



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

DÉPARTEMENT AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES, PHARMACEUTIQUES ET MÉDICALES ▶ 2

DÉPARTEMENT INNOVATION PHARMACEUTIQUE ▶ 5

DÉPARTEMENT LABORATOIRES ▶ 8

DÉPARTEMENT DE PRODUCTION INDUSTRIELLE ▶ 11

DÉPARTEMENT QUALITÉ ▶ 13

DÉPARTEMENT ESSAIS CLINIQUES ▶ 15

# DÉPARTEMENT AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES, PHARMACEUTIQUES ET MÉDICALES

## MISSIONS

Le Département Affaires Réglementaires, Pharmaceutiques et Médicales participe au développement des nouvelles préparations hospitalières et demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ; il assure, d'une part, l'enregistrement réglementaire, l'information et la pharmacovigilance sur les médicaments de l'Établissement 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

Le Département est composé de douze personnes : cinq pharmaciens (dont trois praticiens hospitaliers), un médecin, un docteur d'université, une technicienne, un interne en pharmacie, deux secrétaires et un cadre (commun avec d'autres départements).

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 :

- Des équipes médicales, notamment celles des centres de références maladies rares.
- Le Département de la Recherche Clinique (DRCD) et certaines Unités de Recherche Clinique (URC) pour la réalisation d'essais cliniques.
- Les autorités sanitaires, principalement l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) ;
- L'Office de Transfert de Technologie & des Partenariats Industriels (OTT&PI) de l'AP-HP.
- Les partenaires industriels de l'AP-HP.

## FAITS MARQUANTS

### / INFORMATION DE BON USAGE ET ÉVALUATION DES PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES

Au cours de l'année, les **fiches d'utilisation thérapeutique** ont été révisées pour 15 préparations hospitalières.

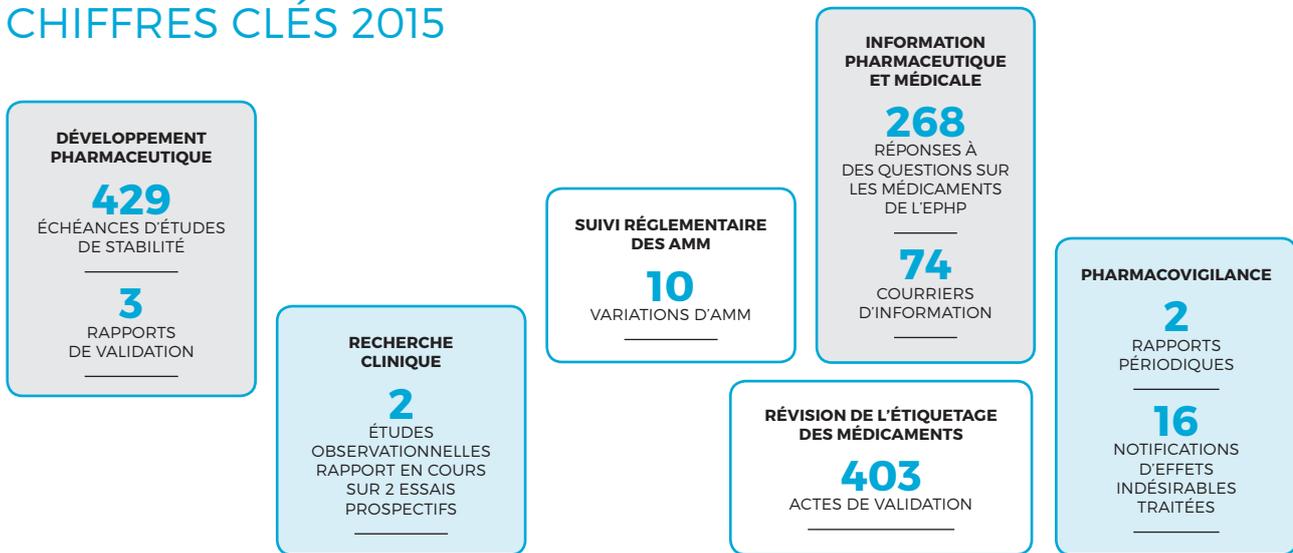
Par ailleurs, les **étiquetages des préparations hospitalières sous forme de gélules** ont été revus pour indiquer la liste complète des composants de l'enveloppe de gélatine, incluant les colorants et opacifiants. La modification des étiquetages provient parfois d'une nouvelle obligation réglementaire, comme cela fut le cas pour quatre préparations suite à un arrêté du 22 juillet 2015 portant classement du potassium injectable en liste I des substances vénéneuses.

En outre, la réévaluation de l'**étiquetage des matières premières à usage pharmaceutique** distribuées aux hôpitaux par l'EP de l'AP-HP a permis d'améliorer la lisibilité de l'information relative à la protection des manipulateurs de ces substances et aux conditions de conservations associées.

