

BILAN D'ACTIVITÉ

Sécurité, Intégrité, Esprit de service

PÔLE ÉTABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE-HÔPITAUX DE PARIS

Département Affaires Réglementaires, Pharmaceutiques et Médicales

Département Innovation Pharmaceutique / Département Recherche et Développement Pharmaceutique 2017

Département Laboratoires / Département Contrôle Qualité 2017

Département Production Industrielle

Département Qualité

Département Essais Cliniques

DÉPARTEMENT AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES, PHARMACEUTIQUES ET MÉDICALES

Missions

Les missions du DARPeM concernent les médicaments de l'Etablissement pharmaceutique (EP) de l'AP-HP et se déclinent en quatre domaines :

- la production de connaissances sur ces médicaments,
- leur enregistrement auprès des autorités sanitaires,
- l'information sur ces médicaments et les relations avec les clients hospitaliers,
- la pharmacovigilance.

Les praticiens du DARPeM sont également les interlocuteurs en matière « d'Affaires réglementaires » des partenaires industriels auxquels l'AP-HP a concédé une licence d'exploitation de ses AMM.

Organisation, activités

Fin 2017, le DARPeM était composé de dix personnes : 4 pharmaciens et 1 interne, 1 ingénieur en chef, 1 technicienne, 1 secrétaire, 1 agent en apprentissage et 1 cadre partagé.

Le DARPeM travaille en interaction étroite avec le pharmacien responsable, les autres départements de l'EP et le pôle PH-HP, notamment le Service Approvisionnement et Distribution qui distribue les médicaments de l'EP aux hôpitaux de toute la France. Il travaille aussi en lien avec des structures externes :

- des équipes médicales, en particulier celles des centres de références 'maladies rares',
- les autorités sanitaires, principalement l'ANSM,
- les partenaires industriels de l'AP-HP.

Chiffres clés

- Production de connaissances :
 - pharmaceutiques : 17 rapports de validation d'analyse ou de procédé
 - cliniques : 1 étude observationnelle, 10 études d'utilisation
- Enregistrement des dossiers d'AMM : 6 variations d'AMM
- Etiquetage des médicaments : 114 actes de création/validation
- Information sur les médicaments : 384 réponses à des demandes d'information de la part des utilisateurs, 19 questions-réponses types, 52 courriers d'information
- Pharmacovigilance : 1 rapport périodique, 13 notifications sur l'année 2017 et 37 notifications issues des années antérieures.

Faits marquants

- L'année 2017 est marquée par l'élaboration du premier '**dossier produit**' sur une préparation hospitalière. Ce travail de plusieurs mois permet de réunir l'ensemble de la documentation - pharmaceutique, non clinique et clinique - sur le médicament concerné, d'organiser sa présentation, d'en évaluer le contenu. Le choix d'un plan de dossier similaire à celui utilisé pour une demande d'AMM permet de repérer facilement l'information recherchée. Ce travail améliore grandement la connaissance sur les médicaments de l'EP de l'AP-HP. Le premier dossier a porté sur le BETHANECHOL AP-HP 1 mg NOURRISSON ET ENFANT, comprimé. Il sera présenté début 2018 aux équipes pharmaceutiques du pôle et à la direction de l'AGEPS. La démarche de constitution de 'dossiers produits' va être poursuivie en 2018, le but étant que l'EP de l'AP-HP dispose, à terme, d'un tel dossier pour chacun des médicaments qu'il met à disposition des établissements de santé.
- En ce qui concerne l'étiquetage des médicaments, l'année 2017 a vu paraître l'obligation d'apposer un pictogramme sur le conditionnement des spécialités pharmaceutiques présentant un risque tératogène ou fœtotoxique : **pictogramme « Femmes enceintes »**, terme à prendre au sens large, puisqu'il peut aussi concerner les adolescentes ou les femmes en âge de procréer (décret n° 2017-550 du 14 avril 2017, arrêtés du 5 mai 2017 et du 9 août 2017). Le DARPeM a réalisé l'analyse des textes réglementaires et de la documentation disponible sur tous les médicaments de l'EP de l'AP-HP. Un premier rapport portant sur les spécialités avec AMM a conclu à la nécessité d'un pictogramme « Femmes enceintes » sur FOMEPIZOLE AP-HP et MEXILETINE AP-HP ; les conditionnements de ces deux médicaments ont été modifiés avant la date limite fixée par les autorités. Un second rapport sur les préparations hospitalières conduira à apposer ce pictogramme sur 10 médicaments supplémentaires du livret, à partir de 2018.
- En 2017, le DARPeM a déposé ses premiers dossiers de **variations d'AMM** au nouveau format imposé par les autorités, le **format Nees** (Non-eCTD electronic Submission), et se prépare au format eCTD (Electronic Common Technical Document), obligatoire à partir de 2019.
- **L'accessibilité des documents d'information médicale** – FUT (fiches d'utilisation thérapeutique), courriers clients – a été améliorée en 2017 par leur mise à disposition des utilisateurs internes AP-HP sur le système de gestion électronique documentaire. Une réunion bimensuelle pour harmoniser les pratiques d'information médicale et un processus d'élaboration de questions-réponses types ont été mis en place.
- Le DARPeM, à l'issue d'une recherche bibliographique complétée, le cas échéant, par une enquête auprès des hospitaliers, a fourni les **posologies maximales** des médicaments de son livret nécessaires à la validation de nettoyage et à l'application des recommandations internationales sur les impuretés élémentaires ICHQ3D.

- Après la classification en 2016 de tous les médicaments du livret en médicaments d'intérêt thérapeutique majeur ou non, le département Qualité et le DARPeM ont coordonné la rédaction de **plans de gestion de pénurie** requis par la réglementation.
- La **distribution contingentée** a permis d'éviter plusieurs ruptures de médicaments indispensables pour les malades, notamment en Formule CP1B, solution pour cardioplégie ; Gluconate-glucoheptonate de calcium, solution à diluer pour perfusion destinée à la nutrition parentérale, et Lactate de sodium, solution pour perfusion.
- La **délégation de la responsabilité de la pharmacovigilance** à un prestataire extérieur en avril 2017 a conduit à revoir toute l'organisation interne de cette activité. Des améliorations ont été apportées, notamment pour la qualification du personnel, la réconciliation et les échanges systématisés entre l'information médicale et la pharmacovigilance, et la mise au format modulaire du Dossier permanent de pharmacovigilance.
- Enfin, la **cartographie des processus** liés aux activités du DARPeM a été établie.

Evolution des préparations hospitalières de l'EP AP-HP

- Le 28 septembre 2017 s'est tenue à l'AGEPS une journée de restitution des résultats de l'analyse réalisée par le DARPeM concernant les préparations magistrales (PM) et hospitalières (PH) préparées par les PUI en France (AP-HP et hors AP-HP), dans le cadre d'une enquête nationale IGAS (saisine par lettre du 24 mars 2015).
L'objectif était de faire un état des lieux, qualitatif et quantitatif, des pratiques de PH et PM réalisées en 2014-15, et d'identifier des besoins non couverts par l'industrie pharmaceutique.
Des souhaits ont émergé de nouvelles organisations de fabrication des PH, basées sur une complémentarité entre les PUI et l'EP de l'AP-HP : offre de prestations, nouvelles présentations et formes galéniques, mise en place d'un réseau.
- Le projet de reprise de fabrication de la solution d'**Acides aminés pour leucinose décompensée** par un partenaire industriel a avancé en 2017. Le médicament devrait être remis à disposition en 2018 sous forme de préparation Hospitalière. Son utilisation clinique a fait l'objet d'une **publication internationale**. A terme, le partenaire prévoit de demander une AMM européenne.
- L'intérêt d'une **forme intraveineuse d'un sel de cuivre** a fait l'objet d'une communication orale auprès de cliniciens spécialistes lors du congrès de la Société Française de Brûlologie en juin. L'objectif était de présenter l'état des lieux en France des pratiques habituelles de supplémentation en éléments-traces et de leur suivi, en particulier chez les brûlés. La mise à disposition par l'EP de

l'AP-HP d'une nouvelle préparation de cuivre pour administration IV est attendue pour mi-2018.

