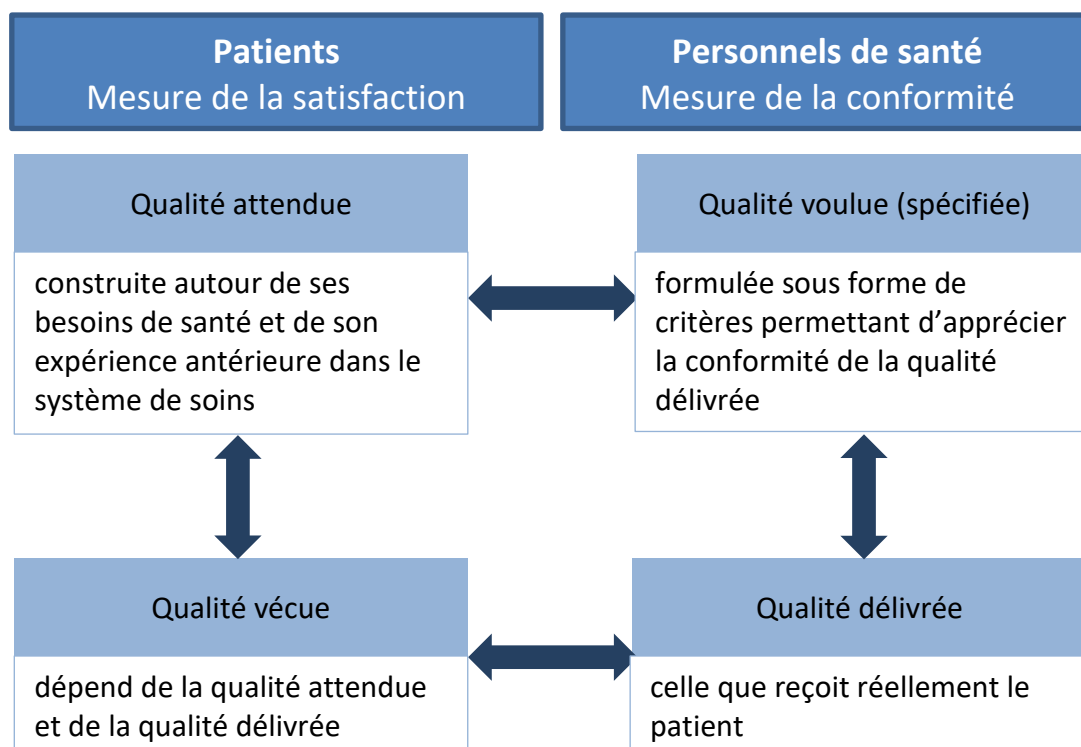
116. André V, Bousquet C, Respaud R, Tournamille J, Antier D. Informatisation des essais cliniques : de l'outil de gestion vers l'outil de valorisation [Internet]. Poster présenté à: Congrès SFPO. VIIèmes Journées Nationales Actualités en Oncologie; 2009 oct [cité 21 déc 2019]; Mandelieu, France. Disponible sur: https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/backsite/posters_2009/p48.pdf
117. Destrumelle A, Essert M, Jacquet M, Woronoff-Lemsi M. Evaluation du service pharmaceutique rendu dans le déroulement et la gestion des essais cliniques. *Journal de Pharmacie Clinique*. 1997;16(3):199–203.
118. Corneau H, Jean M, Benain S, Viratelle N, Grassin J. Essais cliniques: enquêtes de satisfaction auprès des investigateurs et des promoteurs. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2011;46(3):169–176.
119. Hurtrel F, Beretz L, Renard V, Hutt A. Analyse des risques liés au circuit de gestion et de dispensation des produits en expérimentation clinique par « AMDEC ». *Risques & Qualité*. 2012;9(1):22-30.
120. Le Roy C, Deluca-Bosc B. Analyse des risques a priori du processus métier pharmaceutique de l'activité essais cliniques de l'AP-HM [Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie]. [Marseille, France]: Aix-Marseille Université. Faculté de Pharmacie; 2016.
121. Godard J. Analyse globale des risques de la prise en charge médicamenteuse dans les essais cliniques [Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie]. [Marseille, France]: Aix-Marseille Université. Faculté de Pharmacie; 2017.
122. Gosse-Boeuf N, de Vinzelles MA, Girol B, Marie-Daragon A, Renon-Carron F. Une unité d'essais cliniques ISO 9001 au sein d'une PUI. *Gestions Hospitalières* [Internet]. nov 2015 [cité 28 avr 2020];(550). Disponible sur: <http://gestions-hospitalieres.fr/une-unite-dessais-cliniques-iso-9001-au-sein-dune-pui/>
123. Boutry M. Construction d'indicateurs [Internet]. [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: <https://mozartconsulting.sharepoint.com/Documents/ConstructionIndicateurs%20Michel%20Boutry.pdf>
124. Schoenenberger Arnaiz J, Rumi Carrera L, Olmo Martinez M, Moroba Estor A, Zapata Rojas A, Martinez Sogues M. Performance evaluation of a pharmacy clinical trials unit [Internet]. Poster présenté à: 16th Congress of EAHP; 2011 [cité 22 déc 2019]; Vienne, Autriche. Disponible sur: <https://www.eahp.eu/sites/default/files/files/Vienna%20abstract%20book.pdf>
125. Norme FD X50-172 Management de la qualité - Enquête de satisfaction des clients. Paris: Afnor; 1999.
126. Jabaud G, Trinquart L, Chatellier G, Prognon P, Sabatier B. Service pharmaceutique rendu dans les essais cliniques. 1e Partie Développement et analyse d'un questionnaire patient de 12 questions. *Journal de pharmacie clinique*. 2007;26(1):53-6.
127. Barbier P, Garnier S, May I, Demoré B. Enquête de satisfaction auprès de patients participant à un essai clinique à la pharmacie de Brabois Adultes—CHU Nancy. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2012;47:S63.

128. Deluca-Bosc B, Honoré S. Évaluation du service rendu des équipes pharmaceutiques dans les essais cliniques : enquêtes de satisfaction auprès des promoteurs. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 11 juin 2014;49(2):102-9.
129. Mahé-Perruchot P, Floquet-Letaillieur M. Évaluation des procédures pharmaceutiques appliquées à la réalisation des essais cliniques. *Journal de pharmacie clinique*. 1993;12(3):176–181.
130. Goubier-Vial C, Charbonnel J, Ferry S. Évaluation de la qualité de la prestation pharmaceutique dans les essais cliniques. *Pharmacie hospitalière française*. 1996;(117):117–129.
131. Tiret I, Legros V. Interventions pharmaceutiques dans les essais cliniques. Actes réalisés au CHRU de Caen: évaluation de leur utilité et de leur coût. *Le pharmacien hospitalier*. 2002;37:31–34.
132. Marion A, Petiteau F, Etienne R, Dulin R, Saux M. Impact économique de la gestion pharmaceutique des essais cliniques. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2001;20(4):247-51.
133. Remonnay C, Essert M, Rouillon A, Mockly-Postal H, Nerich V, Limat S, et al. Coût de dispensation des essais cliniques. *Gestions hospitalières*. 2010;(494):161-4.
134. Société Française de Pharmacie Clinique. Liste des indicateurs d'activités en pharmacie hospitalière. 2013.
135. Yailian AL, Pajot J, Laleye D, Coudret C, Viard A, Pivot C, et al. Élaboration et validation d'un outil de codification des interventions pharmaceutiques réalisées lors de la dispensation des médicaments en essais cliniques : résultats d'une expérience pilote. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. juill 2018;53(3):248-55.
136. Collège de la Haute Autorité de Santé. La conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie - Guide. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2019 mars.
137. Haute Autorité de Santé. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964356/en/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-cancerologie
138. Unicancer. Communiqué de presse - L'ensemble de la recherche clinique du réseau Unicancer certifié ISO 9001 [Internet]. Paris; 2018 oct [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: http://www.unicancer.fr/sites/default/files/appel_projet/CP%20Unicancer_%20certification%20Iso_%209oct18_vDEF.pdf
139. Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique Normandie. Boîte à outils - Essais cliniques [Internet]. [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/essais-cliniques/essais-cliniques,4002,5007.html>
140. Hasson F. Research guidelines for the Delphi survey technique. *Journal of Advanced Nursing*. 2000;32(4):1008-15.