À la suite d'études de compatibilité contenant-contenu réalisées par le département Laboratoires, relevant la **présence d'impureté à type d'aluminium** dans plusieurs préparations hospitalières, une **évaluation du risque toxicologique** a été réalisée par le département. Des mesures de réduction des risques ont été prises. Les utilisateurs en ont été informés lors de réunions et par des courriers. Les étiquetages ont été modifiés pour informer du risque. Ceci a notamment concerné les solutions pour perfusion de GLUCONATE-GLUCOHEPTONATE DE CALCIUM et LACTATE DE SODIUM 11,2 % (m/V).

Dans le cadre de la **réévaluation complète du livret des préparations** débutée l'an dernier, le département travaille sur le caractère « médicament indispensable » des médicaments du livret ; ce qui repose sur l'évaluation de la pertinence clinique dans la stratégie thérapeutique (rapport bénéfices / risques, évaluation de la gravité de la situation clinique traitée et des alternatives). La réévaluation a été réalisée en 2015 pour le BENZOATE DE SODIUM injectable, le BETHANECHOL comprimé, la CITRULLINE gélule et le kit CUIVRE-HISTIDINE injectable. Par ailleurs, une enquête auprès des services hospitaliers concernés a confirmé que les ampoules de QUININE injectable à dosage pédiatrique, utilisées pour traiter l'accès pernicieux de paludisme (forme grave, potentiellement mortelle, du paludisme) n'étaient plus indispensables, les recommandations médicales

## CHIFFRES CLÉS 2015



internationales, notamment celles de l'OMS, préconisant maintenant l'artésunate, en raison d'un meilleur profil de tolérance.

### / PRÉVENTION DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES

Avec le souci permanent de prévenir de potentielles erreurs médicamenteuses, les mentions d'étiquetage des préparations hospitalières sont régulièrement revues et des améliorations mises en œuvre. Citons, pour 2015, le sirop **POTASSIUM (gluconate)** en flacons unidoses (deux dosages : 3,2 mmol/5 mL et 9,6 mmol/15 mL) : en utilisant une étiquette agrandie, la lisibilité a pu être améliorée et les excipients à effet notoire mentionnés. En outre, le symbole « K » (potassium) et le dosage figurent dorénavant sur les bouchons, ce qui contribuera à éviter les confusions potentielles entre les deux dosages et d'autres unidoses.

### / DÉVELOPPEMENT DE MÉDICAMENTS ORPHELINS ET MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES

Le développement et la mise à disposition de **médicaments orphelins** et de formes galéniques innovantes adaptées à la pédiatrie constituent un axe majeur d'activité pour l'EPHP.

Le département assure la gestion de quatre projets de développement de médicaments, **médicaments orphelins et/ou médicaments pédiatriques**. Des réunions transversales rassemblant les différents acteurs du pôle impliqués pour chaque projet et le cas échéant les partenaires industriels sont organisées tous les deux mois.

Le département reste enfin fortement impliqué dans le Groupe de Pilotage des Projets (G2P), puisque 2 membres (sur 5 au total) en font partie, dont un assure la coordination. Un bilan des projets a été présenté à la Direction de l'AGEPS en mars 2015.

### / ÉVOLUTIONS DES SPÉCIALITÉS DE L'AP-HP

L'année 2015 est marquée par l'obtention de deux AMM.

En mars, une AMM a été obtenue pour une présentation en poche plastique de la solution destinée à la nutrition parentérale pédiatrique déjà commercialisée en flacon sous le nom de NP100 PRÉMATURÉS AP-HP. Le nouveau médicament est commercialisé depuis le 12 octobre 2015, sous le nom **PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NÉ SANS OLIGO-ÉLÉMENTS**, solution pour perfusion.

En décembre, un avis favorable du Comité européen des médicaments (CHMP) a été donné à l'octroi d'une **AMM européenne pour les comprimés sécables de DEXAMETHASONE 40 mg** produits sur le site de Nanterre et conditionnés sous la responsabilité de notre partenaire industriel, le laboratoire CTRS, titulaire de l'AMM. Ce médicament, de nom de marque NEOFORDEX®, est destiné au traitement d'une **maladie rare, le myélome multiple** symptomatique. Il a une désignation de médicament orphelin depuis 2010 et permet de simplifier le traitement des patients prenant de fortes doses de dexaméthasone.

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 2015, une variation d'AMM a notamment été déposée à l'ANSM pour le **FER AP-HP 0,5 mg, gélule**, pour introduire, dans le nom du médicament, dans son étiquetage et dans la notice, la population de malades à laquelle ce médicament est destiné, les **nouveau-nés**, pour mettre à jour l'information relative aux interactions médicamenteuses et pour améliorer la compréhension de la notice.