- Le DARPeM a mené ou débuté en 2017 des enquêtes auprès des collègues hospitaliers sur les **utilisations thérapeutiques de neuf préparations hospitalières** de son livret (Arginine, Béthanéchol, Chlorure de sodium 7,5 % et 30 %, Citrulline, Isoleucine, Spironolactone, Valine) et de la Mélatonine, qui fait l'objet de préparations par de nombreuses PUI. Ces enquêtes ont conforté la valeur ajoutée de ces médicaments, précisé les posologies et fait évoluer les indications déclarées à l'ANSM.

Evolution des spécialités de l'AP-HP

Le **FLUCORTAC (fludrocortisone) 50 microgrammes**, comprimé sécable a été l'objet d'un symposium, à l'initiative de notre partenaire industriel exploitant de la spécialité, le laboratoire HAC Pharma, à l'occasion du congrès des pharmaciens hospitaliers en septembre, ce qui a permis de communiquer sur ses **deux indications thérapeutiques**, le traitement de l'insuffisance surrénalienne et le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène, et de parler des **recherches cliniques en cours** sur une utilisation chez les nouveau-nés prématurés et chez les malades en choc septique.

Une publication internationale a présenté les données cliniques recueillies sur l'utilisation de la gamme **PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE**, solution pour perfusion, destinée à la nutrition parentérale pédiatrique.

Formation, enseignement et publications

Formation des étudiants accueillis à l'AGEPS :

- accueil de deux étudiants de 5^{ème} année de pharmacie de la filière industrie ;
- accueil de deux internes en pharmacie ;
- formation de tous les internes à la pharmacovigilance et l'information médicale.

Enseignements à la Faculté de Pharmacie Paris V :

- encadrement d'étudiants en pharmacie, 5^{ème} année Industrie : « Etudes de cas, de la conception au développement d'un nouveau médicament jusqu'à l'AMM ».

Publications internationales

- Abi-Warde MT, Roda C, Arnoux JB, Servais A, Habarou F, Brassier A, Pontoiseau C, Barbier V, Chadeaux-Vekemans B, Dubois S, Assoun M, Belloche C, Alili JM, Husson MC, Lesage F, Dupic L, Ottolenghi C, De Lonlay P. *Assessment of neuropsychiatric outcome in a cohort of 35 patients with MSUD*. Journal of Inherited Metabolic Disease 2017 Sep 13. doi: 10.1007/s10545-017-0083-x.
- Lapillonne A, Berleur MP, Brasseur Y, Calvez S. *Safety of ready-to-use parenteral nutrition in newborns: results from a nationwide prospective cohort study*. Clinical Nutrition 2018 ; 37(2) : 624-629. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.002>.

Communications internationales (communication orale et communication affichée)

- Alili JM, Vermersch AI, Eisermann M, Loundon N, Rouillon I, Berleur MP, Husson MC. *Melatonin use for premedication in children undergoing diagnostic procedures in French hospitals*. 46th European Symposium on Clinical Pharmacy (ESCP). Heidelberg, Germany, October 2017.
- Alili JM, Berleur MP, Husson MC. *Spiroinolactone use in children: a survey in French hospitals*. 46th European Symposium on Clinical Pharmacy (ESCP). Heidelberg, Germany, October 2017.

Communications nationales

- Berleur MP. La Fludrocortisone à tous les âges de la vie. Recherche et développement : historique et recherches en cours. Symposium HAC PHARMA, 12^{èmes} Rencontres Convergences Santé Hôpital, Dijon, Septembre 2017.
- Husson MC. Supplémentation en cuivre en soins critiques. 37^{ème} congrès de la Société Française de Brûlologie, La Rochelle, juin 2017.

DÉPARTEMENT INNOVATION PHARMACEUTIQUE/DÉPARTEMENT RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE 2017

Mission

Le Département Innovation Pharmaceutique (DIP), qui est devenu en novembre 2017 le Département de Recherche et Développement Pharmaceutique (DRDP) répond à une triple mission :

- Développement de nouveaux médicaments hospitaliers indispensables,
- Support à l'activité de l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP,
- Renforcer les liens avec les Pharmacies à Usage Intérieur dans le domaine des préparations hospitalières et médicaments indispensables hospitaliers.

Organisation

Le Département Innovation Pharmaceutique *via* son unité de Mise au Point Galénique développe plusieurs formes galéniques adaptées aux besoins exprimés telles que des comprimés, gélules, microbilles, sol/gel, microgranules, sirop, injectable... et les a structurées en plateforme. Ces formes sont plus particulièrement à destination des populations jugées orphelines en termes de disponibilité de médicaments adaptés (pédiatriques et gériatriques), mais concernent aussi le domaine des pathologies orphelines.

Afin de développer de nouveaux médicaments indispensables, le DIP interagit avec un certains nombres d'acteurs.

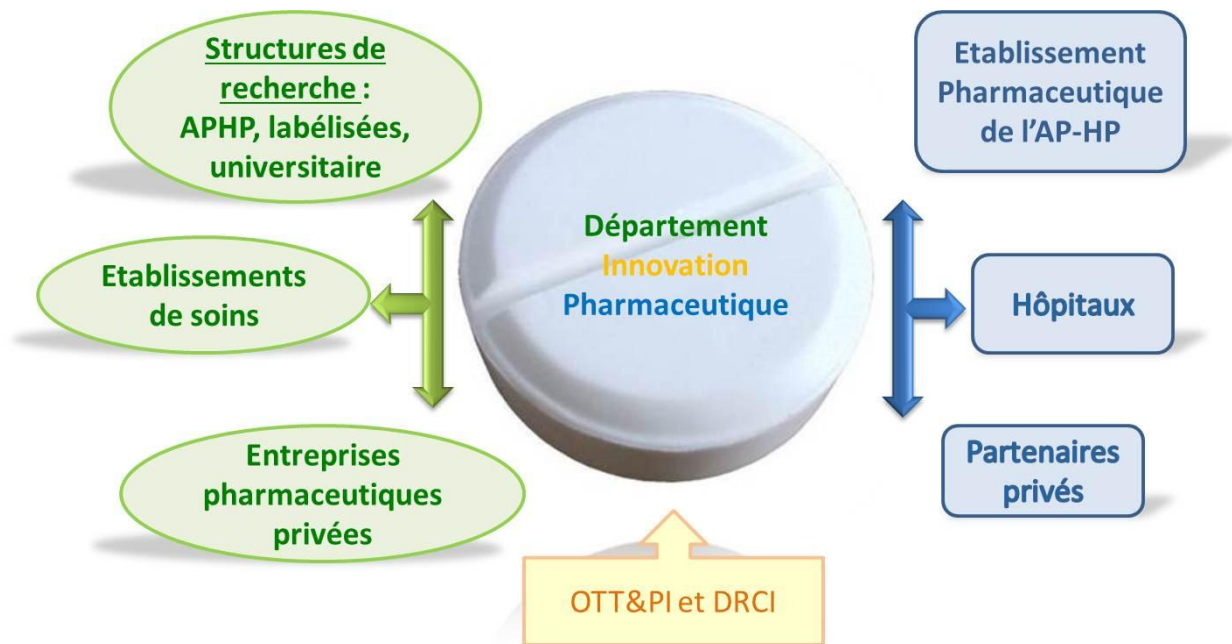
Les projets traités émanent de structures variées telles que :

- Structures de recherches diverses (appartenant à l'APHP ou labélisées par l'APHP, universités),
- Les établissements de soins (Pharmacie à Usage Intérieur - PUI, services cliniques),
- Les entreprises pharmaceutiques privées (reprise de produits en projet d'abandon).

