

BILAN D'ACTIVITÉ 2016

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

Département Affaires Réglementaires, Pharmaceutiques et Médicales	10
Département Innovation Pharmaceutique	15
Département Laboratoires	19
Département Production Industrielle	23
Département Qualité	26
Département Essais Cliniques	29

DÉPARTEMENT AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES, PHARMACEUTIQUES ET MÉDICALES

Missions

Le Département Affaires Réglementaires, Pharmaceutiques et Médicales participe au développement des nouvelles préparations hospitalières et demandes d'AMM ; il assure, d'une part, l'enregistrement réglementaire, l'information et la pharmacovigilance sur les médicaments de l'Etablissement pharmaceutique (EP) de l'AP-HP et, d'autre part, le suivi pharmaceutique des partenariats avec les industriels pour l'obtention et l'exploitation d'AMM.

Organisation et activités

Le Département est composé de douze personnes : cinq pharmaciens un médecin, un docteur d'université, une technicienne, un interne en pharmacie, deux secrétaires et un cadre partagé.

Il est organisé selon une triple logique de :

- répartition des responsabilités en fonction des compétences de chacun ;
- coopération pour une synergie d'actions ;
- et mutualisation de certaines activités, notamment l'information des professionnels de santé et des malades, via une ligne téléphonique dédiée.

Le Département travaille en interaction avec les autres départements de l'EP de l'AP-HP, ainsi qu'avec le pôle PH-HP, notamment le Service Approvisionnement et Distribution qui distribue les médicaments de l'EP aux établissements hospitaliers de toute la France.

Le département travaille également en lien avec des structures externes :

- équipes médicales, notamment celles des centres de références maladies rares ;
- le DRCD et certaines URC pour la réalisation d'essais cliniques ;
- les autorités sanitaires, principalement l'ANSM ;
- l'OTT&PI (office de transfert de technologie et des partenariats industriels de l'AP-HP) ;
- les partenaires industriels de l'AP-HP.

Chiffres clés

- Développement pharmaceutique : 17 rapports de validation d'analyse ou de procédé ;
- Développement clinique : 2 études observationnelles, 10 études d'utilisation ;
- Evolution des dossiers d'AMM : 11 variations d'AMM ;
- Révision de l'étiquetage des médicaments : 343 actes de validation ;
- Information : 216 réponses à des demandes d'information, 47 courriers d'information ;

- Pharmacovigilance : 3 rapports périodiques, 11 notifications d'effets indésirables traitées.

Faits marquants

Concernant l'évolution du livret des médicaments de l'EP AP-HP, l'année 2016 est marquée par :

- **la mise en évidence d'un besoin pour une forme intraveineuse d'un sel de cuivre.** Des réunions avec des médecins spécialistes ont montré un réel intérêt médical pour l'administration d'un sel de cuivre en supplémentation chez les malades atteints de brûlures sévères, ou en cas d'épuration extrarénale continue prolongée ou encore de pertes digestives hautes. Le projet de développement d'une forme IV de cuivre a été validé par la direction. Pour le développement clinique, en lien avec le Dr Matthieu LEGRAND, de l'hôpital Saint-Louis, une cohorte de prescripteurs (réanimateurs, responsables centres de brûlés) a été sollicitée pour une évaluation de leurs pratiques qui conduira à une communication lors du congrès de la société française de brûlologie ;
- **l'analyse des données recueillies par l'IGAS auprès des hôpitaux de toute la France** sur leur réalisation de préparations magistrales et hospitalières. Les réponses de 102 hôpitaux, portant sur plus de 2 100 préparations, 432 substances actives, 12 groupes de préparations (gélules, bains de bouche, préparations pour nutrition parentérale...), ont conduit à identifier plusieurs pistes de développement de nouvelles préparations pour l'EP. Une réunion de restitution auprès des pharmaciens de PUI ayant participé à l'enquête est prévue en 2017 ;
- **la réévaluation de la valeur ajoutée de plusieurs préparations**, dont une sur les monodoses de POTASSIUM (gluconate), sirop, a conduit à recommander de développer une forme sans saccharose. Pour les gélules d'ACIDE FOLIQUE 2,5 mg et de SPIRONOLACTONE 10 mg, la solution stérile en ampoules d'ETHANOL 60 %, la matière première GLUCOSE MONOHYDRATE, la réévaluation a amené à proposer l'arrêt de leur fabrication.

En ce qui concerne l'organisation du département, l'année 2016 est marquée par la **décision de délégation de la responsabilité de la pharmacovigilance à un prestataire** extérieur qui assurera à partir d'avril 2017, le quotidien de cette activité. Cette décision a été prise au vu de la constante évolution des exigences en matière de pharmacovigilance, évolution qu'il est difficile de suivre au regard du faible nombre de notifications effectives à traiter.

En ce qui concerne l'organisation plus générale de l'établissement, l'année 2016 a vu :

- le renforcement du travail transversal, notamment pour l'amélioration des étiquetages et pour les ruptures d'approvisionnement. Sur ce dernier sujet, le DARPeM a analysé le décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 et ses impacts pour l'EP AP-HP. Il a assuré la classification de tous les médicaments du livret en **médicaments d'intérêt thérapeutique majeur** ou non et, avec le département Qualité, il a élaboré un modèle de plan de gestion de pénurie, tel qu'exigé par la réglementation ;

- la **dissolution du Groupe de Pilotage des Projets** dont deux membres étaient issus du département.

Activités et résultats

Evolution des préparations hospitalières

Le département a analysé la Résolution du Conseil des Ministres de l'Europe sur les exigences relatives à l'assurance de qualité et d'innocuité des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins particuliers du patient. Une réflexion a été menée sur les éléments essentiels de la valeur ajoutée des préparations et la méthode à mettre en œuvre pour les préciser. Sur le plan méthodologique, les recherches bibliographiques et sur internet doivent très souvent être complétées par des enquêtes auprès des utilisateurs ou de spécialistes.

Neuf enquêtes ont ainsi été réalisées en 2016. **La valeur ajoutée de plusieurs préparations a ainsi été confirmée : Glutaraldéhyde et tampon pour le tannage du péricarde**, gélules de **Pyriméthamine** pour le traitement de la toxoplasmose infantile, solutions stériles d'**Ethanol 96% (V/V)** et **Phénol glycérolé 7% (m/V)** dans de multiples utilisations thérapeutiques.

Evolution des spécialités de l'AP-HP

Les spécialités pharmaceutiques dont l'AP-HP est titulaire d'AMM font l'objet de mises à jour de leurs dossiers d'AMM en fonction des évolutions pharmaceutiques ou cliniques. En 2016, trois variations d'AMM ont été déposées à l'ANSM pour le **FOMEPIZOLE AP-HP** portant sur les paramètres de spécification du conditionnement primaire du produit fini, le procédé de fabrication du produit fini et une des procédures de contrôle qualité.

En collaboration avec notre partenaire industriel, exploitant de la spécialité, le laboratoire HAC Pharma, une variation d'AMM a été déposée pour le **FLUCORTAC (fludrocortisone) 50 microgrammes**, comprimé sécable, en vue d'une extension de l'indication thérapeutique au traitement de **l'hypotension orthostatique neurogène**, indication qui a été validée par l'ANSM en janvier 2017.