141. Booto Ekionea JP, Bernard P, Plaisent M. Consensus par la méthode Delphi sur les concepts clés des capacités organisationnelles spécifiques de la gestion des connaissances. *Recherches qualitatives*. 2011;29(3):168-92.
142. Boukdedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and Reporting the Delphi Method for Selecting Healthcare Quality Indicators: A Systematic Review. *PLoS ONE*. juin 2011;6(6):e20476.

ANNEXES

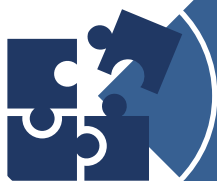
ANNEXE 1 : Définition de 4 types de qualité adaptée à la santé (60)



ANNEXE 2 : Les 7 principes de la norme ISO 9001



ANNEXE 3 : Les intérêts de la norme ISO 9001



Une meilleure structuration

- Déterminer les enjeux et la stratégie de l'organisme
- Identifier les responsabilités de chacun
- Formaliser les processus et leurs interactions



L'amélioration effective et continue

- Evaluer et surveiller les performances (indicateurs, audits...)
- Analyser les risques, gérer les dysfonctionnements
- Optimiser les ressources, réduire les coûts de non-qualité
- Gérer les connaissances, les informations (formation, documentation...)



La reconnaissance et la confiance des parties prenantes (clients, directions, tutelles, partenaires...)

- Norme reconnue dans le monde entier
- Synonyme de qualité
- Référence pour les autres démarches qualité

ANNEXE 4 : Risques cités en commentaires libres par 44 pharmaciens répondants à l'enquête, classés par activité du circuit des produits de santé expérimentaux (PSE). Les risques cités par plusieurs pharmaciens sont inscrits en bleu (avec entre parenthèse : le nombre « n » de pharmaciens ayant identifié le même risque)

Activités du circuit des PSE	Risques les plus fréquents	Risques les plus graves	Risques nécessitant des outils de gestion des risques
Faisabilité et mise en place	- PUI non associée à l'évaluation de la faisabilité et à la mise en place des essais cliniques		- Formes placebo et ME non fournis - Mise en place d'études non adaptées
Approvisionnement	<p>Approvisionnements non automatiques (par la PUI)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Défaut de déclenchement des commandes (rupture de stock) <p>Approvisionnements automatiques (par le promoteur)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mauvaise gestion par le promoteur (rupture de stock) (n=2) - Réapprovisionnements très fréquents de petites quantités (n=2) (essais industriels avec processus de réception très lourd) 	- Stock insuffisant (dû aux ruptures laboratoires, à l'approvisionnement d'UT en quantités insuffisantes ou avec une date de péremption trop courte), engendrant des pertes de temps (attente du patient, délivrance pour une durée limitée, ajout d'une visite non prévue au protocole), des retards de prise en charge et des pertes de chance (interruption du traitement, décalage des cures) (n=6)	- Ruptures - Risques liés au réapprovisionnement automatique
Transport – Livraison	<p>Transport - Livraison à la PUI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Excursion de température pendant le transport (n=4) - Erreur d'acheminement des colis (adresse de livraison) (n=2) <p>Transport interne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Excursions de température durant le transport interne (établissements multi-sites) 		Transport interne

Activités du circuit des PSE	Risques les plus fréquents	Risques les plus graves	Risques nécessitant des outils de gestion des risques
Réception	<ul style="list-style-type: none"> - Excursion de température à la réception - Erreur de lecture des enregistreurs de températures (mise en quarantaine de produits conformes) 	<ul style="list-style-type: none"> - Certificats de libération de lot non fournis et/ou non conformes 	<ul style="list-style-type: none"> - Dysfonctionnement du système <i>IXRS</i>
Stockage	<ul style="list-style-type: none"> - Exigences chronophages et hétérogènes des promoteurs pour le respect et le suivi des températures de conservation, la gestion des excursions de température (n=3) 	<ul style="list-style-type: none"> - Excursion de température lors de la conservation du traitement (avec possible administration au patient) 	<ul style="list-style-type: none"> - Excursions de température (n=5) (ex. : > 25°C en l'absence de climatisation) - Gestion des périmés
Prescription	<ul style="list-style-type: none"> - Investigateurs non déclarés - Prescriptions tardives des protocoles nécessitant une phase de préparation stérile et une contrainte d'administration - Erreur de protocole lors de l'inclusion dans le logiciel - Erreur de patient (initiales, date de naissance) - Erreur de dose - Retranscription de la prescription 	<ul style="list-style-type: none"> - Erreur de produit, de dose... 	<ul style="list-style-type: none"> - Prescription de PSE sur ordonnance (informatisée ou non) non protocolaire (cas des PSE déjà commercialisés) - Erreur de protocole lors de l'inclusion dans le logiciel (ex. : protocole hors essai clinique, entraînant l'utilisation de lots commerciaux)
Préparations stériles	<ul style="list-style-type: none"> - Non-conformité ou absence de locaux et d'équipements nécessaires à la réalisation de préparations stériles hors anticancéreux (problème de faisabilité) (n=3) 	<ul style="list-style-type: none"> - Erreurs de préparation 	<ul style="list-style-type: none"> - Difficultés de traçabilité des chimiothérapies préparées par l'unité centralisée

Activités du circuit des PSE	Risques les plus fréquents	Risques les plus graves	Risques nécessitant des outils de gestion des risques
Dispensation	<ul style="list-style-type: none"> - Retard de dispensation lié à l'attribution <i>IxRS</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Erreur de numéro de traitement - Délivrance d'UT avec une date de péremption trop courte (risque : prise de médicaments périmés) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dysfonctionnement du système <i>IxRS</i> pour l'attribution des traitements - Erreur de numéros de traitements, dispensation malgré l'absence d'attribution <i>IxRS</i> (n=3) - Confusion entre les PSE de différentes études (notamment les études avec promoteur commun, nom d'étude et conditionnement similaires) - Difficultés de traçabilité de la remise du traitement au patient par le personnel - Non-conformité du support d'information au patient
Administration	<ul style="list-style-type: none"> - Erreurs d'administration 	<ul style="list-style-type: none"> - Erreur de produit, de dose... 	<ul style="list-style-type: none"> - Erreur d'administration (n=2)
Retours de traitements – Calcul de l'observance	<ul style="list-style-type: none"> - Retour des traitements incomplet ou manquant par le patient 		<ul style="list-style-type: none"> - Difficultés de traçabilité de l'observance pour les traitements délivrés au patient ambulatoire
Ressources humaines et formation			<ul style="list-style-type: none"> - Difficultés de formation, de définition des rôles et responsabilités pour les internes en pharmacie - Personnel impliqué ponctuellement et difficile à sensibiliser aux exigences des essais cliniques
Traçabilité et système d'information	<ul style="list-style-type: none"> - Règles de traçabilité très strictes fixées par l'investigateur 		<ul style="list-style-type: none"> - Redondance et répétition des recopiations - Gestion pharmaceutique des essais cliniques non informatisée (manque d'optimisation)