En fonction de la demande et du besoin, les projets matures sont ensuite fabriqués par l'EP de l'AP-HP (afin d'en assurer une exploitation hospitalière aussi large que possible) ou par une PUI (pour une exploitation plus limitée). Il est aussi envisageable de procéder à une valorisation du produit développé en proposant un partenariat (en lien avec l'OTT&PI) public-privé pour une exploitation large qui peut aller jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

Le DIP travaille en interaction avec l'ensemble du pôle EP-HP de l'AGEPS, ainsi que le laboratoire des essais hospitaliers et le Département Evaluation et Achats des médicaments du pôle PH-HP.

L'OTT&PI (Office de Transfert de Technologie & des Partenariats Industriels) et la DRCI (Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation) sont également des partenaires au développement des activités du DIP.



Faits marquants

- Appropriation et déploiement d'un dossier produit pour l'EP et pour la trame d'un développement pharmaceutique utilisant les critères et protocoles d'études définis dans les recommandations internationales pour le développement des médicaments (substance active et produit fini).
- Amélioration du système qualité du Département par la définition de quatre processus de la R&D : développer un médicament, investiguer sur les médicaments en exploitation, réaliser une prestation, former (apprentis, stagiaires ...),
- Avancement d'un projet de formulation innovante (sol/gel) en phase d'essai clinique en partenariat avec un industriel,
- Initiation de 4 nouveaux projets de Recherche et Développement,
- Participation à l'une des tâches du projet européen ERARE en lien notamment avec les hôpitaux BICHAT et NECKER
- Déploiement de la plateforme micro-granules

- L'obtention du trophée de l'interne innovant octroyé lors d'AP'innov, dans le cadre de l'étude R2G (Le groupe de travail « Rencontre Galénique et Gériatrie » (R2G) a été mis en place depuis Novembre 2015 et rassemble 15 hôpitaux : BROCA, BRETONNEAU, Coentin CELTON, Georges CLEMENCEAU, COCHIN, HAUTVAL, JOFFRE-DUPUYTREN, Henri MONDOR, René MURET, Raymond POINCARE, ROTHSCHILD, Emile ROUX, SAINTE PERINE, VAUGIRARD, Fernand WIDAL).
- Participation au partenariat public-privé pour le développement d'un médicament d'ingénierie tissulaire d'une pathologie ORL rare. Contribution technico-réglementaire pour l'élaboration du dossier technique en vue d'une demande d'essai clinique et démarches réglementaires afin d'initier le processus de demande d'AMM européenne.
- Participation au Comité de Pilotage du projet « plateforme Méary » pour la production de médicaments de thérapie innovante (MTI) expérimentaux, au titre de l'expertise en MTI du PU-PH du Département.
- Fin novembre 2017, mise en place du Département de Recherche et Développement Pharmaceutique (DRDP) remplaçant le Département Innovation Pharmaceutique (nomination du responsable en Décembre 2017). Le DRDP s'est structuré sous la forme de trois unités complémentaires et synergiques : Unité de R&D Galénique, Unité de R&D Analytique (Unité anciennement rattachée au Département Laboratoires), Unité Perspectives et Interfaces pour le Développement de Médicaments biologiques et chimiques.
- Le double objectif est de prioriser les besoins d'assistance de l'Etablissement Pharmaceutique en répondant mieux aux demandes de médicaments indispensables, tout en investissant du temps sur le développement de nouveaux produits selon un référentiel qualité adapté grâce à la réactivité d'équipes dédiées coordonnées et synergiques, et en alimentant l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP, enjeu crucial pour son avenir.

Activités et chiffre clés

261 dossiers de lot (allant de la pesée des matières jusqu'aux caractérisations des préparations) ont été réalisés en 2017 sur les 19 projets de l'Unité de Mise au Point Galénique (hors projet d'ingénierie tissulaire cité précédemment) :

ACTIVITES	DONNEES & CHIFFRES CLES
Investigation d'une demande en lien avec l'EP de l'AP-HP	<ul style="list-style-type: none"> - 5 projets (1 pour le secteur Formes Liquides Stériles, 3 pour le secteur Formes Orales Solides, 1 pour le secteur Sous Traitance) - participations aux staffs - conseils techniques et scientifiques ponctuels
Développement de nouveaux médicaments indispensables	<p>14 projets de recherche et développement débutés ou avancés en 2017 abordant les thématiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladies orphelines du métabolisme - Gastro-entérologie - Hématologie - Brûlures - Gériatrie générale - Ophtalmologie - Oncologie - Dermatologie - Douleurs - Thérapie cellulaire <p>Dont 1 en phase d'essai clinique et 1 autre en phase de recherche de partenaires industriels</p>
Rencontre Galénique et Gériatrie (R2G)	<ul style="list-style-type: none"> - 4 rencontres organisées en 2017 - étude "acceptabilité des traitements chez la personne âgée" : inclusion de 1056 patients - groupe de travail rassemblant 15 hôpitaux et plus de 35 personnes
Encadrement	19 (apprentis, stagiaires)
Amélioration continue du système qualité du service	24 procédures à jour
Communication, publication, poster	<p><u>2 brevets</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sol/gel pour traitement immuno-modulateur - Formulations et procédés de préparation pour l'optimisation de la conservation de cellules souches <p><u>2 publications</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « <i>Cyanine derivative as a suitable marker for thermosensitive in situ gelling delivery systems : in vitro and in vivo validation of a sustained buccal drug delivery</i> » - International Journal of Pharmaceutics - « <i>Determination of ketamine and its main metabolites by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry in pig plasma : comparison of extraction methods</i> » - Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis <p><u>3 communications orales nationales</u> à la 37^{ème} journée de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie</p> <p><u>Poster</u> : « Démarche qualité dans la gestion des équipements le PPH s'implique » - Journées Nationales de Formation des Préparateurs en Pharmacie Hospitalière</p>

Partenariats et collaborations

- Avec les hôpitaux : BICHAT, LARIBOISIERE, NECKER Enfants Malades, Henri MONDOR, Ambroise PARE, SAINT LOUIS, hôpitaux des participants à l'étude R2G.
- Avec les universités : Paris Descartes, Paris Sud.
- Avec des industriels : Unither, SOTAX, Ethypharm, Clinsearch.
- Avec le CNAM (accueil 2 fois par an d'étudiants de licence professionnelle et élèves ingénieurs).

DÉPARTEMENT LABORATOIRES/ DÉPARTEMENT CONTRÔLE QUALITE 2017

Le Département Laboratoires (DL) du pôle EP de l'AP-HP met à disposition son expertise analytique pour le contrôle qualité et la R&D analytique utiles aux différentes étapes d'un développement pharmaceutique selon les référentiels pharmaceutiques (BPF, Pharmacopée européenne, ICH).

Missions jusqu'au 24 novembre 2017

- Contribuer à la qualité et la sécurité sanitaire des médicaments fabriqués en réalisant des analyses de contrôle qualité et des études R&D.
- Développer et valider de nouvelles techniques analytiques répondant aux besoins du contrôle qualité, du développement pharmaceutique et de l'enregistrement des médicaments.
- Développer des liens avec l'Université dans les disciplines de chimie analytique et de microbiologie industrielle.