Evolution des partenariats

L'année 2016 a vu la concrétisation de trois partenariats auxquels le département a beaucoup œuvré, dont un avec la société Orphan Europe **en vue d'une AMM européenne pour la solution d'Acides aminés pour leucine décompensée**.

Formation, enseignement et publications

Formation des étudiants accueillis à l'AGEPS :

- accueil de trois étudiants de 5^{ème} année de pharmacie de la filière industrie ;
- formation semestrielle des internes en pharmacie à la pharmacovigilance en garde ;
- encadrement d'une thèse d'exercice de Docteur en Pharmacie.

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 » ;
- cours sur la validation des méthodes d'analyses à des étudiants de Master 1 « Sciences de la vie et de la santé, mention Sciences du médicament, spécialité Recherche en chimie dirigée vers les sciences du vivant ».

Publications internationales

- Husson MC, Schiff M, Fouilhoux A, Cano a, Dobbelaere D, Brassier A, Mention K, Arnoux JB, Feillet F, Chabrol B, Guffon N, Elie C and de Lonlay P
Efficacy and safety of i.v. sodium benzoate in urea cycle disorders: a multicenter retrospective study.
Orphanet Journal of Rare Diseases 2016; 11(1): 127.
- Poulain P, Berleur MP, Lefki S, Lefebvre D, Chvetzoff G, Serra E, Tremellat F, Derniaux A, Filbet M; EQUIMETH2 Study Group.
Efficacy and Safety of Two Methadone Titration Methods for the Treatment of Cancer-Related Pain: The EQUIMETH2 Trial (Methadone for Cancer-Related Pain).
Journal of Pain and Symptom Management 2016; 52(5): 626-636.e1. Epub 2016 Sep 30.
- 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 [soumis pour publication].

Publications nationales

- Alili JM, Martin C, Grisel C, Guemann AS, Husson MC et la participation du comité de rédaction.
Episodes aigus de décompensation de leucine : place d'un mélange d'acides aminés en perfusion.
Dossiers du CNHIM 2016 ; 37(1) : 5-27.
- Lagalle M, Alili JM, Husson MC et la participation du comité de rédaction.
Maladie de Menkès : prise en charge thérapeutique.
Dossiers du CNHIM 2016 ; 37(6) : 49-65.

Communications internationales (communication orale et communication affichée)

- Alili JM, Mangani C, Wojcicki A, Husson MP, Berleur MP, Boudy V.
Narcotic drugs: impact of this status on practices in pediatric French hospitals.
45th European Symposium on Clinical Pharmacy (ESCP). Oslo, Norway, October 2016.

Communication nationale

- Alili JM, Lagalle M, Husson MC.

Maladie de Menkès : enquête d'utilisation de la préparation hospitalière Cuivre-Histidine AP-HP, solution injectable.

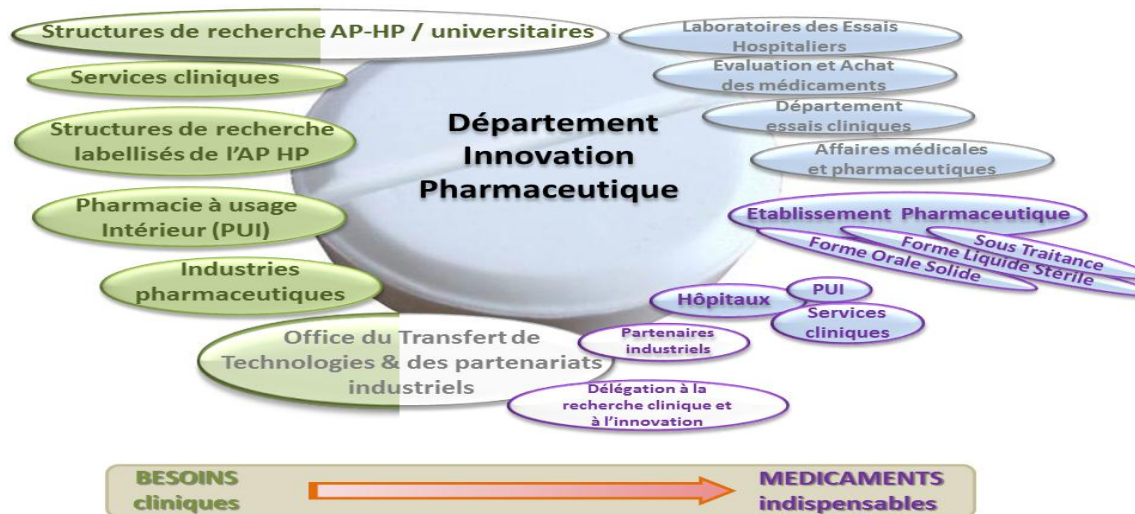
11èmes Rencontres Convergences Santé Hôpital. Avignon, septembre 2016

DÉPARTEMENT INNOVATION PHARMACEUTIQUE

Missions

Le Département Innovation Pharmaceutique répond à une triple mission :

- développement de nouveaux médicaments indispensables en vue de leur intégration au Livret de l'AP-HP,
- support à l'activité de l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP en matière de développement notamment,
- renforcer les liens avec les Pharmacies à Usage Intérieur dans le domaine des préparations hospitalières et médicaments indispensables hospitaliers.



Organisation

En 2016, le Département Innovation Pharmaceutique rassemblait un professeur des universités-praticien hospitalier chef de département, un chargé de mission pour les Médicaments de Thérapie Innovante et l'unité de Mise au Point Galénique, elle-même, composée d'un maître de conférences des universités-praticien hospitalier, d'un pharmacien attaché, d'un assistant hospitalo-universitaire, d'un interne, de deux préparateurs en pharmacie hospitalière et d'une secrétaire. Chaque année de nombreux personnels non permanents (stagiaires, doctorants) sont accueillis et contribuent aux activités du DIP (cf. infra). Sur 2016, l'unité a ainsi recensé du point de vue technique et scientifique 3,5 équivalents temps plein permanents (dont 1,5 personnels médicaux et 2 personnels non médicaux).

Faits marquants

- Avis favorable du Comité Consultatif Médical pour que les activités de Recherche et Développement analytique, intégrées jusqu'alors au Département Laboratoire, rejoignent le Département Innovation Pharmaceutique en 2017 et constituent une Unité à part entière et complémentaire de l'unité de Mise au Point Galénique.

- Avancement d'un projet de formulation innovante (sol-gel) en phase d'essai clinique en partenariat avec un industriel.
- Initiation de 5 nouveaux projets de Recherche et Développement.
- Pilotage de la mise en place et qualification d'une plateforme de production de médicaments expérimentaux de thérapie innovante, au sein d'un site hospitalier de l'AP-HP.
- Contribution technico-réglementaire dans un projet de développement d'un médicament de thérapie innovante en partenariat public-privé.

Activités et chiffres clés

213 dossiers de lot (allant de la pesée des matières jusqu'aux caractérisations des préparations) ont été réalisés en 2016 sur les 21 projets de l'unité de Mise au Point Galénique :

Investigation d'une demande en lien avec l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP

5 « investigations » ont été prises en charge, dont :

- 2 projets rattachés au secteur Formes liquides stériles (FLS),
- 2 projets rattachés au secteur Formes Orales Sèches (FOS),
- 1 projet rattaché au secteur Sous Traitance (ST).