Activités du circuit des PSE	Risques les plus fréquents	Risques les plus graves	Risques nécessitant des outils de gestion des risques
			- Non-identification des patients inclus dans un essai clinique dans le dossier patient informatisé
Communication	- Appels excessifs des IRC à la PUI	- Communication insuffisante avec des professionnels de terrain sur les problèmes rencontrés en PUI	- Communication insuffisante des nouveaux amendements et des ouvertures de nouveaux paliers de phases I
Evaluation et suivi			- Difficulté de suivi de la gestion pharmaceutique des essais cliniques (vision globale avec indicateurs d'activité)

ANNEXE 5 : Exemples d’outils mis en place en interne pour améliorer la qualité du circuit du PSE. Ces outils ont été cités dans l’enquête par des pharmaciens qui acceptent de les partager avec d’autres établissements.

Thème	Exemples d’outils internes existants
Ressources humaines	« Un préparateur référent dédié (lien avec les promoteurs, gestion globale) »
Gestion documentaire (documents qualité internes)	« Documents de gestion identiques pour tous les essais »
	« Procédure de gestion des essais cliniques par la PUI »
	« Synopsis détaillé par essai »
	« Mode opératoire spécifique rédigé pour chaque nouvelle étude et décrivant le circuit des médicaments expérimentaux »
	« Fiche par protocole : prérequis pour la mise en place de l'essai clinique, conditions de stockage, conditions de dispensation, gestion de stock »
	« Pour le <i>per os</i> : ordonnance papier spécifique de l'étude, élaborée par la PUI »
	« Check-list intégrée aux fiches de préparation pour assurer les points de contrôles des préparations d'essais »
Traçabilité et comptabilité	« Planning prévisionnel des dispensations au patients par la PUI : établi par les ARC de l'hôpital pour les pharmaciens »
	« Formulaire prévisionnel des patients pour la semaine suivante pour anticiper l'entrée des produits dans l'unité centralisée de reconstitution »
	« Formulaire de déclenchement des commandes »
Système d’information	« Procédure de réception des produits de santé d'études cliniques à destination des magasiniers de la PUI »
	« Observance gérée par la PUI et intégrée dans le dossier médical »
Communication	« Informatisation du secteur avec un module de gestion des essais cliniques »
	« Logiciel interne dédié à la gestion des essais avec gestion documentaire et comptabilité pharmacie notamment »
	« Travail sur le développement d'un module de gestion des essais cliniques sur notre GEF (logiciel de gestion économique et financière) »
Gestion des risques <i>a priori</i>	« Réunions régulières avec le Département Qualité de la DRCI / Centre d’Investigation Cliniques »
	« Réunion annuelle PUI / Hématologie, service le plus pourvoyeur d'études cliniques dans mon établissement »
	« Pour toute nouvelle étude, transmission à l'investigateur principal et aux ARC/IDE/TEC du service concerné, de notre mode opératoire spécifique rédigé et décrivant le circuit des médicaments expérimentaux »
	« Outils de communications lors de la semaine sécurité patient »
	« Plaquette de présentation du service destinée aux promoteurs »
	« Cartographie des risques »

Thème	Exemples d'outils internes existants
Gestion des risques <i>a posteriori</i>	« Suivi des non-conformités » « Suivi des déclarations d'EIM » « Recueil et analyse des évènements indésirables »
Dispensation et information du patient	« Double contrôle systématique et tracé des dispensations de traitements numérotés avec confrontation au document électronique mentionnant le ou les numéros de traitement » « Vidéo d'information des patients » « Projet pour information des patients sur les traitements expérimentaux : livret en cours en oncopédiatrie pour les patients pédiatriques et famille »
Formation des professionnels	« Support numérique de formation du personnel » « Guide de l'externe aux essais cliniques (car personnel à plus haut turn-over) » « Support de formation/compagnonnage pour les internes » « Information des ARC et TEC du service sur la réglementation de la dispensation des essais et la responsabilité du pharmacien »
Evaluation du circuit des PSE	« Suivi d' indicateurs d'activité et de qualité, tableau de bord » « Enquête de satisfaction pour les promoteurs »

ANNEXE 6 : Extrait du fichier envoyé par mail au panel de pharmaciens responsables d'essais cliniques, lors du premier tour de relecture de la grille d'auto-évaluation

Critères	Eléments de preuves	Relecture : le critère est-il...			Commentaires (comment améliorer la pertinence, la clarté, le caractère évaluable... et autres propositions)
		Pertinent ?	Clair ?	Facile à évaluer ?	
II. Gestion pharmaceutique des essais cliniques					
A. Initiation de l'essai clinique					
20	La PUI est associée aux visites de sélection et de mise en place des EC gérés par la PUI au sein de l'établissement de santé.				
21	Avant la signature de la convention hospitalière, le pharmacien évalue la faisabilité de l'EC, valide les termes de la convention hospitalière et de la grille des surcoûts pour la partie pharmacie.				
22	Une grille de renseignements (ou check-list) est utilisée lors de la mise en place pour recueillir toute l'information nécessaire à la gestion pharmaceutique de l'EC.				

ANNEXE 7 : Extrait du fichier envoyé par mail au panel de pharmaciens responsables d'essais cliniques, lors du premier tour de relecture de la grille d'audit de dossier

		Relecture : le critère est-il...			Commentaires (comment améliorer la pertinence, la clarté, le caractère évaluable... et autres propositions)
		Pertinent ?	Clair ?	Facile à évaluer ?	
Partie I : Documentation générale et comptabilité globale					
Sélectionnez 10 à 30 EC à auditer.					
A. Documentation générale et réglementaire de l'EC					
Chacun des documents suivants est disponible (n°1 à 17):					
1	lettre de déclaration de l'essai au pharmacien de l'établissement				
2	protocole et résumé dans leur dernière version en vigueur				
3	brochure(s) investigateur(s) (pour chaque médicament sans AMM ou DM sans marquage CE)				

ANNEXE 8 : Critères de la grille d'auto-évaluation préliminaire, proposés pour le premier tour de relecture