Le Département Laboratoires comporte 3 secteurs d'activité : Contrôle Qualité, Recherche & Développement et Assurance Qualité. Les analyses pouvant être réalisées sont :

- Les dosages : CLHP, CG, UV/Vis, IR, SM, SAA/SEA, ICP-OES, potentiométrie, etc...,
- Les déterminations physiques et physico-chimiques : pH, viscosité, température de fusion, osmolalité, perte à la dessiccation, microdosage de l'eau (Karl Fischer),
- La réalisation d'essais limites : métaux lourds, cendres, anions,
- La recherche de solvants résiduels,
- Les contrôles pharmacotechniques,
- La qualification des matières premières,
- Les analyses physiques et études thermodynamiques des substances actives à l'état solide,
- Les études de stabilité,
- La validation de nettoyage des équipements,
- L'évaluation des dispositifs médicaux et des produits diététiques dans le cadre des AO,
- Les analyses microbiologiques (dénombrement, essai de stérilité en isolateurs, essai d'efficacité de la conservation des agents antimicrobiens, dosage des antibiotiques, essai des endotoxines bactériennes par colorimétrie cinétique, ...)
- L'autoévaluation, audits internes et externes, gestion des écarts, gestion du parc d'équipement du DL, documentation et rapports nécessaires aux activités du DL.

Une année 2017 marquée par une évolution de la structure

Suite au renouvellement des structures en mars 2017, aux travaux de la Commission Structures du CCM et après présentation devant les instances, une Unité de Recherche et Développement Analytique a été créée pour les missions de développement analytique et a rejoint le Département de Recherche et Développement pharmaceutique (qui remplace le Département Innovation Pharmaceutique).

Le Département Laboratoires a pris le nom de **Département Contrôle Qualité**.

Cette évolution s'inscrit dans le cadre du projet pharmaceutique 2015 -2019 et a été appuyée par le rapport IGAS sur l'Établissement Pharmaceutique diffusé en janvier 2016.

En faisant évoluer le Département Laboratoires, le fondement est de viser une **stabilisation du Département Contrôle Qualité qui se recentre sur ses missions BPF** et rationalise ses activités.

Cette nouvelle organisation doit permettre :

- une meilleure visibilité sur les missions et activités de chacun, tant pour les autorités de tutelle (ANSM) que pour les hôpitaux qui nous sollicitent pour des projets de recherche et développement,
- une meilleure organisation du travail pour les équipes concernées, et donc *in fine* des prestations.

Une convention de fonctionnement portant sur les prestations analytiques a été signée le 24 mai 2017 entre le Département Contrôle Qualité et le Département de Recherche et Développement Pharmaceutique.

Autres faits marquants

- Validation des méthodes analytiques secteur FOS : 2/14.
- Validation physicochimique de nettoyage : FLS validé – FOS en cours.
- Convention séparation des secteurs Contrôle Qualité/R&D Analytique.
- Groupe de travail ICH Q9-Q10.
- Mise en place du LEAN Management et de la GED Labo.
- Mise en place réglementation ICH Q3D.
- 85 % des produits exploités par l'EP sont en programme de suivi de la stabilité (dont 50% avec 3 lots ICH terminés, et 50% 3 lots en cours de finalisation). Les 15% restant sont en attente de lots supplémentaires pour être mis en stabilité. A l'heure actuelle toutes les références EP sont de toute façon suivies en stabilité que ce soit ICH ou post commercialisation en fonction de la maturité d'acquisition des données.

Bilan d'activités

Nature des dossiers	Quantification
Matières premières	83 lots dont 2 refusés
Articles de conditionnement	45 lots
Produits finis	113 lots dont 4 refusés
Eaux pharmaceutiques	464 dossiers
Environnement de fabrication	78 dossiers
Prospection des MP	3 dossiers
Agréments des fournisseurs/ producteurs de MP	7 dossiers niveau 1 4 dossiers niveau 2
Suivi qualité matières premières	22 dossiers

Nature des activités	Quantification
Qualification et mise en place de SCR	5 dossiers
Validation nettoyage/qualification et rapports	FLS validé, FOS en cours (58 %)
Validation de méthodes analytiques et rapports	2 produits
Validation des procédés de fabrication	7 produits
Transfert de méthodes entre DL et laboratoire extérieur	3 produits
Demandes internes EP (DARPeM, DCQ, DQ ...)	8 produits
Etudes de stabilité	400 dossiers analysés 52 lots mis en stabilité
Investigation sur les produits EP	8 produits
Aide au développement de nouvelles formes	6 produits
Ecarts	197 (185 clôturés, soit 95 %)
<u>Prestations extérieures</u> 1. Essais cliniques 2. LEH – Réclamations ou Appels d’Offres 3. Prestations autres PUI	Etudes de stabilité en cours : 10 Durées de validité : 6 3 demandes 4 demandes
Rapports d’enquête analytique	73 rapports (dont 27 % labo)

Activités de recherche et d’enseignement

Activités	Etablissement de formation	Type de formation ou nature des interventions	Quantification
Enseignements universitaires	Faculté Paris Descartes (V. Planas, S. Dufaÿ, P. Legrand)	Cours magistraux, ED, UE TP 3 ^{ème} année Pharmacie	44 h 33 h
Autres enseignements	ASPEC, ENCPB, CFPPH (V. Planas - M. Bernard)	Cours magistraux	15 h
Formation de stagiaires	ETSL Ecole Préparateur Pharmacie Lycée Grégor Mendel ENCPB ESTBA UPMC U-psud	Licence Professionnelle Diplôme PPH BTS Bioanalyses et Contrôle BTS Bioanalyses et Contrôle Licence Professionnelle Master 1 de chimie Master 2 de chimie	2 étudiants 1 étudiant 1 étudiant 1 étudiant 2 étudiants 2 étudiants 1 étudiant
Encadrement scientifique	Internes/Externes		6
Participation à des activités savantes	A3P, ASPEC, SFSTP (V. Planas)		15 h

Thèses ou rapports

- David Trédet (Direction F. Courteille), Traitement des déviations à travers une approche processus à l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP.
- Cyrielle Lottin (Direction : S. Dufaÿ), Interactions contenant-contenu entre un conditionnement plastique et un solgel dans le cadre d'un essai clinique de phase I.