Au-delà de participations aux staffs, des conseils techniques et scientifiques ponctuels ont également été réalisés sur différents produits de l'Etablissement pharmaceutique.

Développement de nouveaux médicaments indispensables en vue de leur intégration au Livret de l'AP-HP

16 projets de recherche et développement ont débuté ou avancé en 2016 abordant les thématiques suivantes :

- maladies orphelines du métabolisme ;
- gastro-entérologie ;
- hématologie ;
- brûlures ;
- gériatrie générale ;
- ophtalmologie ;
- oncologie ;
- dermatologie ;douleurs ;
- thérapie cellulaire.

Parmi ces projets, deux se démarquent, l'un est en phase d'essais cliniques, tandis que l'autre est en phase de recherche de partenaires industriels.

Interactions avec le pôle PH-HP :

- étude rhéologique de gels, à la demande du « laboratoire des essais hospitaliers » dans le cadre d'un appel d'offre ;

- étude pharmaco-économique sur un produit en développement à l'AGEPS.

Rencontre Galénique et Gériatrie (R2G)

Le groupe de travail « **Rencontre Galénique et Gériatrie** » (R2G) a été mis en place depuis Novembre 2015 avec 3 rencontres organisées en 2016, sur 2 axes :

- problématique des excipients à effet notoire chez les personnes âgées ;
- étude sur l'acceptabilité des traitements médicamenteux pour les personnes de plus de 65 ans à l'hôpital.

En 2016, 13 hôpitaux ont répondu présents au sein du groupe de travail : Hôpital Rothschild, Hôpital Joffre-Dupuytren, Hôpital Broca, Hôpital Sainte Péline, Hôpital Vaugirard, Hôpital F.Widal, Hôpital R. Muret, Centre Hospitalier Universitaire Vosgien, Centre Hospitalier du Murat, Hôpital G. Clémenceau, Hôpital R. Poincaré, Hôpital E. Roux.

Formation de personnels non permanents

14 personnels stagiaires équivalant à 5,3 ETP au cours de l'année :

- 2 internes + 1 Praticien Attaché sur poste d'interne ;
- 1 apprentie Préparateur en Pharmacie ;
- 1 élève Préparateur en Pharmacie Hospitalière ;
- 1 étudiant en stage de Master 2 ;
- 2 étudiants en stage de Master 1 ;
- 4 externes ;
- 2 stagiaires ;
- 2 doctorants en thèse d'université (dont l'assistant hospitalo-universitaire).

Gestion des équipements

L'unité compte 88 équipements dont :

- 4 destinés à la préparation de formulations galéniques et 11 utilisés comme aide à la formulation ;
- 14 liés à la caractérisation physico-chimique et mécaniques des formules préparées.

Projet déménagement à l'Hôtel Dieu

L'étude de faisabilité (transfert des équipements, organisation de zones de laboratoires) demandée dans le cadre du projet de déménagement du site de Paris de l'AGEPS à l'Hôtel Dieu a mobilisé l'unité Galénique notamment au deuxième semestre de l'année 2016. Cette perspective est à ce jour écartée, au profit d'un déménagement vers le site de Nanterre.

Amélioration continue du système qualité du service

- Création et actualisation des procédures : aucune procédure n'est obsolète sur les 25 recensées au 31 décembre 2016.
- Traçabilité des essais : Depuis la création du service, un dossier de lot est rédigé obligatoirement avant toute manipulation, il décrit, selon une structure normalisée, les manipulations prévues au plan expérimental et effectivement réalisées. Ce dossier d'étude, archivé après signature du (des) opérateur(s) et signature du pharmacien, mentionne obligatoirement un numéro de dossier de lot et le numéro du projet auquel il est rattaché.

Publications internationales et posters

- *Metformin: « An anti-diabetic drug to fight cancer »*. M. Daugan, A. Dufaÿ Wojcicki, B. d'Hayer, V. Boudy - Pharmacological Research.
- « In vitro and in vivo evaluation of in situ gelling systems for sustained topical ophthalmic delivery: State of the art and beyond. » P.L. Destruel, N. Zeng, M. Maury, N. Mignet and V. Boudy - Drug Discovery Today.
- Poster : « *Retrait des excipients controversés au sein des médicaments AP-HP* » R. Debin, A. Gautier, C. Faucherand, G. Baby, J.P. Frémond, A. Dufaÿ Wojcicki, V. Planas, V. Boudy.
- Poster : « *La viscosité des gels pour échographie, un élément d'appréciation important* » S. Thomas, B. d'Hayer, C. Zulian, M.C. Piedeloup, S. Haghighat, J. Vernois, V. Boudy, P. Paubel.
- Poster : « *Dosage plasmatique de la Kétamine et de ses métabolites chez le porc par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Comparaison de différentes méthodes de préparation des échantillons* », C. Ramiole, B. d'Hayer, J. Fonsart, V. Boudy, P. Houzé.

Partenariats et collaborations

- Avec les hôpitaux : Necker-Enfants Malades, Robert Debré, Henri Mondor, Saint Louis, Ambroise Paré, 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

Le Département Laboratoires 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 en vigueur (BPF, Pharmacopée européenne, ICH)

Missions

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

- les dosages et analyses chimiques : HPLC, GC, UV/Vis, IR, spectrométrie de masse, SAA/SEA, ICP-OES, volumétrie potentiométrique, 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 des essais limites : métaux lourds, cendres, anions,
- la recherche de solvants résiduels : composés organiques volatils, impuretés organiques volatiles ;
- la qualification des matières premières ;
- les analyses physiques et études thermodynamiques des substances actives à l'état solide ;
- les contrôles pharmacotechniques, études de stabilité ;
- l'évaluation des dispositifs médicaux et des produits diététiques dans le cadre des appels d'offres ;
- les analyses microbiologiques (dénombrement des germes et moisissures et levures et identification, essai de stérilité en isolateurs, essai d'efficacité de la conservation des agents antimicrobiens, dosage des antibiotiques, essai des endotoxines bactériennes par colorimétrie cinétique, étude de l'efficacité des désinfectants, validation microbiologique de nettoyage, surveillance de l'environnement) ;
- l'assurance Qualité (autoévaluation, audits internes et externes, gestion des écarts, gestion du parc d'équipement du DL, documentation et rapports nécessaires aux activités du DL).

Faits marquants

- Inspections ANSM (avril 2016) avec réponses aux écarts ANSM.
- **26** lots FLS mis en stabilité selon les conditions ICH.

- Validation des dosages dans le cadre des interactions contenant/contenu (12 rapports).
- Elaboration de la convention de dissociation des secteurs Contrôle Qualité/R&D Analytique et de leurs moyens dans l'objectif d'une plus grande réactivité de chaque nouveau secteur.
- Mise en place d'un groupe de travail processus du DL.
- Conception d'un outil d'aide à la décision d'investissement et/ou d'entretiens d'un parc d'équipements de laboratoire.
- Groupe de travail ICH Q9-Q10.
- Acquisition de nouveaux appareils (pH-mètre, densimètre, polarimètre, MilliQ intégral 5, compteur micro-particules, spectro UV, GC-MS, Karl-Fischer).