Critères	Éléments de preuves
I. Organisation générale et fonctions supports	
A. Organisation générale	
1 Les essais cliniques déclarés dans l'établissement de santé et incluant des produits de santé sont gérés par la PUI (gestion, approvisionnement, préparation si applicable, contrôle, détention, dispensation).	<p>Pas d'élément de preuve, mais affichage du commentaire suivant si la réponse est "Non" à ce critère : Cette grille d'auto-évaluation ne s'applique pas à une PUI qui ne gère aucun EC incluant des produits de santé.</p> <p>Réglementation : En cas d'EC menés dans un établissement de santé, le pharmacien hospitalier est chargé, selon le CSP (art. L5126-5), d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention, la dispensation des PSE, et d'en assurer la qualité. Le pharmacien hospitalier peut être amené à réaliser les préparations rendues nécessaires par l'essai.</p> <p>Sources utiles : Guide professionnel de la CPCHU. La présente grille peut également aider à mettre en place les activités de gestion pharmaceutique des EC</p>
2 Un plan d'urgence (panne de courant, inondation) est disponible, mis à jour et appliqué.	<ul style="list-style-type: none"> - Plan d'urgence qui mentionne la personne à contacter, le délai pour entamer les procédures, les procédures à suivre - Document de traçabilité du recours à ce plan d'urgence et des actions posées (description de l'incident, personne impliquée, date, corrections, statut)
B. Ressources humaines	
3 Un pharmacien est désigné comme responsable des EC au sein de la PUI et ses responsabilités/ missions sont définies.	Fiche de poste, CV et attestations de formation (BPC 2006, ICH 2015 E6R2, formation spécifique à chaque essai)
4 Les tâches / opérations accomplies par chaque agent intervenant dans les EC à la PUI sont définies.	<ul style="list-style-type: none"> - Feuille de délégation interne des tâches complétée et signée par chaque agent - Fiches de poste ou de mission pour chaque agent
5 Le personnel pharmaceutique intervenant dans les EC reçoit une formation générale (connaissance des BPC, notion de confidentialité, organisation interne du secteur des EC) et spécifique pour chaque EC.	<ul style="list-style-type: none"> - Plan de formation ou support(s) de formation générale et spécifique pour chaque EC - Attestation de formation (sujet, date, paragraphe) de chaque agent par le pharmacien responsable (<i>peut être intégrée à la feuille de délégation des tâches</i>)
6 Le personnel pharmaceutique intervenant dans les EC est évalué et habilité au terme de la formation.	Attestation d'habilitation (sujet, date, paragraphe) de chaque agent par le pharmacien responsable (<i>peut être intégrée à la feuille de délégation des tâches</i>)
7 Le pharmacien responsable des EC définit sa politique de formation , en cohérence avec celui de la PUI et de l'établissement, et rédige un plan pluriannuel de formation avec suivi des formations des personnels du secteur.	<ul style="list-style-type: none"> - Politique de formation - Plan pluriannuel de formation avec suivi des formations des agents

C. Ressources matérielles

- 8 L'accès aux PSE et à la documentation (classeurs des EC, armoires, sites Internet de gestion d'EC, répertoire informatique) est **sécurisé** et restreint au personnel autorisé.
- 9 Les PSE sont stockés dans une **zone dédiée** (séparée du stock classique des médicaments référencés à la PUI).
- 10 La **maintenance** des enceintes de stockage (réfrigérateurs, chambres froides, congélateurs), du système de ventilation et de climatisation, de l'équipement d'enregistrement de température et d'humidité est réalisée aux intervalles requis par le fabricant.

- Règles d'accès aux locaux et aux documents (ex : clés, badges, identifiants et mots de passe)
- Liste des personnels autorisés (professionnels de santé et promoteurs), avec dates de début et de fin

Plan de la PUI matérialisant les zones dédiées aux EC

Document de traçabilité des opérations de maintenance (date, heure, identité de l'opérateur, tâche)

D. Système d'informations et gestion documentaire

- 11 Le circuit des PSE est **informatisé**.
- 12 Des **Procédures Opératoires Standardisées** (POS) décrivent les modalités d'organisation des opérations de gestion pharmaceutique des EC.
- 13 Un **répertoire des EC** en cours est disponible et mis à jour.
- 14 Toute **documentation** concernant un EC fait l'objet d'un classement, avec constitution d'un dossier individuel par essai.
- 15 Des documents élaborés pour chaque EC décrivent les spécificités des modalités organisationnelles et ou de gestion des PSE dans cet EC (ex: **fiche synthèse ou résumé**)

Logiciel/ Outil informatisé de gestion pharmaceutique des essais cliniques

- Procédures conformes (date de publication et de mise à jour, nom et signature des personnes compétentes l'ayant rédigé, validé et approuvé) décrivant l'ensemble des processus de réalisation de la gestion pharmaceutique des EC : initiation d'un EC, approvisionnement, réception, stockage, dispensation (y compris en garde si applicable), préparation, retours, destruction, clôture et archivage
- Liste des procédures applicables (titre, dates de mises à jour, auteurs)

Répertoire des EC en cours et historique des répertoires

Classeur pharmacie (ou dossier pharmaceutique) pour chaque EC

Documents spécifiques pour chaque EC, comprenant les informations suivantes : dénomination du PSE, forme, dosage, posologie, voie d'administration, indication, effets indésirables, interactions, contre-indications, modalités d'approvisionnement et de réception, de conservation, de préparation, de dispensation, d'administration, de destruction, instructions en cas de saut de prise, n° d'identification du protocole, version du protocole, coordonnées de l'investigateur, du promoteur

E. Communication et confidentialité

- 16 La documentation des **communications** (courriels, appels téléphoniques importants, rencontres) est disponible, mise à jour et archivée.
- 17 Le respect de la **confidentialité** des données est organisé.
- 18 Un **répertoire** liste les **personnels responsables** de chaque EC et leurs coordonnées.
- 19 Les **interfaces** nécessaires avec la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI), quand elle existe, sont définies.

Documents de traçabilité des communications classés et archivés (impression, sauvegarde électronique)

- Charte d'engagement au respect des BPC
- Documents anonymisés transmis par la PUI au promoteur

Répertoire des personnels responsables de chaque EC (infirmières de recherche clinique, médecins investigateurs, attachés de recherche clinique, personnes responsables de garde), avec les coordonnées de chacun : prénom, nom, coordonnées téléphoniques, bip, courriel

Conventions hospitalières ou contrat de fonctionnement inter-service définissant les rôles de chacun et le périmètre de la coopération du pharmacien pour chaque activité

II. Gestion pharmaceutique des essais cliniques

A. Initiation de l'essai clinique

20 La PUI est associée aux visites de **sélection** et de **mise en place** des EC gérés par la PUI au sein de l'établissement de santé.

21 Avant la signature de la convention hospitalière, le pharmacien évalue la **faisabilité** de l'EC, valide les termes de la convention hospitalière et de la grille des surcoûts pour la partie pharmacie.

22 Une grille de renseignements (ou **check-list**) est utilisée lors de la **mise en place** pour recueillir toute l'information nécessaire à la gestion pharmaceutique de l'EC.

23 Le pharmacien **informe le promoteur** des modalités opératoires qu'il prévoit de mettre en place pour la gestion des PSE.

- Procédure ou check-list d'analyse de la faisabilité (documents nécessaires transmis par le promoteur, éventuelle expertise des secteurs pharmacotechnie et contrôle, évaluation de la capacité de respecter la répartition aléatoire et le maintien de l'insu, de la capacité de préparation et de stockage, évaluation du financement et du temps requis pour les services pharmaceutiques, nécessité d'une garde pharmaceutique), de la convention hospitalière et de la grille des surcoûts
- Documents de traçabilité des analyses de faisabilité communiquées au promoteur et à l'investigateur

Grille de renseignement (ou check-list) de mise en place, couvrant l'ensemble des étapes du circuit des PSE

Support d'information au promoteur (ex : plaquette d'informations) listant les prestations, organisations, activités pharmaceutiques locales liées aux EC

B. Traçabilité et comptabilité

24 La **traçabilité** des PSE est réalisée à chaque étape du circuit pharmaceutique des EC, de la réception jusqu'à la réconciliation finale.