Communications affichées

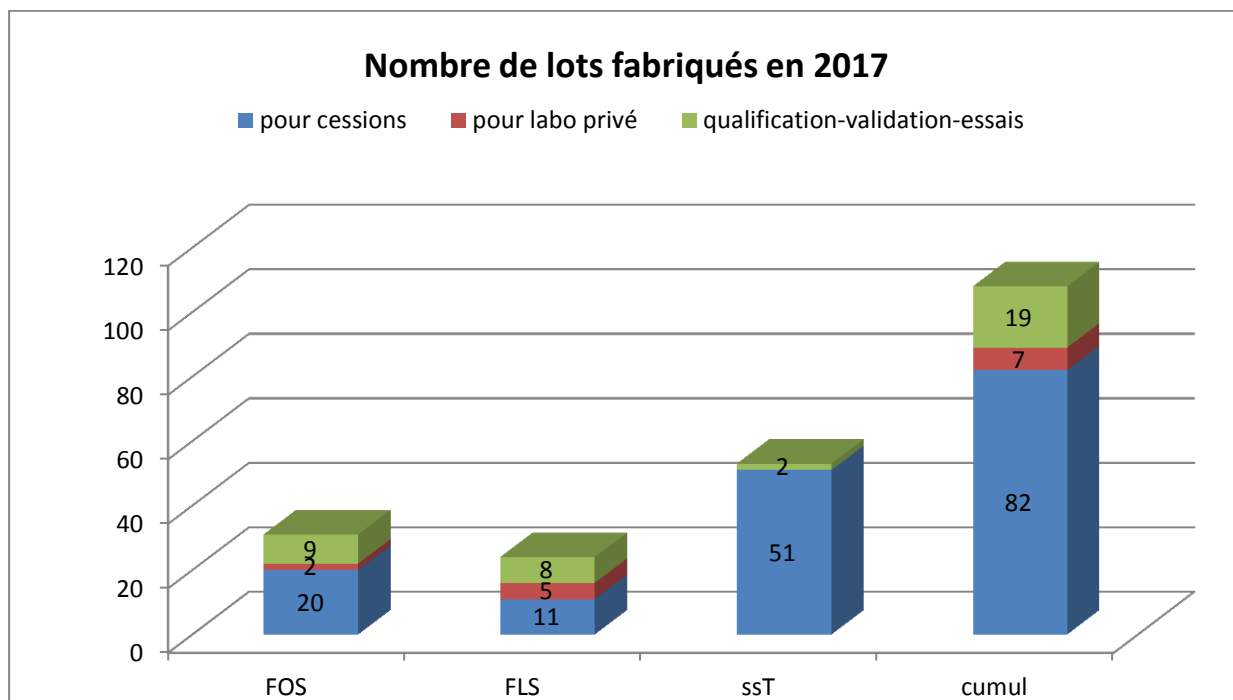
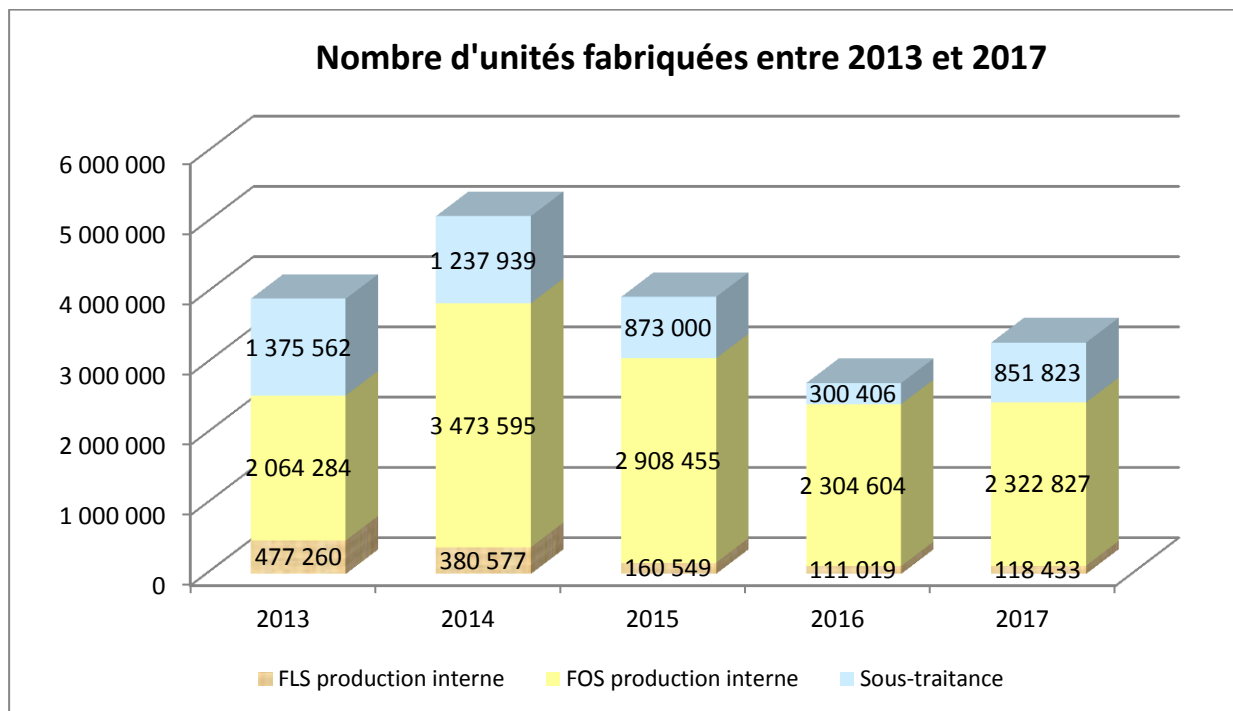
- Optimisation of administration procedure to preterm infant for a clinical trial. P. Legrand, S. Chihat Ayad, E. Perrot, E. Surget, S. Dufaÿ, F. Barat-Empana, Symposium ESCP, 9-11 octobre 2017, Heidelberg, Germany.

Publications

- Gestion des risques – Equipements de laboratoire : investissement ou entretien ? Conception d'un outil d'aide à la décision. M. Bernard, O. Kahla, J.J. Hourri *Gestion Hospitalière*, 2017, 565, 259-264
- Intégration des PDE pour définir les critères d'acceptation dans le cadre d'une stratégie de validation de nettoyage. R. Bigot, F. Bécamel, S. Cajet, B. Cormary, E. Deletang, F. Durand, M.L. Gratadour, P. Lemaire, C. Magnet, S. Pamart, V. Planas, L. Simon, K. Troset, C. Vicente *STP Pharma Pratiques*, Volume 27, n°5, sept-oct 2017
- Excursions de température subies par les médicaments. Les maîtriser pour bien gérer. AL Moignet, M Bedu-Tessier, V Boudy, A Demouy, E Devin, S Dufaÿ, M François, B Goutay, A Kacimi. *STP Pharma Pratiques*, Volume 27, n°6 : 305-376, Nov-Dec 2017.

DÉPARTEMENT DE PRODUCTION INDUSTRIELLE

Le volume de production est en forte augmentation pour l'année 2017 par rapport à 2016, en nombre de lots (+23%) et en nombre d'unités produites (+21%). Ce constat est principalement dû à une hausse du nombre de lots et d'unités réalisés via les sous-traitances et à une relative stabilité de la production interne sur Nanterre.



Ces chiffres reflètent :

- Les difficultés des sous-traitants à respecter les délais qui sont demandés et au constat de fréquents reports au cours d'une année civile qui parfois, décalent les productions d'une année sur l'autre (reports Fludrocortisone 10µg).
- La prise en charge du nombre des lots d'essais fabriqués par l'unité FOS en 2017 pour le programme de validation du nettoyage des équipements et des locaux.
- La stabilité du nombre de lots pour l'unité FLS, et la poursuite des essais sur le Cuivre grands brûlés.
- La petite diminution du nombre de lots produits en interne, pour le compte des laboratoires partenaires privés (cessions de 5 lots d'ampoules de Fomépizole pour EUSA Pharma et de 2 lots de comprimés vracs de Dexaméthasone pour CTRS).
- L'arrêt de 2 références : Ethanol 60% (sous-traité) et D-Mannose (FOS).

L'année 2017 a en outre débuté par une nouvelle inspection de l'Etablissement Pharmaceutique par l'ANSM en janvier dont le bilan est globalement positif, et se résume pour les 4 unités du Département ainsi :

L'Unité FOS

- Réalisation de 31 lots, malgré un début d'année entaché par une contamination environnementale touchant les locaux de la Centrale de pesées et la ZAC FOS, et des difficultés matérielles touchant plusieurs outils de production et leur alimentation en air comprimé.
- En février, bilan très positif de l'audit de l'unité FOS par le Laboratoire CTRS, réalisé pendant la fabrication d'un lot de comprimés DEXAMETHASONE.
- Entre novembre-décembre réalisation de 4 lots de MEXILETINE (répartition en gélule et mise en blister) pour validation et lancement d'une étude de stabilité préalable au dépôt de la variation d'AMM, suite au changement de fournisseur du PA et du prestataire de granulation.