Bilan d'activités

Nombre de lots ou de dossiers traités

	Nombre de lots ou dossiers analysés
Matières premières	101
Articles de conditionnement	53
Produits finis	157 dont 10 refusés
Eaux pharmaceutiques	290 (5 prélèvements par dossiers)
Environnement de fabrication	92
Prospection des MP	14

Autres activités

Nature des activités	Nombre de dossiers
Qualification et mise en place de nouvelles substances chimiques de référence (SCR)	3
Validation nettoyage/qualification et rapports	-
Validation de méthodes analytiques et rapports	12
Réclamations	2
Validation des procédés de fabrication	5
Etudes de stabilité	410
Interactions contenant/contenu	29
Aide au développement de nouvelles formes	6
Essais cliniques	2
Ecart	209 (193 clôturés, soit 92,3 %)
Hors spécifications/investigations	39
Réclamations LEH	3

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. DUFAY)	Cours magistraux et ED Participation à l'UE Analyse du Médicament	24 h 20 h
Autres enseignements	ASPEC, ENCPB, centre de formation des préparateurs en pharmacie hospitalière (V. PLANAS - M. BERNARD) IFTLM (S. DUFAY)	Cours magistraux	15 h
Accueil et formation de stagiaires	ETSL Ecole Préparateur Pharmacie IUT d'Orsay Ecole Biologie Industrielle ESTBA ENCPB	Licence Professionnelle Diplôme PPH DUT Chimie 2 ^{ème} année prépa intégrée Licence Professionnelle BTS Bioanalyses et contrôle 2 ^{ème} année	2 étudiants 1 étudiant 1 étudiant 1 étudiant 2 étudiants 1 étudiant
Accueil et encadrement scientifique	Internes/Externes		6
Participation à des activités savantes	A3P, ASPEC, SFSTP (V. PLANAS)		15 h

Thèses ou rapports

- Pauline Legrand (Direction S. Dufay)
Etude d'interaction principe actif et excipient dans le cadre des préparations hospitalières pédiatriques : application à la spironolactone et au stéarate de magnésium.
- Cyrielle Lottin (Direction S. Dufay)
Interactions contenant-contenu entre un conditionnement plastique et un solgel dans le cadre d'un essai clinique de phase I.
- Marie Magnet (Direction S. Dufay)
Mise en place de la réglementation ICHQ3D sur les teneurs en impuretés métalliques dans les produits finis et les matières premières.

Communications affichées

- Mise au point d'une méthode d'analyse chromatographique commune à la méthacholine, le bétanéchol et leurs substances apparentées.
M. Renault-Mahieux, G. Boccadifuoco, P. Legrand, B. Lages, S. Dufaÿ, V. Planas
38^{ème} Congrès de Pharmacie Hospitalière, APHIF, 23 et 24 novembre 2016, Paris.
- Validation d'une méthode de détection par empreinte de contamination microbiologique sur les gants en néoprène des isolateurs de classe A.
C. Créquit, C. Faucherand, O. Just, V. Planas.
S.N.P.H.P.U., Septembre 2016, Antibes.

Publications

- Conception d'un outil d'aide à la décision d'investissement et/ou d'entretiens d'un parc d'équipements de laboratoire.
O. Kahla, M. Bernard, J.J. Houri.
La lettre de la Qualité et du Développement Durable, numéro 9, Novembre 2016.
- Management des risques appliqué à la production pharmaceutique : application au développement du médicament.
J.J. Houri, M. Bernard, B. Do
Techniques de l'Ingénieur, PHA3051, 02/2016
- Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine.
A. Li, V.M.Y. Yuen, S. Goulay-Dufaÿ and P.C.L. Kwok
Drug Development and Industrial Pharmacy, 2016, 42, 1917-1927

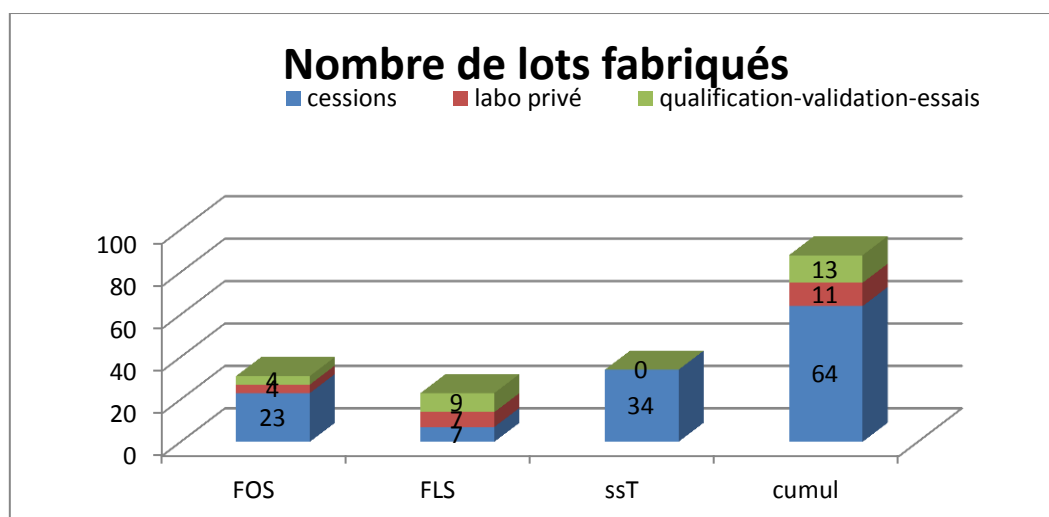
DÉPARTEMENT DE PRODUCTION INDUSTRIELLE

Le volume de production pour l'année 2016 est en baisse, en cohérence avec l'abandon de **12 références au cours de l'année 2015 dont l'effet cumulé en année pleine sur 2016¹ est important** et de trois autres références abandonnées au cours de l'année 2016, tant pour les références de la production interne que pour l'Unité sous-traitance.

Les **88 lots fabriqués** se décomposent en :

- **64 lots destinés à répondre aux besoins des hôpitaux ;**
- **11 lots produits pour les laboratoires partenaires**, chiffre en hausse en 2016, notamment du fait de la reprise des cessions de 7 lots de Fomépizole pour EUSA (consécutive à la levée de l'injonction ANSM portant sur l'atelier FLS) et de la production de 4 lots de Dexaméthasone comprimés pour CTRS ;
- **13 lots d'essais** engagés par les FLS et les FOS, fabriqués pour poursuivre le programme de qualification des équipements, la validation des produits, et la validation de nettoyage des locaux et des matériels.

En parallèle, l'équivalent de 86 lots a été cédé au service distribution sur 2016, soit près de 2,7 millions d'unités cédées.



En avril 2016 l'inspection par l'ANSM du site de l'Etablissement de Nanterre, du secteur FLS sur 2 jours et du secteur FOS sur 3 jours, a abouti le 03 août 2016 à la levée de l'injonction pesant sur l'atelier FLS et à l'obtention des certificats BPF pour les 2 activités.

L'équipe de Production a fait preuve d'une grande mobilisation lors des journées portes ouvertes de l'AP-HP, à l'occasion desquelles a été organisée la visite de collégiens de Nanterre en présence de Martin HIRSCH, ainsi que pour l'organisation de plusieurs visites du Département Production Industrielle pour la venue du Directeur Général Martin HIRSCH et de la nouvelle Directrice de la DEFIP Marianne KERMOAL-BERTHOME puis du Docteur François CHAST.