Supports (papier et/ou informatique) de comptabilité globale et/ou nominative (par patient), permettant la traçabilité des renseignements nécessaires (identité patient, date, identité de l'opérateur, quantité, produit, n° de lot, n° de traitement, date de péremption) à chacune de ces étapes : réception / préparation / dispensation / mise en dotation / retour / devenir du retour ou du produit non dispensé (destruction sur site ou retour au promoteur)

C. Approvisionnement, réception et stockage

25 Les modalités d'**approvisionnement** des PSE sont définies par une POS et par une procédure spécifique pour chaque EC, conformément aux exigences requises par le promoteur pour chaque EC et aux capacités de stockage et d'équipement de la PUI.

- POS décrivant les modalités d'approvisionnement : méthode, suivi et relance des commandes (incluant les alertes logiciel en cas d'informatisation du circuit)
- Procédure spécifique pour chaque EC (ex : fiche synthèse ou résumé) décrivant les modalités d'approvisionnement : niveau des stocks à conserver, personne désignée, méthode de commande, adresse de livraison, délai de réception, coordonnées du contact promoteur

26 La **réception** des PSE fait l'objet d'une POS, d'une procédure spécifique pour chaque EC et d'une traçabilité systématique dans le dossier de chaque EC, conformément aux exigences requises par le promoteur pour chaque EC et aux capacités de stockage et d'équipement de la PUI.

- POS décrivant les modalités de réception : transport interne si multi-site, ouverture du colis, contrôle des unités thérapeutiques (conformité par rapport au bon de commande/ livraison, étiquetage, certificats d'analyse/ de libération de lots, intégrité, respect des conditions de conservation lors du transport), rangement des PSE, traçabilité de l'entrée en stock, confirmation de réception au promoteur, archivage des documents, retour éventuel de l'emballage vide, conduite à tenir en cas de non-conformité
- Procédure spécifique pour chaque EC (ex : fiche synthèse ou résumé) décrivant les modalités de réception
- Supports (papier et/ou informatique) de comptabilité permettant la traçabilité de l'entrée en stock : date de réception, quantité, produit, n° de lot, n° de traitement, date de péremption, identité de l'opérateur

27	Les modalités de stockage des PSE sont définies conformément aux exigences requises par le promoteur pour chaque EC et aux capacités de stockage et d'équipement de la PUI, selon une organisation permettant d'identifier et de séparer les produits en différentes zones : PSE d'EC ouverts actifs (avec identification de chaque essai et des PSE associés), PSE en quarantaine, PSE retournés par les patients ou utilisés.	<ul style="list-style-type: none"> - POS décrivant les modalités de stockage - Procédure spécifique pour chaque EC (ex : fiche synthèse ou résumé) décrivant les modalités de stockage - Etiquettes identifiant chaque zone et chaque EC (éventuel code couleur)
28	Un système de mesure de la température des zones de stockage est utilisé (relevé journalier <i>a minima</i>) et calibré selon les normes en vigueur.	<ul style="list-style-type: none"> - POS décrivant le suivi, l'enregistrement des températures et la gestion des excursions de température - Documents de traçabilité des températures, comprenant au moins une mesure/un relevé par jour (date, valeurs de température, localisation des systèmes de mesure) - Notifications d'excursions de température - Constats de vérification annuels fournis par un laboratoire de métrologie accrédité COFRAC - Système d'enregistrement en continu bénéficiant d'une alarme dont le report permet la gestion de toute excursion de température, y compris en dehors des horaires ouvrables de la PUI
29	Les modalités d' inventaire et de contrôle des dates de péremption des PSE sont définies.	POS décrivant les modalités d'inventaire et de contrôle des dates de péremption (incluant les alertes logiciel en cas d'informatisation du circuit)
D. Prescription et dispensation		
30	Les ordonnances pré-rédigées par la PUI - papiers ou informatisées (ex : protocoles de chimiothérapies) - sont validées par le promoteur et l'investigateur et comportent les mentions réglementaires de l'article R5132-3 du CSP ainsi que les informations requises par le protocole de l'EC.	<ul style="list-style-type: none"> - Modèles d'ordonnances pré-rédigées et/ou ordonnances/protocoles informatisés comportant les mentions réglementaires de l'article R5132-3 du CSP ainsi que les informations requises par le protocole de l'EC (<i>a minima</i> nom de l'EC, n° d'inclusion, cycle/ n° de visite, n° de traitement le cas échéant, bras de traitement le cas échéant) - En cas de prescription sur un logiciel d'aide à la prescription (ex : protocoles de chimiothérapies) : document décrivant les modalités de saisie et de validation d'un protocole (ex : guide utilisateur du logiciel / procédure / check-list)
31	Les prescripteurs autorisés sont identifiés pour chaque EC.	Liste des prescripteurs autorisés par EC (ex: fiche synthèse ou résumé)
32	La dispensation des PSE fait l'objet d'une POS et d'une traçabilité systématique dans le dossier de chaque EC.	<ul style="list-style-type: none"> - POS décrivant les modalités de dispensation : vérifications minimales sur l'ordonnance et sur les traitements, consultation des spécificités de l'EC (fiche synthèse ou résumé) et, dans la mesure du possible, analyse pharmaceutique poussée et double vérification de la dispensation - Ordonnances et supports (papier et/ou informatique) de comptabilité permettant la traçabilité de la dispensation : date, identité de l'opérateur, quantité, produit, n° de lot, n° de traitement, date de péremption (+ sur l'ordonnance : identité de la personne à laquelle le traitement est remis)
33	La conformité de l' étiquetage des PSE est contrôlée lors de la dispensation.	POS décrivant le contrôle de l'étiquetage lors de la dispensation, conformément à l'arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux
34	La dispensation à délivrance nominative est privilégiée par rapport à la mise en dotation dans les services de soins, sauf lorsque c'est impossible dans les conditions requises par le protocole (ex : traitements d'urgence ou inclusions pouvant survenir à tout moment : nuits et week-ends)	Grille de renseignement (ou check-list) à compléter par la PUI lors de la mise en place, permettant de détecter les conditions particulières justifiant le choix de mise en dotation dans les services plutôt que la délivrance nominative
35	En cas de mise en dotation dans le service, les modalités de renouvellement de la dotation sont définies en accord avec le promoteur.	Procédure spécifique de mise en dotation pour chaque EC concerné (ex : fiche synthèse ou résumé)
36	En cas de mise en dotation dans le service, le pharmacien valide l'emplacement et les conditions de température de stockage associées dans le service et il y accède facilement pour vérification du stock, reprise de périmés, etc.	Procédure de stockage des PSE dans les services de soins
37	En cas de remise du traitement aux patients, des conseils pharmaceutiques sont délivrés, qui sont adaptés au traitement protocolaire, validés par le promoteur et l'investigateur (informations extraites du protocole/ brochure investigateur).	Supports d'information/ conseils au patient pour chaque EC (ex : intégration à l'ordonnance protocolaire), incluant l'obligation de retourner les PSE dispensés à la PUI

E. Préparation des produits expérimentaux

38 L'organisation et les **modalités de préparation** des médicaments expérimentaux à la PUI sont définies.

39 Les **modes opératoires de préparation** (ou fiches de fabrication) sont élaborés pour chaque EC conformément aux exigences requises par le promoteur.