Ces différents points ont eu des impacts indirects sur les ruptures de préparations hospitalières dont certaines n'ont pu être levées par défaut de capacité (Fer 5 mg et Citrulline) et/ou manque de disponibilité planning pour tester les reformulations directement sur les machines de production (Pyriméthamine, Spironolactone).

L'Unité FLS

- En complément des 24 lots de production interne destinés aux cessions et aux essais, le secteur mirage a effectué 93 opérations de mirage pour 38 lots de produits sous-traités, à la fois pour le contrôle statistique et la libération des lots, pour des investigations et suivis qualité de stabilité dans le temps ainsi que des retraitements de lots de la sous-traitance.
- Reprise des activités de la centrale de pesées en juin 2017, par l'équipe FLS, pour les productions internes et une partie de la sous-traitance.
- Poursuite des essais Cuivre pH 2 en petits flacons COC de 5 mL sur la remplisseuse Bausch & Strobel.

- Prospection, achat et qualification de l'équipement pour contrôler à 100% l'étanchéité des ampoules injectables sur tous les lots, avec mise en exploitation en septembre 2017.

Audit en décembre de l'unité FLS par le Laboratoire EUSA Pharma, pour le Fomépizole Européen, qui se conclut par un constat d'évolution et un bilan très positif.

L'Unité Sous-traitance a géré la production de 53 lots auprès de 9 prestataires.

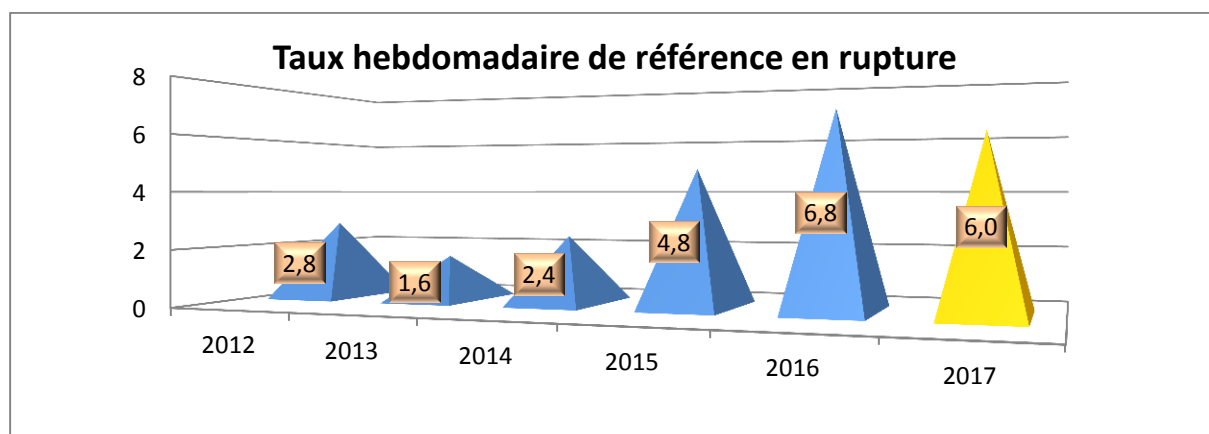
- En parallèle, réalisation de 6 audits de laboratoires sous-traitants dont 2 audits en prospections (TERALI et VIOSER), et une visite de Chaix et du Marais sur notre site.
- Transfert réussi de la granulation de Mexilétine chez EUROPHARTECH, poursuite des essais du Fomépizole ampoules injectables avec la PCA et réalisation de l'essai industriel de flacons PE de Calcium Gluconate Glucoheptonate avec le laboratoire grec VIOSER.
- Défaut qualité rencontré en juillet chez notre principal sous-traitant injectable, avec pour conséquence son refus de 4 lots EP, de nombreux reports de fabrications et des décalages planning sur tout le second semestre.
- Aboutissement de 6 Revues Qualité Produits provenant des sous-traitants.

L'Unité Logistique-Achat-Centrale de pesées

Dans un contexte de départ de l'ingénieur Logistique courant mai, et de reprise de l'activité Achat-Approvisionnement-Magasin-XFP en intérim par le pharmacien nouvellement en place et transfert de l'activité Centrale de Pesées vers l'équipe de l'unité FLS, le bilan annuel apparaît contrasté avec une diminution du nombre des demandes d'achats MP/AC (78 DA) et une chute de -47% des montants engagés et pourtant un nombre total de réceptions en hausse (140) en lien avec les réceptions de PF.

Parallèlement, il est à noter la prise en charge et gestion de 8,7 tonnes de déchets, activité cependant en forte diminution.

Évolution du taux hebdomadaire de références en rupture sur l'année :



Sans être satisfaisant, le taux de rupture affiché, montre une stabilisation de la dégradation observée au cours des années 2015 et 2016, et un léger recul pour une valeur moyenne de 6 références en rupture par semaine.

- A noter que 4 références en rupture sur la totalité de l'année 2017, impactent directement à elles seules ce résultat :
 - Acide Aminé pour Leucinose / avec un report du partenaire pour obtention du produit en poche ou flacon
 - Citrulline gélule : difficultés avec la nouvelle MP, le contrôle puis la géluleuse manuelle
 - Gélules Fer 5 mg & Spironolactone 2,5 mg : références pour lesquelles il a été décidé de reporter les mises en œuvres ultérieurement
- S'ajoute la Pyriméthamine en rupture 6 mois et qui nécessite une reformulation.

Ce constat masque les efforts apportés à toutes les autres références dont **34 références (soit 70%)** ont été disponibles pour les hôpitaux, **sans la moindre rupture**, tout au long de l'année 2017.

Ces efforts se sont traduits du point de vue financier, par :

- le transfert pour 9 M€ de 2,17 millions d'unités au SAD assurant la disponibilité de la plupart des références à la vente
- et un CA de 9,5 M€ de ventes aux hôpitaux hors AP, de cessions aux laboratoires privés et de transferts de stocks aux GH.

A noter également la stabilité de la répartition des ventes de produits exploités par l'EP :

- 35% des volumes sont vendues aux Hôpitaux AP-HP ;
- 65 % des volumes sont vendus aux Hôpitaux hors AP (+ rétrocession).

Par ailleurs, 69% des unités de vente sont issues de la production interne et 31% de la sous-traitance.

Ce résultat est la conjugaison des efforts du DPI pour anticiper au mieux les approvisionnements et les productions, du Laboratoire CQ pour réaliser les analyses et de l'arrivée d'un second libérateur au DQ, pour mettre à disposition les médicaments pour répondre aux besoins des hôpitaux.

DÉPARTEMENT QUALITÉ

Missions

Dans l'intérêt de la santé publique, les missions du Département qualité (DQ) sont les suivantes :

- Poursuivre le processus d'amélioration continue de la qualité au sein du pôle EP AP-HP en s'appuyant sur des méthodes et des outils adaptés.
- Assurer un niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité répondant aux exigences réglementaires de manière transversale sur les différentes activités du pôle EP de l'AP-HP mais aussi pour le pôle PH-HP pour les matériels à risque comme les systèmes de froid.

Par ailleurs, le chef du département assume les responsabilités et les missions de Pharmacien Responsable décrites dans les articles R5124-71 et R5124-36 du Code de la Santé Publique.