¹ Acide folique 2,5 mg FOS : Existence d'alternatives

Spironolactone 10 mg FOS : Existence d'alternatives

Firdapse 3,4 DAP BIOMARIN FOS : Arrêt sous-traitance de fabrication

Pour l'Unité FLS, le secteur mirage a réalisé, en parallèle de ses activités, **86 opérations de mirage** sur 36 lots de produits sous-traités tant pour le contrôle statistique et la libération des lots que pour des investigations ou des suivis de stabilité dans le temps.

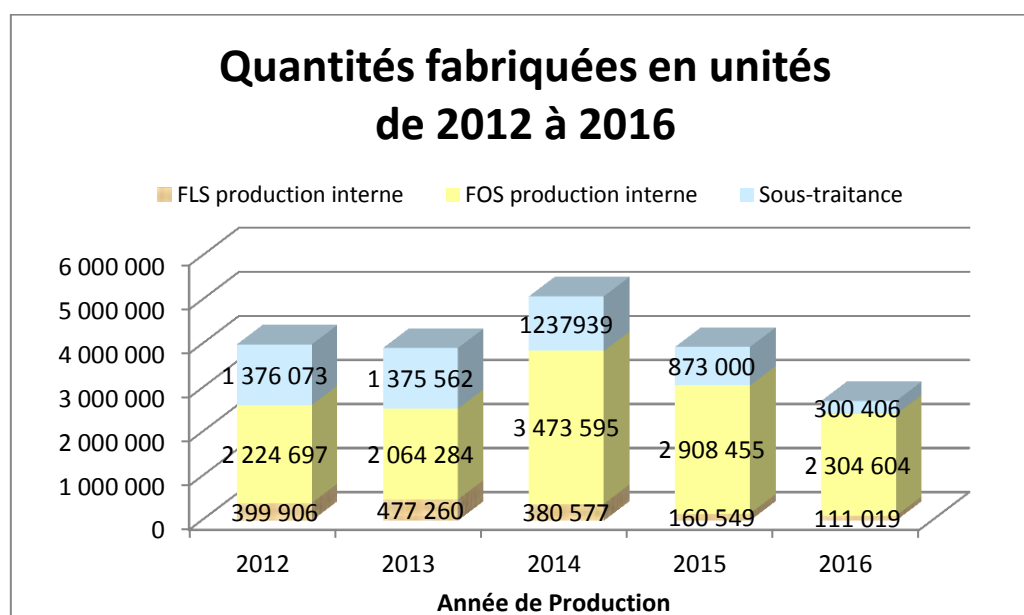
L'unité a également réalisé au cours de l'année des essais de conditionnement sur la répartiteuse et en parallèle sur la remplisseuse Bausch & Strobel pour permettre le transfert en production du développement du chlorure de cuivre en petits flacons plastiques (COC) de 5 ml, incluant la prospection des articles de conditionnement flacons, et capsules.

L'Unité FOS, pour atteindre le chiffre de **31 lots fabriqués**, a dû compenser les difficultés techniques rencontrées avec l'équipement de la géluleuse MULTIGEL 300 trous sur les différents formats de gélules 1, 0, 00 (et notamment pour le format de gélules 00, non utilisable sur une période de 6 mois de fin mars à septembre 2016) par la fabrication de lots de gélules avec un gélulier totalement manuel.

De surcroît plusieurs ruptures de références ont eu pour cause :

- l'absence de matières premières agréées en tant que principe actif pour mener à bien les productions ;
- le constat de non-conformité de la balance de contrôle des gélules de la géluleuse ZANASI ayant entraîné quant à lui des retraitements et des refus de lots.

En fin d'année 2016 le secteur a géré le déménagement des équipements et la protection de la ZAC pour la réfection de l'étanchéité du sol de la laverie.



L'Unité Sous-traitance a géré la **production de 34 lots** auprès de 9 prestataires.

Les objectifs d'audits et de bilans d'audits ont été tenus : 3 audits de laboratoires sous-traitants, un audit interne et 8 bilans d'audits ont été menés.

Les Revues Qualité Produits ont été complétées à chaque lot reçu soit pour 80% des références, permettant ainsi de constituer des cartes de contrôles analysées en temps réel.

Le report chez le sous-traitant d'un lot de Fludrocortisone 10µg, initialement prévu fin 2016, a amplifié la diminution du volume de production 2016, également impacté par l'abandon au cours de l'année 2015 de 6 références sous-traitées.

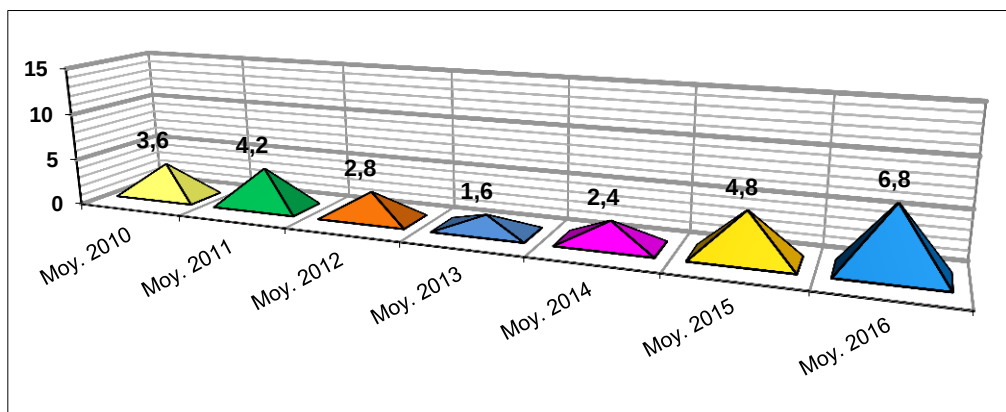
Le secteur Logistique-Achat-Centrale de Pesées

Le bilan annuel est de 96 demandes d'achats, 131 réceptions (MP/AC/PF) et la réalisation de 576 pesées sur l'ensemble de la période.

Avec seulement 10 réclamations fournisseurs, le nombre est en baisse significative en comparaison des 26 enregistrées pour 2015.

Il convient également de noter la prise en charge de la gestion d'environ 20 tonnes de déchets.

Évolution du taux hebdomadaire de références en rupture par année :



La dégradation du taux de rupture s'est amplifiée sur 2016, malgré l'attachement du DPI à anticiper, par la constitution de stocks de médicaments pour répondre aux besoins des hôpitaux.

A noter que certaines ruptures sont en partie liées aux difficultés d'approvisionnement des principes actifs de qualité pharmaceutique, rencontrées sur le marché des matières premières par l'ensemble des laboratoires pharmaceutiques.

Enfin, le Département Production Industrielle a poursuivi les actions correctives vis-à-vis des écarts notifiés à l'EP de l'AP-HP, lors des diverses inspections ANSM et ainsi a démontré, de par son engagement, sa capacité à contribuer à obtenir le renouvellement du certificat BPF pour les FOS et à l'obtenir de nouveau pour les FLS, attestant du niveau de qualité de la réalisation des fabrications de l'Etablissement Pharmaceutique.