40 Les **zones et les équipements de préparation** sont conformes (conformité aux Bonnes Pratiques de Préparation et de Pharmacie Hospitalière, entretiens et qualifications réguliers).

41 Le risque de contamination croisée est réduit : **équipements** de préparation (isolateur, hotte) **dédiés** à la préparation des médicaments expérimentaux OU préparations par **campagne** avec bionettoyage entre chaque campagne.

F. Retours et destruction

42 Les **patients retournent systématiquement les PSE** dispensés à la PUI, ou au service investigateur qui les transmet à la PUI dans les plus brefs délais.

43 Les modalités de **gestion des retours** sont définies.

44 L'**étiquetage des traitements retournés** permet de vérifier l'adhésion au traitement du patient.

45 Le **retour des traitements au promoteur/ dépôt** est effectué après autorisation du promoteur, selon les modalités définies dans la POS.

46 La **destruction des traitements** sur site est effectuée après monitoring et autorisation du promoteur, selon les modalités définies dans la POS et validées lors de la mise en place.

47 La **destruction** des traitements sur site après préparation magistrale des **cytotoxiques** est effectuée selon les modalités définies dans la POS et validées lors de la mise en place.

- Autorisation de préparation de médicaments expérimentaux par l'Agence Régionale de Santé
- POS de préparation spécifique aux essais cliniques, décrivant l'organisation, les responsabilités du secteur EC ou secteur Production, les locaux, les équipements, le personnel

Modèles opératoires de préparation (ou fiches de fabrication) pour chaque EC concerné

Équipements concernés par ce critère : balances/ gélulier et matériel associé pour masquage par sur-encapsulation/ isolateur ou hotte à flux laminaire/ centrale de traitement d'air et/ou d'eau/ équipements de désinfection et décontamination des produits pour préparation stérile au sein d'un isolateur ou en salle blanche/ autoclave/ équipements de contrôle analytique des préparations finies

- Instructions de qualification, d'utilisation et de maintenance pour chaque équipement
- Document de traçabilité mentionnant, pour chaque équipement, toutes les validations, étalonnages, opérations d'entretien, de nettoyage ou de maintenance (date, identité de l'opérateur, société en cas d'intervention extérieure)

POS de préparation spécifique aux essais cliniques, décrivant les modalités réduisant le risque de contamination croisée

POS décrivant les modalités de gestion des traitements retournés : traçabilité, puis stockage dans la zone dédiée avec identification de l'essai, dans l'attente de la vérification de cette comptabilité lors d'une visite de monitoring

- POS décrivant les modalités d'étiquetage permettant de vérifier l'adhésion au traitement du patient : étiquette complétée à chaque dispensation et à chaque retour

- Etiquetage des traitements retournés (étiquette du promoteur ou étiquette interne) comprenant l'identité de l'essai, les initiales et/ou le n° du patient, la date de dispensation, la date de retour et le nom de la personne qui a réceptionné le retour

- POS décrivant les modalités de retour au promoteur

- Formulaires de retour, document de traçabilité des enlèvements de colis (registre des dépôts/ enlèvements de colis) comprenant : date, identité de l'opérateur, produit, quantité, lot, péremption, destinataire

- POS décrivant les modalités de destruction des traitements

- Certificats de mise en destruction (document interne et/ou du promoteur) mentionnant : identification de l'EC (promoteur et code), nom du traitement, dosage, quantités restant dans les conditionnements, n° de lot et/ou n° de traitement, date de péremption, identité du patient (le cas échéant), date, méthode et raison de la destruction (retours patient, périmés, non conformités, fin d'essai...), identité de l'opérateur (nom, qualité, signature)

- POS décrivant les modalités de destruction des traitements

- Certificats de mise en destruction (document interne et/ou du promoteur) mentionnant : identification de l'EC (promoteur et code), nom du traitement, dosage, quantités restant dans les conditionnements, n° de lot et/ou n° de traitement, date de péremption, identité du patient (le cas échéant), date, méthode et raison de la destruction (retours patient, périmés, non conformités, fin d'essai...), identité de l'opérateur (nom, qualité, signature)

G. Clôture, facturation et archivage

48 L'évaluation des **surcoûts** intermédiaires (en cours d'étude) et finaux par la PUI est réalisée conformément à la grille prévue dans la convention hospitalière.

- POS décrivant les modalités d'évaluation des surcoûts
- Document de traçabilité des surcoûts : périodes de facturation, suivi des envois/réception des états de compte

49 La gestion des visites de **clôture** fait l'objet d'une POS et d'une traçabilité pour chaque EC.

- POS décrivant les modalités de clôture des EC
- Répertoire des EC en cours et clôturés (historique des répertoires), comprenant l'identification du protocole et la date de clôture

50 L'**archivage** de la documentation de chaque EC fait l'objet d'une POS et d'une traçabilité pour chaque EC.

- POS décrivant les modalités d'archivage : réception de la lettre de clôture et évaluation des surcoûts finaux comme prérequis / documentation complète rassemblée et indexée pour chaque EC / durées d'archivage conformes à la réglementation / locaux appropriés, définis, sécurisés / mobilisables à tout moment pendant la période d'archivage (audits)
- Document de traçabilité des archives, comprenant l'identification du protocole, dates d'archivage et de destruction
- Boîtes d'archive étiquetées avec les informations suivantes : titre et/ou code de l'EC, référence interne à l'établissement, nom du promoteur, n° de boîte (traçabilité interne), année d'archivage, année de destruction autorisée (facultatif)

H. Gestion de l'aveugle

51 Les règles de **respect de l'aveugle** sont organisées en accord avec le promoteur (étiquetage et apparence des PSE, restriction de la quantité et de l'accessibilité des documents pouvant dévoiler l'aveugle, respect des précautions à chaque dispensation, restriction des conversations dans les lieux publics).

Document spécifique pour chaque EC concerné (ex: fiche synthèse ou résumé), décrivant les modalités de maintien de l'aveugle par la PUI

52 Les règles de **levée d'aveugle** sont organisées en accord avec le promoteur.

- Procédure accessible au personnel de garde en cas de réactions indésirables graves, documentation consignait le nom des personnes autorisées à lever l'aveugle
- Document de traçabilité des demandes et des levées d'aveugle : date, heure, motif de levée de l'aveugle, initiales/ numéro patient, référence de l'EC, nom et signature du médecin demandeur, nom, titre et signature de la personne qui procède à la levée d'aveugle

III. Evaluation et gestion des risques

A. Evaluation du circuit

53 La gestion des visites de **monitoring** à la PUI est organisée (prises de rdv et planification, visites sur site, local adéquat, accès à la documentation, accès aux PSE, actions correctives des écarts constatés).

- POS de gestion des visites de monitoring
- Documents (ex : classeur monitoring, plateforme en ligne) mis à disposition lors des monitorings selon les demandes des ARC promoteurs (ex : traçabilité des températures de conservation, fiche de délégation des tâches, procédures qualité internes relatives à la gestion de EC, certificat BPC, CV)
- Comptes-rendus de monitoring archivés dans le dossier de chaque EC

54 Les activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques sont quantifiées et suivies par des **indicateurs d'activité**.