Organisation

Le département Qualité est organisé en 4 domaines d'activités :

- La qualité opérationnelle dont la qualification / validation : fabrications internes.
- La qualité système : documentation, indicateurs qualité (Ecart, CAPA, réclamations), demandes de modification, revues qualité produits, formations, évaluations/audits.
- La qualité fournisseurs: gestion des fournisseurs et des sous-traitants.
- La certification des produits.

Dans chacun de ces domaines, des correspondants DQ désignés prennent en charge des missions spécifiques.

Faits marquants

- La 1^{ère} phase du projet Quameo (Qualité Management et Organisation) est terminée et s'est traduite par des formations sur la mise en œuvre des référentiels ICH Q9 (système de management des risques) et ICH Q10 (système de management de la qualité).
La 2^{nde} phase de ce projet, l'état des lieux de notre système qualité actuel selon ces référentiels, a été démarrée en juin 2017 et s'est finalisée en janvier 2018.
La 3^{ème} phase du projet (la mise en œuvre du plan d'action) est lancée dès début 2018.
- Rédaction et diffusion de la politique qualité spécifique à l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP. Cette politique qualité traduit les engagements de la Direction, du Pharmacien Responsable et du Chef de pôle, et est une véritable ligne

directrice pour les décisions majeures et plans d'amélioration mis en œuvre au quotidien en réponse aux besoins des utilisateurs de nos médicaments.

ACTIVITE ET INDICATEURS ASSOCIES

La qualité opérationnelle

- **Ateliers de production :**

Les qualifications et les maintiens en l'état validé des utilités, et des matériels à risque ont atteint un taux de 97 % de réalisation au global en 2017 avec 88% pour l'atelier des Formes Orales Solides (FOS) et 98% pour l'atelier des FLS.

Parallèlement, les validations des procédés de nettoyage et de fabrication pour les FOS et les FLS se sont poursuivies.

- **Laboratoire de Nanterre**

Au laboratoire, 100% des qualifications sont désormais réalisées.

- **Utilités**

Un groupe de travail a été initié dans le but d'améliorer et sécuriser le système de traitement de l'eau.

- **Suivi des matériels à risque (actions inter-pôles)**

460 interventions ont été suivies en 2017 par le DQ (contre 620 en 2016).

45 % des interventions sont effectuées en interne (contre 60% en 2016).

Cette baisse est relative et trouve son origine dans l'étude des résultats sur nos activités nous ayant permis de prolonger la périodicité de la qualification de certains de nos équipements et locaux, ainsi que le renouvellement d'une partie de notre parc.

La démarche de réinternalisation (initiée depuis plusieurs années) se poursuivra en 2018 avec l'achat dès cette année d'équipements spécifiques.

1630 certificats et/ou rapports validés (soit 475 de plus qu'en 2016).

La qualité système

- **Système d'information (action AGEPS)**

La montée de version de la Gestion Electronique de la Documentation Qualité (GED) s'est déroulée avec succès et est effective depuis mai 2017.

Fort de son succès, une nouvelle entité s'est greffée à celles déjà existantes : le Département Contrôle Qualité avec ses fiches techniques, d'échantillonnages, d'articles.

- **Action de rédaction et de validation/approbation des documents qualité**

16% des documents qualité ont été renouvelés en 2017, soit un total de 190 documents qualité.

220 procédures (soit 18%) et 286 documents techniques (soit 24 %) sur l'ensemble de la documentation (1207 documents) ont fait l'objet d'une validation et/ou d'une approbation par le DQ.

Par ailleurs, 14 matrices de production ont été validées.

- **La gestion des écarts / CAPA**

Toute non-conformité ou déviation par rapport à une procédure au sein de l'EP-HP fait l'objet d'un traitement via une fiche écart / CAPA.

En 2017, un total de 383 écarts a été pris en charge par le DQ (enregistrement, validation et gestion).

De plus, un rattrapage conséquent sur la clôture des écarts 2016 et les bilans des CAPA 2015-2016 a été mené tout au long de l'année.

- **Demandes de modifications**

Au sein de l'EP AP-HP, chaque modification proposée voit ses impacts évalués avant acceptation ou refus de mise en place :

- sur 2017, 173 dossiers ont été évalués au regard des risques,
- sur les 1700 dossiers ouverts depuis 2003, 71% de ces dossiers sont maintenant clôturés.

- **Revue Qualité produit**

La rédaction et le suivi des Revues Qualité Produit, évaluant la qualité inter lots de chaque médicament, ont été intensifiés avec l'appui d'un prestataire.

Le retard se résorbe et l'étape suivante sera la refonte du processus avec la rédaction des procédures.

- **Actions de formation (50 actions)**

Le DQ a participé au plan de formation de l'AGEPS, notamment au travers de l'animation des formations internes aux outils « qualité » (gestion des écarts, GED, change control, bonnes pratiques de températures, environnement, etc.).

- **Actions d'évaluation qualité**

Celles-ci ont consisté en la réalisation d'évaluations internes ainsi qu'au suivi des écarts détectés sur ces évaluations, lors des inspections ANSM et audits de donneurs d'ordre (2 en 2017).

Un effort a été porté sur cette activité qui s'est traduit par une augmentation sensible du nombre d'audits (+ 50%).

- **Réunions Qualité**

Il s'agit de réunions transversales sur les projets prioritaires.

490 réunions ont eu lieu en 2017 dont les réunions d'amélioration continue de la qualité prises en charge par la Direction de l'AGEPS.

- **La qualité fournisseur**

En 2017, 39 audits externes des sous-traitants, des producteurs et des fournisseurs de matières premières et articles de conditionnement ont été mis en place et suivis.

De plus, un important travail de refonte et d'amélioration de la gestion de toutes les activités externalisées de l'EP-HP a été engagé en 2017 et sera consolidé sur 2018.

- **La libération des produits**

Au cours de l'exercice 2017, un total de 93 lots ont été certifiés (pour 87 en 2016), soit 97% des lots montés à la libération.

- **Autres actions**

Permanences de sécurité (réponses aux clients, cas d'alertes sanitaires).

LES ACTIVITES DE RECHERCHE ET D'ENSEIGNEMENT

- Cours dans le cadre des facultés de pharmacie ou de l'AP-HP ayant trait à la qualité.
- Encadrement de stagiaires : externes, 5AHU et ingénieurs/apprenti.
- Intervenant au module « qualité » dans le cadre de la formation des préparateurs en pharmacie de l'AP-HP.

DÉPARTEMENT ESSAIS CLINIQUES

Missions

Le Département Essais Cliniques (DEC) est une structure dédiée à la l'organisation et la gestion pharmaceutique des recherches biomédicales promues par l'AP-HP. Il s'agit d'une activité transversale, exercée en lien avec les URC et la DRCI-Siège ainsi qu'avec les pharmacies à usage intérieur (PUI) des centres investigateurs et les industriels partenaires ou prestataires.

Chiffres clés

Tous les indicateurs traduisent la croissance persistante de l'activité du Département.

Activité d'instruction et suivi de projets

Au niveau du secteur Instruction, les tendances à noter portent sur la progression du nombre d'évaluations demandées, en particulier hors du cadre usuel des PHRC. Le nombre de recherches débutées dans l'année continue de progresser également.

	Evaluation dans processus d'AO PHRC	Evaluation projet HAO – CRC-RHU...	Nouveaux projets reçus pour instruction	Nouveaux projets débutés dans l'année
2017	129	48	85	42
2016	126	32	83	37

Activité technique / logistique

La progression de l'activité technique est notable. Sur le secteur formatage, le plus contraint en termes de locaux, une optimisation du processus de prise en charge, supportée par une Analyse Préliminaire des Risques a été initiée en 2017, mais non finalisée.