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 assure 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 scindé 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 libération des produits.

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

Faits marquants

- Le lancement du projet Quaméo (Qualité Management et organisation). L'objectif de ce projet est d'améliorer le management de la qualité pharmaceutique et du risque qualité appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un médicament, de son développement à l'arrêt de son exploitation. Il s'appuie sur les référentiels ICH Q9 (système de management des risques) et ICH Q10 (système de management de la qualité).
- Les 5 jours d'inspection menés sur Paris et Nanterre en 2016 ont conclu à la levée de toutes les mesures dérogatoires et exceptionnelles sur le Fomépizole et les injectables, après validation de tous les procédés Formes Liquides Stériles (FLS). Le renouvellement des certificats BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) de Nanterre et Paris couvrent désormais à nouveau toutes les activités de l'EP de l'AP-HP.

Activité et indicateurs associés

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 95% de réalisation au global en 2016 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, 98% des qualifications sont désormais réalisées.

- **Utilisés**

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)**

620 interventions ont été suivies en 2016 par le DQ.

(Soit 24 % d'interventions en plus comparativement à 2015) et 1030 certificats et/ou rapports validés (soit 6 % de plus qu'en 2015).

Les internalisations d'activités se sont poursuivies : en 2016, 60% des interventions sont désormais effectuées en interne contre 50% en 2015).

La qualité système

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

Une équipe projet a été créée pour une montée de version de la Gestion Electronique de la Documentation Qualité (GED) qui sera effective en 2017.

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

15 % des documents qualité ont été renouvelés en 2016, soit un total de 180 documents qualité.

209 procédures (soit 17%) et 211 documents techniques (soit 21 %) sur l'ensemble de la documentation (1190 documents) ont fait l'objet d'une validation et/ou d'une approbation.

Par ailleurs, 29 matrices de production ont été validées.

- **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 2016, 129 dossiers ont été évalués au regard des risques sur les 1554 dossiers ouverts depuis 2003,
- 74 % 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'arrivée notamment d'un référent DQ en charge de cette activité.

- **Actions de formation (36 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, 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, et lors des inspections ANSM.

- **Réunions Qualité**

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

500 réunions ont eu lieu en 2016 dont les réunions d'amélioration continue de la qualité prises en charge par la Direction de l'AGEPS.

- **Autres actions**

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

La qualité fournisseur

En 2016, 18 audits externes des sous-traitants, des producteurs et des fournisseurs de matières premières et articles de conditionnement ont été mis en place et suivis.

- **La libération des produits**

L'exercice 2016 a vu la libération de plus de 95% de lots montés à la libération, soit un total de 85 dossiers de lots certifiés.

Les activités de recherches et d'enseignement

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

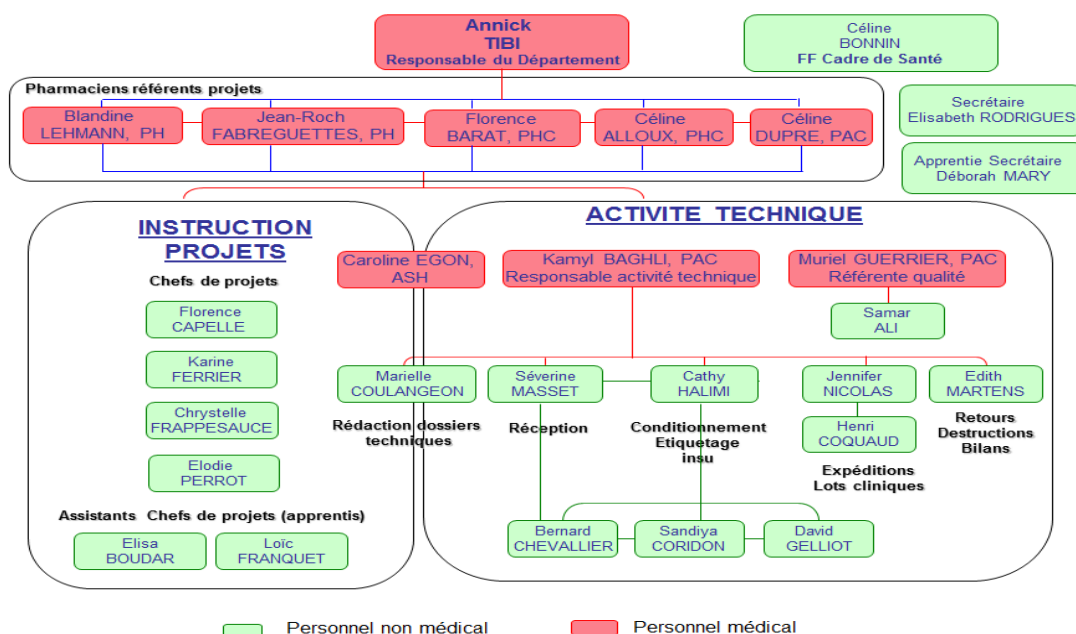
DÉPARTEMENT ESSAIS CLINIQUES

Missions

Au sein de l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (**AGEPS**), et plus spécifiquement de l'Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP, le Département Essais Cliniques (**DEC**) est une structure dédiée à 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.

Afin d'optimiser la fonctionnalité du département, deux secteurs ont été définis :

- un premier dédié à l'instruction et au suivi des projets
- un second réalisant la gestion technique et logistique des produits expérimentaux pour les recherches en cours de réalisation (gestion des lots cliniques).



Chiffres clés

Les tendances pour 2016 peuvent être résumées de la façon suivante :

- une **forte augmentation du nombre de nouveaux projets reçus** :
 - pour évaluation de faisabilité et coûts : des URC, dans le cadre de la préparation des différents appels d'offre (et en particulier du PHRC), et du DRCI en amont de l'octroi de promotion ;
 - pour instruction et prise en charge.
- un **nombre d'essais en cours de réalisation toujours croissant**, générant un maintien en forte tension du secteur technique mais aussi du secteur instruction-suivi de projets (anticipation de besoins, CTMS...) ;

- **augmentation des activités de contractualisation**, en particulier pour des dons (Dispositifs Médicaux et médicaments) mais aussi pour des achats spécifiques ;
- un nombre d'essais en cours d'instruction restant très élevé.

Activité d'évaluation, accompagnement des projets jusqu'à leur promotion par l'AP-HP :

- Dans le cadre du PHRC 2016, une très forte implication du Département Essais Cliniques a été sollicitée : **126 lettres d'intention ont été évaluées (55 National, 17 INCA, 49 Inter Régional, 4 PHRIP et 1 PREPS) et 89 d'entre elles, retenues, ont fait l'objet d'une nouvelle intervention, au cours de l'été, dans le cadre de la rédaction du protocole de recherche proprement dit.** Le bilan pour le DEC de cet AO ministériel est que 45 nouveaux projets retenus feront l'objet d'une prise en charge effective par le DEC en 2017 ;
- La procédure de prise en charge des demandes de promotion hors appel d'offre (HAO), positionne le DEC en amont puis en aval de la transmission du projet au DRCD. **24** projets ont fait l'objet d'une analyse, et 12 promus impliqueront le DEC ;
- Le Département est également consulté pour des conseils ou des évaluations dans le cadre des autres processus d'appels d'offre (RHU, H2020, CRC, ...), mais également dans le cadre de la montée en charge de la plateforme labellisée PARTNERS.