Rapports annuels d'activités avec indicateurs d'activité sur l'année : nombre d'EC gérés à la PUI, dont nombre d'EC avec au moins une dispensation sur l'année, nombre de réceptions, de dispensations, de préparations pour EC, de visites de monitoring

55 Une **auto-évaluation** de l'organisation et de la gestion pharmaceutique des EC est réalisée sur les différentes étapes du circuit des PSE.

Rapports d'auto-évaluations, d'audits internes

56	Une hétéro-évaluation de l'organisation et de la gestion pharmaceutique des EC est organisée, sous forme d'enquêtes de satisfaction transmises aux partenaires/clients de la PUI (promoteurs/investigateurs/patients...)	Documents de traçabilité des enquêtes de satisfaction complétées par les promoteurs, investigateurs et patients
57	Des indicateurs qualitatifs sont relevés afin d'évaluer et de suivre la qualité de la gestion pharmaceutique des EC.	Tableau de suivi / tableau de bord d'indicateurs qualitatifs (ex : taux de conformité des réceptions/préparations/ dispensations)
B. Gestion des risques a posteriori		
58	Les déviations au protocole liées à l'utilisation des PSE (instabilité physicochimique, inobservance, effet indésirable, écart de température) sont signalées par écrit au promoteur, lorsque cette responsabilité a été déléguée au pharmacien.	Documents de signalement au promoteur des écarts au protocole (ex : <i>Note to file</i>), archivés dans le dossier de chaque EC, mentionnant la date, la raison, les démarches
59	Tout PSE non conforme fait l'objet d'une information au promoteur et d'une mise en quarantaine dans l'attente de la décision du promoteur quant aux actions à mettre en œuvre.	Documents de traçabilité des communications relatives aux PSE non conformes, archivés dans le dossier de chaque EC
60	Toute non-conformité sur le circuit du PSE est déclarée et tracée en interne.	Support interne de traçabilité des déclarations de non-conformités
61	Un retour d'expérience sur le circuit des PSE en cas de non-conformité est organisé. Cette organisation : - priorise les déclarations internes à analyser - procède par toute méthodologie à l'analyse collective et interdisciplinaire des causes - propose, pour chaque déclaration analysée, des actions d'amélioration - procède à la mise en place de ces actions et à leur suivi (évaluation de leur efficacité) - communique sur ce retour d'expérience auprès des acteurs concernés	- Comptes-rendus des retours d'expériences, comprenant : description et analyse de la non-conformité, décision des actions d'amélioration et des modalités de suivi - Supports de communication en lien avec l'analyse et les actions d'amélioration
C. Gestion des risques a priori		
62	Une étude des risques a priori sur la gestion pharmaceutique des EC a été réalisée puis réévaluée périodiquement, de façon collective et interdisciplinaire.	Etude des risques (ex : cartographie des risques) précisant la date de mise en œuvre et de réévaluation
63	L'étude des risques <i>a priori</i> a conduit à la proposition d' actions d'amélioration et de modalités de suivi de ces actions.	Plan d'actions et de suivi de l'étude des risques
D. Actions d'amélioration		
64	Il existe un plan d'actions sur le circuit des PSE, qui intègre les actions issues des retours d'expérience, des évaluations internes (études de risque <i>a priori</i> , audits internes) et externes (inspections, audits externes, enquêtes de satisfaction)	- Plan d'actions mentionnant l'origine de chaque action (retours d'expérience, évaluations internes ou externes) - Rapports d'audits externes, d'inspections
65	Le plan d'actions précise, pour chaque action, les responsabilités , le calendrier et les modalités de suivi au moyen notamment d'indicateurs.	Plan d'actions mentionnant, pour chaque action, les responsabilités, le calendrier et les modalités de suivi au moyen notamment d'indicateurs
66	Le plan d'actions est actualisé à périodicité définie.	- Plan d'actions mentionnant les dates de la dernière version et de la prochaine actualisation prévue - Périodicité des actualisations : au moins tous les 2 ans

ANNEXE 9 : Critères de la grille d'audit de dossier, proposés pour le premier tour de relecture

Partie I : Documentation générale et comptabilité globale

Sélectionnez 10 à 30 EC à auditer.

A. Documentation générale et réglementaire de l'EC

Chacun des documents suivants est disponible (n°1 à 17) :

1	lettre de déclaration de l'essai au pharmacien de l'établissement
2	protocole et résumé dans leur dernière version en vigueur
3	brochure(s) investigateur(s) (pour chaque médicament sans AMM ou DM sans marquage CE)
4	accusé(s) de réception de la (des) brochure(s) investigateur(s) signé(s) par le pharmacien (pour chaque médicament sans AMM ou DM sans marquage CE)
5	Résumé(s) des Caractéristiques du Produit (pour chaque médicament avec AMM)
6	certificat de marquage CE, déclaration de conformité et notice d'emploi (pour chaque DM marqué CE)
7	manuel pharmacie (si préparation de PSE à la PUI) - <i>Non obligatoire mais fortement recommandé</i>
8	autorisation(s) de l'ANSM : autorisation d'essai clinique (pour tout EC) ± autorisation(s) de modification(s) substantielle(s) (si applicable)
9	avis favorable(s) du CPP : initial (pour tout EC) ± modification(s) substantielle(s) (si applicable)
10	attestation d'assurance du promoteur valide (date de fin de validité postérieure à la date de l'audit)
11	convention et grille financière
12	note d'information au patient sur le PSE
13	formulaire de délégation des tâches investigateur signé par le pharmacien responsable du secteur essais cliniques
14	formulaire de suivi des visites de monitoring à jour
15	comptes-rendus de monitoring à jour
16	formulaire / tableau de formation du personnel au protocole (= <i>training log</i>) correspondant à la dernière version du protocole en vigueur
17	fiche synthèse (ou résumé) élaborée par la PUI investigatrice

B. Formulaires de comptabilité

Sur les formulaires de comptabilité, toutes les entrées de données et corrections sont conformes (n°18 à 21) :

18	paraphées
19	datées
20	lisibles
21	encre noire permanente, pas de sauts de lignes, aucune utilisation de liquide correcteur

C. Traçabilité des réceptions

Pour chaque réception, les documents suivants sont archivés (n°22 à 25) :

22	pour les médicaments : certificats d'analyse et/ou de libération des lots livrés pour les DM : déclaration de conformité à jour, ou conformité aux exigences essentielles confirmée par le laboratoire qui le commercialise
23	traçabilité du contrôle de conformité des températures de conservation durant le transport (selon les modalités définies par le promoteur) : courbes d'enregistrement des températures / notifications du contrôle de l'intégrateur temps-température / notifications du contrôle des date et heure limites de réception / notifications du feu vert du promoteur pour l'utilisation des PSE
24	accusé de réception (AR) des UT (selon les modalités définies par le promoteur) : mail / fax / système IxRS (vocal ou web). Cet AR mentionne : date et heure de réception, identité de l'opérateur, état de la réception, enregistrements de température le cas échéant
25	traçabilité (papier ou informatique) de la transmission de cet AR au promoteur : mail archivé / rapport de transmission de fax / confirmation du système IxRS
26	Pour chaque réception, la traçabilité de l'entrée en stock est conforme , selon les modalités générales du secteur (définies dans la POS) et spécifiques de l'EC : supports (papier et/ou informatique) de comptabilité globale.