	Commande/ Réception		Conditionnement		Expédition	Retour	Destruction
	nb d'unités	nb d'opération	Nb de coffrets	nb d'opération	nb d'opération	nb d'opération	nb d'unités
2017	96 402	340	30 369	446	1723	249	2 430 000
2016	87 109	338	24 624	473	1497	237	744 760

Recherches phares et faits marquants de 2017

L'année 2017 a été marquée par la mise en application de la loi Jardé et en particulier celle de l'art. L1121-16-1 permettant de ne pas financer certains médicaments coûteux d'une part, d'organiser des circuits de dispensation s'appuyant sur les pharmacies de ville d'autre part.

L'AP-HP a développé ses partenariats industriels sur les produits de Santé innovants et cette approche se traduit par une évolution notable du don de médicaments coûteux. Deux exemples peuvent être cités :

- Anti PD1 et autres inhibiteurs de checkpoints (4 essais supportés par BMS et MSD) pour une valeur de 16,5 Meuros.
- L-asparaginase Pegylée : 1 essai correspondant au don de l'équivalent de 20 Meuros de la spécialité commerciale.

Les essais internationaux sont de plus en plus nombreux et leur volume a justifié pour la première fois la mise en œuvre d'un AO européen pour la sélection du prestataire de distribution. Une qualification de prestataire européen sera nécessaire.

Certaines recherches ont nécessité un suivi et un accompagnement transversal qui mérite d'être souligné, nous n'en présentons que 2 exemples.

BETADOSE, qui doit inclure 3142 patientes dans 41 maternités, et pour lequel le traitement évalué en double aveugle contre placebo, au-delà de l'aspect quantitativement lourd, complexifié par une péremption particulièrement courte du médicament expérimental, nécessite une technicité notable (images ci-dessous).



POCK, dont l'effectif cible est de 880 patients dans 22 centres, et qui a été poursuivi sans interruption malgré la classification du médicament expérimental en stupéfiant en cours de recherche, imposant la modification de l'ensemble du processus de prise en charge.

Le département accompagne toujours l'ensemble des recherches promues par l'AP-HP et portant sur l'utilisation de **l'IL-2 à faible dose dans le traitement de pathologies auto-immunes** (Pr. D. KLATZMAN).

Depuis plusieurs années le DEC contribue, au côté de la DRCl, et en interface avec les structures productrices internes à l'AP-HP ou partenaires, à l'instruction des projets de recherches portant sur des **Médicaments de Thérapies Innovantes**. Ils correspondent à une complexité technique et réglementaire qui justifie un accompagnement expert. L'année 2017 a vu l'aboutissement de ces processus pour un certain nombre d'entre eux (**DLI-BOOST, GEN-HIV, ONCOVIRAC** ...). D'autres devraient pouvoir démarrer en 2018 (PRISME, DELTA4). D'autres sont encore à un stade ne permettant pas encore une telle projection (ILD-Treg 2, OPMD...).

Sur le versant financier, tout levier d'économie est recherché : modification des conditions d'achat lorsque une possibilité de mise en concurrence apparaît, négociation de la réaffectation de médicaments offerts dans le cadre d'une recherche pour minimiser les dépenses dans une autre, proposition et accompagnement systématique de l'utilisation de spécialité biosimilaires dès leur mise à disposition commerciale...

Qualité / gestion des risques

Le Management de la qualité au cours de l'année 2017, bien que perturbé par les départs quasi simultanés, au troisième trimestre, de la pharmacienne référente qualité et de la responsable qualité documentaire, a permis de respecter l'essentiel des objectifs définis :

- Maintien à niveau du système documentaire :
 - anticipation de la « péremption » des procédures existantes (fin 2017 aucune n'a une date de fin antérieure à mai 2019).
 - mise à jour du manuel qualité.
- Finalisation de travaux de plusieurs groupes initiés sur les thèmes suivants :
 - processus d'interface avec le promoteur (DRCI) suite à l'évolution de l'organisation interne de la promotion institutionnelle.
 - gestion des équipements froids en période d'ouverture du DEC et en garde.
 - gestion de médicaments expérimentaux relevant du statut de stupéfiants.
- Qualification des prestataires :
 - respect du calendrier des audits façonniers (4 audits réalisés en 2017).
 - révision de l'analyse de risque associés au transport (et présentation en CODIR Qualité AGEPS).
- Systèmes d'information :
 - mise en application de GEXWEB.
 - initiation des travaux sur la sérialisation (à poursuivre en 2018).
- RH / formations :
 - audit qualité (Formation qualifiante pour l'un des pharmaciens).
 - aux BPD (formation interne et évaluation) pour l'ensemble du personnel concerné.
 - mise en application de la loi Jardé et conséquences pour l'activité d'instruction de projets.

Il faut préciser que le Département a fait l'objet d'une inspection ANSM en janvier 2017 qui a conduit au renouvellement des certificats BPF et BPD pour son activité.

Publications scientifiques

- R. Ursu, A.Carpentier, P. Metellus, V. Lubrano , F.Laigle-Donadey, L.Capelle , J.Guyotat, O.Langlois, L.Bauchet, K.Desseaux, A.Tibi, O.Chinot, J. Lambert, AF. Carpentier
Intracerebral injection of CpG oligonucleotide for patients with de novo glioblastoma: a phase II multicentric, randomised study - Eur J Cancer. 2017 Mar;73:30-37. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.003.
- Flicoteaux, R., Protopopescu, C., Tibi, A., Blanchon, T., Van Der Werf, S., Duval, X., ... & Chevret, S. Factors associated with non-persistence to oral and inhaled antiviral therapies for seasonal influenza: a secondary analysis of a double-blind, multicentre,

randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2017 Jul 10;7(7):e014546. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014546

- Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C; PREMILOC Trial Group. Association Between Early Low-Dose Hydrocortisone Therapy in Extremely Preterm Neonates and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *JAMA*. 2017 Apr 4;317(13):1329-1337.
- E.Maubec, S. Helfen, I.Scheer-Senyarich, M. Boubaya, O. Schischmanoff, C. Alloux, L.Deschamps, P.Petrow, I.Lopez, A.Tibi, V.Levy, CARSKIN : Pembrolizumab as first line therapy in patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). 2017 ASCO Annual Meeting (June 2-6, 2017)
- P. Legrand, S. Chihat Ayad, E. Perrot, E. Surget, S. Dufay, F. Barat-Empana Optimisation of administration procedure to preterm infant for a clinical trial - ESCP International Symposium - October 9-11, 2017).
- Genevee T., Dufay S., Alloux C., Toure D., Empana F., Dupre C.; Fabreguettes J-R., Lehmann B., Tibi A. Analyse de risque : justification d'une durée de péremption de 48h d'une solution reconstituée d' hemisuccinate de methylprednisolone dans le cadre d'un essai clinique - hopipharm 2017
- Genevee T., Toure D., Empana F., Dupre C., Alloux C., Fabreguettes JR., Lehmann B., Tibi A. Comment concilier respect de la réglementation portant sur un dispositif médical implantable et maintien du double insu lors de l' instruction pharmaceutique d' un essai clinique à promotion institutionnelle ? Congrès rencontres convergence santé hôpital - Dijon, 20 - 22 septembre 2017

Au plan des enseignements, le DEC reste très impliqué dans le développement de formation aux aspects pharmaceutiques de la recherche clinique, tant dans le cadre de la formation initiale des pharmaciens (Faculté de Pharmacie de Paris), qu'en formation continue pour les professionnels du secteur.