Activité d' « instruction et de suivi de projets » : 256 projets ont été gérés par l'équipe instruction au cours de 2016

- **136** essais sont en cours d'instruction.
- **37** nouveaux essais cliniques impliquant le DEC ont débuté dans l'année.
- **83** nouveaux projets de recherche ont été reçus au cours de l'année pour prise en charge effective.

L'activité du secteur en instruction de dossiers est synthétisée ci-dessous :

	Lettres d'intention AO PHRC	Evaluation projet HAO	Réception projet pour prise en charge effective	Nouveaux projets débutés dans l'année
2016	126	24	83	37

En termes de contractualisation, ces projets ont fait l'objet, pour l'organisation des approvisionnements de l'établissement d'un total de 31 contrats : marchés publics d'achat spécifiques et/ou de sous-traitance-contrats (dons pour les médicaments ou DMS) et/ou de prêts (équipements).

Il faut souligner que pour certains projets cette étape de contractualisation des partenariats industriels reste un réel facteur limitant. Ainsi, les projets ASMIRINE, AAS-LYNCH, MIME, CYSRETT ou TRIGTOX, financés dans le cadre du PHRC 2015 ou antérieurs restent en instruction fin 2016.

L'ensemble de ces projets a conduit à la rédaction et validation de « circuits des produits de santé » auxquels s'ajoutent les documents de traçabilité et bon usage.

Afin de prendre en compte les modifications (MS) des protocoles, ces documents font l'objet d'évolutions permanentes qui se traduisent par l'édition régulière de nouvelles versions.

L'utilisation quasi systématique de cahiers d'observation électronique (e-CRF) ainsi que le nombre cumulatif d'essais en double insu nécessitant un module de gestion informatisée des unités de traitement (CTMS) impose un investissement humain de plus en plus important (tests à réaliser en amont de la mise en production paramétrages de centres d'investigation, changements de campagnes dans le système, prolongations de péremption ou modification de la DLDD) avec un accompagnement soutenu de la prise en charge des écarts de fonctionnement global du système.

Sur le versant technique et logistique, l'activité reste très soutenue :

Fin 2016, 174 recherches sont en cours de réalisation (69 % d'entre eux étant multicentriques).

Année	Commande / Réception		Conditionnement		Expédition	Retour	Destruction
	nb d'Unités	nb d'opération	Nb de coffrets patients	nb d'opération	nb d'opération	nb d'opération	nb d'unités
2016	87 109	338	24 624	473	1497	237	744 760

A un niveau plus transversal, le département a contribué en 2016 aux réflexions de l'institution sur plusieurs axes structurants :

- travaux préliminaires sur le transfert des activités de l'AGEPS Paris vers le site de l'Hôtel Dieu ;
- accompagnement des travaux de l'AP-HP sur l'intégration de la recherche clinique au système d'information institutionnel en lien avec le déploiement d'Orbis.

Recherches phares

L'année 2016 a vu le démarrage de plusieurs essais clinique d'une envergure particulière (**POCK, CASTA-DIVA, ACTICAS, ANDAMAN, COLIVAP...**).

Certains essais particulièrement innovants ou complexes et instruits en 2016, méritent une attention particulière :

A titre d'exemple, l'essai **CAALF01**, portant sur le traitement des LAL de l'enfant et de l'adolescent par PEG Asparaginase a débuté en 2016, après une phase instruction particulièrement longue et complexe. Au plan pharmaceutique, malgré un choix d'externalisation de l'activité technique, il mobilise grandement les responsables du fait d'une gestion en flux tendu, sur 28 centres, avec un produit de péremption exceptionnellement courte.

La recherche portant sur des **Médicaments de Thérapies Innovantes** correspond à un enjeu institutionnel fort.

Depuis plusieurs années le DEC accompagne, au côté de la DRCl, et en interface avec les structures productrices internes à l'AP-HP ou partenaires, l'instruction de ces projets de recherches. Ils correspondent à une complexité technique et réglementaire tout à fait particulière, qui justifie un investissement expert, important, sur une durée d'instruction souvent longue. L'année 2017 devrait voir l'aboutissement de ces processus pour un certain nombre d'entre eux (DLI-BOOST, PRISME, GEN-HIV, ONCOVIRAC, ...). D'autres sont encore à un stade ne permettant pas encore une telle projection (ILD-Treg, DELTA 4, OPMD...).

Depuis 2012, le département accompagne un ensemble de projets portant sur l'utilisation de **l'IL-2 à faible dose dans le traitement de pathologies auto-immunes (Pr. D. KLATZMAN)**.

Progressivement, ces essais, sur leur versant pharmaceutique, se sont complexifiés du fait :

- de l'utilisation d'une nouvelle IL-2 (ILT101) en cours de développement par une start-up partenaire (ILTOO), avec des péremptions courtes et évolutives, des quantités limitantes générant une gestion en flux tendu... ;
- le lancement précoce d'un essai de dimension européenne **DIABIL-2**, dont le circuit pharmaceutique est particulièrement complexe (double insu, plusieurs groupes de patients (enfants/adolescents et adultes), 2 régimes de traitement, adaptation de dose en fonction de la surface corporelle, utilisation en ambulatoire et à adapter aux spécificités de chacun des états concernés.

Un autre est en début d'instruction fin 2016 (**RHINIL-2**).

L'essai **SUBNIGAV** portant sur une population de gardés à vue et d'une méthodologie complexe (grand nombre de patients, stratification sur le lieu d'inclusion, et inclusion possible 7j/7 24h/24) a nécessité la mise en place d'un circuit très particulier : mise à disposition de valisettes comprenant des enveloppes randomisées contenant les traitements en insu (différents dosages de patch nicotiques ou placebo, dispositif de masquage, document de traçabilité de pose lors de la garde à vue, multiples étiquettes pour remplissage des questionnaires médicaux et du dossier médical du patient). Cet essai a débuté à l'automne 2016.

L'essai **EC SMOKE**, financé par un appel d'offre ministériel et soutenu par le Haut Conseil de la Santé Publique est le premier essai de grande envergure de sevrage tabagique comparant une approche médicamenteuse à la cigarette électronique en double insu. Cet essai est d'une grande complexité méthodologique : 3 bras avec des effectifs déséquilibrés, 2 niveaux de stratification et double couple actifs placebo, consommation variable des e-liquides selon la dépendance tabagique des patients.

Il a demandé au cours de l'année 2016 un gros travail d'instruction qui se poursuivra en 2017 du fait de sa complexité, de la nécessité de développer une gestion spécifique des traitements dans le CRF et de la particularité du statut des cigarettes électroniques et des e liquides.

L'évolution de la réglementation de ces derniers a conduit à adapter la mise en concurrence (en cours début 2017).

Le déroulement de certaines recherches impose un suivi pharmaceutique particulièrement rapproché du fait d'un rythme d'inclusion inférieur aux prévisions générant des décalages successifs dans les plannings de fabrication et un risque majeur de non-respect des budgets prévisionnels (**MORPHAPAIN, SELNAC, GRAAL 2014, TRANSPHIL, THYGEMOX...**).