D. Traçabilité des destructions et des retours au promoteur

27 Pour les EC avec retours au promoteur, les formulaires de retour sont disponibles.

28 Pour les EC avec destructions sur site, les certificats de mise en destruction sont disponibles.

Pour les EC avec destructions sur site, les certificats de mise en destruction indiquent lisiblement les mentions suivantes (n°29 à 38) :

29	identification de l'EC (promoteur et code)
30	nom du traitement
31	dosage
32	quantités restant dans les conditionnements
33	n° de lot et/ou n° de traitement
34	date de péremption
35	identité du patient (le cas échéant)
36	date de destruction
37	méthode et raison de la destruction (retours patient, périmés, non conformités, fin d'essai...)
38	nom, qualité et signature de l'opérateur

Partie II : Ordonnances et comptabilité nominative

Sélectionnez 10 à 30 patients avec au moins 1 dispensation, si possible parmi

A. Inclusion

39 Le formulaire d'inclusion est disponible.

B. Prescription

Chaque ordonnance indique lisiblement les mentions réglementaires (article R5132-3 du CSP) (n°40 à 48) :

- | | |
|----|--|
| 40 | nom et signature du prescripteur |
| 41 | date de prescription |
| 42 | dénomination du produit prescrit |
| 43 | posologie |
| 44 | durée de traitement ou nombre d'unités de conditionnement et, le cas échéant, nombre de renouvellements de la prescription |
| 45 | nom et prénom du patient |
| 46 | sexe du patient |
| 47 | date de naissance du patient |
| 48 | taille et poids du patient (si nécessaire) |

Chaque ordonnance indique lisiblement les mentions suivantes requises par le protocole de l'EC (n°49 à 53) :

- | | |
|----|--|
| 49 | nom de l'EC |
| 50 | n° d'inclusion |
| 51 | n° de cycle ou de visite |
| 52 | n° de traitement (le cas échéant) |
| 53 | bras de traitement (le cas échéant) |
| 54 | Pour chaque prescription, le prescripteur est autorisé à prescrire dans cet EC (investigateur ou co-investigateur). |
| 55 | Dans le cas de traitements attribués, chaque prescription est accompagnée du fax ou mail mentionnant cette attribution. |

C. Préparation des produits expérimentaux

Pour chaque préparation de produit expérimental, les documents suivants sont complétés et archivés (n°56 et 57) :

- | | |
|----|--|
| 56 | mode opératoire de préparation (ou fiche de fabrication) |
| 57 | exemplaire d'étiquette |

D. Dispensation

58 Pour chaque dispensation, l'ordonnance originale est disponible (et non la photocopie).

Pour chaque dispensation, les mentions suivantes sont indiquées lisiblement sur l'ordonnance (n°59 à 66) :

59 nom et signature du dispensateur

60 date de dispensation

61 dénomination du produit dispensé

62 dosage du produit dispensé

63 quantité de produit dispensé

64 n° de lot et/ou de traitement le cas échéant

65 date de péremption du produit dispensé

66 nom de la personne à laquelle le traitement est remis

67 **Chaque dispensation est tracée de façon conforme**, selon les modalités générales du secteur (définies dans la POS) et spécifiques de l'EC : supports (papier et/ou informatique) de comptabilité globale et/ou nominative.

E. Retours

Chaque retour tracé sur les ordonnances indique lisiblement les mentions suivantes (n°68 à 74) :

68 nom et signature de l'opérateur

69 date du retour

70 dénomination du produit retourné

71 dosage du produit retourné

72 quantités restant dans les conditionnements

73 n° de lot et /ou n° de traitement le cas échéant

74 date de péremption du produit retourné

75 **Chaque retour est tracé de façon conforme**, selon les modalités générales du secteur (définies dans la POS) et spécifiques de l'EC : supports (papier et/ou informatique) de comptabilité globale et/ou nominative.



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE

DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE : MANAGEMENT DU CIRCUIT DES PRODUITS DE SANTE EXPERIMENTAUX DANS LES PHARMACIES HOSPITALIERES : ETAT DES LIEUX AU NIVEAU NATIONAL ET PROPOSITION D'OUTILS STANDARDISES

Résumé

La gestion des produits de santé expérimentaux (PSE) en investigation, par le pharmacien hospitalier, occupe une place majeure dans la conduite des essais cliniques (EC). L'objectif de ce travail est d'établir un état des lieux en France, puis de prioriser l'élaboration d'outils standardisés de réduction des risques, selon les besoins des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) gérant des PSE. Une enquête de 76 questions a été diffusée sur une période de 2 mois. 94 pharmaciens responsables d'EC y ont participé, dont 88 sont intéressés par des outils standardisés. Le score de mise en place d'une démarche qualité dépend du type d'établissement ($p < 0,0005$) et augmente avec le nombre d'essais actifs ($p < 0,0005$), notamment dans les Centres de Lutte contre le Cancer et Centres Hospitaliers Universitaires (système documentaire, gestion des risques, dispensation au patient ambulatoire, formation du personnel, évaluation et suivi). Les 9 outils proposés sont jugés utiles par plus de 2/3 des pharmaciens, mais l'élaboration des outils d'auto-évaluation et d'audit de traçabilité a été priorisée. En effet, seuls 26% des PUI analysent les risques *a priori* et 14% réalisent des audits internes. Le 1^{er} tour de relecture des 2 grilles, par 16 et 14 pharmaciens respectivement, a abouti à un consensus sur 86% (57/66) et 89% (67/75) des critères, jugés pertinents, clairs et évaluables. Après cette phase de validation, la diffusion de ces outils interactifs et complémentaires permettra d'identifier les risques spécifiques sur l'ensemble du circuit afin d'améliorer la gestion des PSE par les PUI.

Mots-clés : Essais cliniques comme sujet ; médicaments ; dispositifs médicaux ; pharmacie d'hôpital ; amélioration de la qualité ; gestion du risque

TITLE: MANAGEMENT OF THE EXPERIMENTAL HEALTH PRODUCTS CIRCUIT IN HOSPITAL PHARMACIES: NATIONAL INVENTORY AND PROPOSED STANDARDISED TOOLS

Summary

The management of investigational health products (IHPs), by hospital pharmacists, is a major part of conducting clinical trials (CTs). This work aims to draw up an inventory of the current situation in France, then to prioritise the development of standardised risk reduction tools, according to the needs of hospital pharmacies managing IHPs. A survey of 76 questions was disseminated for 2 months. 94 clinical research pharmacists participated, 88 of whom are interested in standardized tools. The score for the implementation of a quality approach depends on the type of health facility ($p < 0,0005$) and increases with the number of active trials ($p < 0,0005$), particularly in Cancer Centres and University Hospital Centres (documentation system, risk management, outpatient dispensing, staff training, monitoring-evaluation). All 9 proposed tools are useful for over 2/3 of pharmacists, but the development of self-assessment and traceability audit tools has been prioritised. Indeed, only 26% of the hospital pharmacies carry out a prior risk assessment and 14% carry out internal audits. The first round of proofreading of both grids, by 16 and 14 pharmacists respectively, led to a consensus on 86% (57/66) and 89% (67/75) of the criteria, which were considered relevant, clear and assessable. After this validation phase, the dissemination of these interactive and complementary tools will enable to identify the specific risks on the whole circuit in order to improve the management of IHPs by hospital pharmacies.

Keywords: Clinical trials as topic; drugs; medical devices; pharmacy service, hospital; quality improvement; risk management