Les essais nécessitant l'intervention des PUI pour la mise en insu de plusieurs traitements dans le cadre de maladies rares (EXAFIP, REOVAS...) demandent un travail préparatoire important en termes de documentations pharmaceutiques ainsi qu'un réel accompagnement des ARCs lors des mises en place dans les centres.

L'essai TUB a pu être mis en place fin 2016 malgré les difficultés récurrentes d'approvisionnement des dispositifs médicaux nouvelle génération (ballonnets de Belfort Dildy) impliquant une révision du protocole et de l'ensemble des documents de l'essai.

L'essai **EPIDEX** qui avait bénéficié d'une nouvelle méthode de « **masquage** » des **ampoules injectables** à l'aide de manchon opaques thermo-rétractables a généré un très important travail technique mais a dû être arrêté à la suite du retrait de lot de l'une des spécialités concernées.

Autres faits marquants

- **Sur le versant qualité-gestion des risques**, les objectifs 2016 ont été pour l'essentiel atteints :
 - Rédaction et validation du Manuel Qualité du Département, reposant sur l'approche processus développée en 2015 ;
 - Risque particulier associé aux conditions d'expéditions de produits expérimentaux : clôture de l'analyse de risque-mise en œuvre de toutes les actions préventives et correctives-mise à jour des procédures et formulaires impactés ;
 - Formalisation du processus d'achat/marchés spécifique au DEC ;
 - Validation de la procédure de prise en charge des essais internationaux ;
 - Formalisation du processus de passation d'un marché public ou accord-cadre pour le Département Essais Cliniques ;
 - Formations professionnelles des personnels du DEC, sur les MTI, les BPF mais aussi sur les conséquences pour l'activité de la mise en application de la loi « Jardé » ;
 - Maintien à jour des procédures et fiches d'emploi ;
 - Respect du planning des audits externes ;
 - Autoévaluation sur l'ensemble des secteurs d'activité technique ;
 - Acquisition et mise en place de l'application GEXWEB pour la gestion des stocks et expéditions.

Au plan des enseignements, le DEC reste très impliqué dans le développement de formation aux aspects pharmaceutiques de la recherche clinique :

- Formation initiale (Faculté de Pharmacie de Paris) : aspects éthiques, réglementaires et organisationnels de la recherche clinique ; stratégie de développement des médicaments ;
DES de pharmacie hospitalière : UE « Recherches biomédicales portant sur un produit de santé ; aspects réglementaires, méthodologiques et organisationnels » ;
Accueil d'un « externe » (étudiant de 5^e année filière industrie) et d'un interne.
Formation des préparateurs en pharmacie hospitalière : « Aspects pharmaceutiques des recherches biomédicales portant sur un produit de santé ».
- Formation continue :
 - Encadrement pédagogique du DU « analyse et gestion des risques en Santé » (Université Paris Descartes-Faculté de Pharmacie de Paris).
 - Contribution à l'organisation d'un nouveau DU « Médicaments de Thérapie Innovante : des aspects scientifiques à la prise en charge pharmaceutique à l'hôpital » (Université Paris Descartes-Faculté de Pharmacie de Paris).
 - Intervention sur les aspects pharmaceutiques des recherches biomédicales portant sur un produit de santé (Bonnes pratiques de fabrication, circuit des médicaments expérimentaux, doubles aveugle,...)
 - Master 2 recherche clinique/DIU FARC (Faculté de médecine Pierre et Marie Curie) ;
 - DIU INT-TEC et DU Chef de projet en recherche clinique (Université Paris Descartes) ;
 - DIU FIEC (Facultés de médecine Denis Diderot et Pierre et Marie Curie) ;
 - Contribution aux « Ateliers de la Recherche Clinique » organisés par lea DRCI sur les thèmes « circuit des médicaments expérimentaux » et « médicaments de thérapie innovante ».
 - Encadrement d'étudiants en alternance :
 - Accueil et encadrement depuis septembre 2016 pour une durée d'un an de 2 étudiants en Master coordinateur d'études dans le domaine de la santé-Ecole Supérieure des Système de Management-Université de Versailles Saint Quentin.

Publications/Communications

- CARIOU A, DEYE N, VIVIEN B, RICHARD O, PICHON N, BOURG A, HUET L, BULEON C, FREY J, ASFAR P, LEGRIEL S, NARCISSE S, MATHONNET A, CRAVOISY A, DEQUIN PF, WIEL E, RAZAZI K, DAUBIN C, KIMMOUN A, LAMHAUT L, MARX JS, DE LA GARANDERIE DP, ECOLLAN P, COMBES A, SPAULDING C, **BARAT F**, BEN BOUTIEB M, COSTE J, CHICHE JD, PÈNE F, MIRA JP, TRELUYER JM, HERMINE O, CARLI P; Epo-ACR-02 Study Group.
Early High-Dose Erythropoietin Therapy After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. J Am Coll Cardiol. 2016 Jul 5; 68(1):40-9. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.040
- D. MEIER-GIRARD, **A. TIBI**, H. ABDOUL, S. PROT-LABARTHE, F. BRION, O. BOURDON, C. ALBERTI

Academic pediatric clinical research: factors associated with study implementation duration, BMC Medical Research Methodology 2016, 16:36.

- D.ANNANE, C. BRUN BUISSON, A.CARIOU; C.MARTIN; B. MISSET; A. RENAULT; **B. LEHMANN**; V. MILLUL; V. MAXIME; E. BELLISSANT
Design and Conduct of the Activated Protein C and Corticosteroids for Human Septic Shock (APROCCHSS) trial, Annals of Intensive Care, (2016) 6 :43
- T. CARUBA, D. HOURTON, B. SABATIER, D. ROUSSEAU, **A. TIBI**, C. HOFFART-JOURDAIN, A. SOUAG, N. FREITAS, M. YJJOU, CARLA ALMEIDA², NATHALIE GOMES², PASCALINE AUCOUTURIER², JULIETTE DJADI-PRAT², PHILIPPE MENASCHÉ^{5,6}, GILLES CHATELLIER^{2,6} AND BERNARD CHOLLEY^{4,6}
Rationale and design of the multicenter randomized trial investigating the effects of levosimendan pretreatment in patients with low ejection fraction ($\leq 40\%$) undergoing CABG with cardiopulmonary bypass (LICORN study) Journal of Cardiothoracic Surgery (2016) 11:127
- O. BAUD, L. MAURY, F. LEBAIL, D. RAMFUL, F. EL MOUSSAWI, et al. **PREMILOC trial study group**
[Eff ect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants \(PREMILOC\): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial www.thelancet.com Published online February 22, 2016 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00202-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00202-6)
- **FABREGUETTES JR**
MTI et MTI-pp : quels enjeux pour la pharmacie hospitalière ? Aspects réglementaires et sécuritaires, HOPIPHARM 2016
- **TIBI A.**
« Direct to patient » : envisageable pour la recherche clinique en France ? 5^{ème} Journée de la Recherche Clinique AFCROs, 4 février 2016.
- **T.GENEVEE**, F.CAPELLE, B.LEHMANN, A.TIBI
Démarche de Pharmacie clinique dans le cadre de l'instruction pharmaceutique d'un essai clinique à promotion institutionnelle, SFPC-Montpellier-03 au 05 février 2016