Suite à une décision prise en 2014, l'année 2015 est marquée par l'**arrêt de commercialisation des spécialités POLYIONIQUE B46 et B66 AP-HP**, solutions pour perfusion utilisées en pédiatrie. Cette décision avait été prise en raison de la présence de fructose dans les flacons. Le fructose se formait lors de la fabrication à partir du glucose,

l'une des substances actives, et aucune solution technique économiquement viable n'a pu être identifiée pour l'éliminer. La poursuite de leur fabrication était devenue réglementairement impossible. Comme attendu, seul l'arrêt de commercialisation du **POLYIONIQUE B66** a gêné les professionnels de santé, l'alternative consistant à administrer soit une solution de Ringer Lactate (commercialisée par plusieurs laboratoires pharmaceutiques), soit cette même solution associée à un apport simultané de glucose, ce qui induit des manipulations supplémentaires et risques liés à la nécessité de calculs pour les apports. Néanmoins, la perspective de la commercialisation par un industriel d'une nouvelle solution de composition très proche a permis de rassurer les services cliniques concernés. À noter que pour la même raison, la commercialisation de la préparation hospitalière **POLYIONIQUE B55** a été arrêtée également, sans provoquer de gêne identifiable.

## FORMATION, ENSEIGNEMENT ET PUBLICATION EN 2015

### / FORMATION DES ÉTUDIANTS ACCUEILLIS À L'AGEPS

- Accueil de trois étudiants de 5<sup>e</sup> année de pharmacie de la filière industrie.
- Formation semestrielle des internes en pharmacie à la pharmacovigilance en garde.

### / ENSEIGNEMENTS À LA FACULTÉ DE PHARMACIE PARIS V

- Encadrement d'étudiants en pharmacie, 5<sup>e</sup> année Industrie : « Études 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 ET COMMUNICATIONS

### / PUBLICATIONS NATIONALES

- *Le test de dissolution au cours du cycle de vie des produits pharmaceutiques : objectifs, enjeux et méthodologies. Partie I.* Commission sfstp, Moinereau M., Haddouchi S., Berthier M., Francois M., Houry J.J., Lacaze C., Laffineur V., Malara P., Zeng N.  
STP Pharma Pratiques 2015, 25(1) : 1-64.
- *Le test de dissolution au cours du cycle de vie des produits pharmaceutiques : objectifs, enjeux et méthodologies. Partie II.* Commission SFSTP, Moinereau M., Haddouchi S., Berthier M., Francois M., Houry J.J., Lacaze C., Laffineur V., Malara P., Zeng N.  
STP Pharma Pratiques 2015, 25(1) : 65-152.
- *Management des risques appliqué à la production pharmaceutique - Concepts et réglementation.* Bernard M., Sadou Yaye H., Houry J.J., Do B.  
Éditions Techniques de l'Ingénieur, Saint-Denis, décembre 2015, référence PHA3050.

### / COMMUNICATIONS INTERNATIONALES (COMMUNICATION ORALE ET COMMUNICATION AFFICHÉE)

- *Intravenous administration of a specific amino-acid mixture in children and adults with acute decompensation of maple syrup urine disease: a prospective observational study.* Alili J.M., Martin C., Amchin L., Langlet C., Cousseau R., Ramdani F., Henry H., Berleur M.P., Grisel C., Guemann A.S., Servais A., Abi-Wardé M.T., Arnoux J.B., De Lonlay P., Husson M.C.  
SSIEM Annual Symposium, Lyon, France, September 2015, [oral communication].
- *Efficacy and safety of methadone in the treatment of cancer pain: The EQUIMETH2 national, randomized, open, phase III Study.* Poulain P., Berleur M.P., Lefki S., Lefebvre-Kuntz D., Serra E., Chvetzoff G., Derniaux A., Tremellat F., Filbet M., Simon A., Dang Vu B., Guillaume C., Laurent S., George B., Dubroeuq O., Dupoirion D., Mayeur D., Montagne M., Devalois B., Brillaxis P., Saffon N.  
9<sup>th</sup> Congress of the European Pain Federation EFIC, Vienna, Austria, October 2015.

### / COMMUNICATIONS NATIONALES

- *Quinine AP-HP 100 mg/10 ml : place dans la prise en charge de l'accès palustre grave.* Martin C., Amchin L., Husson M.C.  
10<sup>e</sup> Rencontres Convergences Santé Hôpital, Tours, septembre 2015.
- *Le test de dissolution au cours du cycle de vie des produits pharmaceutiques : objectifs, enjeux et méthodologies. Session d'étude présentée par les membres de la commission. Hôtel de l'Industrie.* Commission sfstp, Moinereau M., Haddouchi S., Berthier M., Francois M., Houry J.J., Lacaze C., Laffineur V., Zeng N.  
Paris 5<sup>e</sup>, 1<sup>er</sup> octobre 2015.
- *Partenariat entre un centre de référence maladies rares et l'établissement pharmaceutique de l'AP-HP : mise au point et évaluation d'un mélange spécifique d'acides aminés pour les décompensations aiguës de leucine.* Alili J.M., Berleur M.P., Grisel C., Guemann A.S., Servais A., Arnoux J.B., De Lonlay P., Husson M.C.  
Congrès RARE, Montpellier, novembre 2015.
- *Préparation hospitalière : un statut pertinent pour le traitement des maladies rares ? Cas du cuivre-histidine pour la maladie de Menkès.* Lagalle M., Alili J.M., Husson M.C., Berleur M.P.  
Congrès RARE, Montpellier, novembre 2015.
- *Validation d'une méthode analytique de dosage du D-mannose par CLHP couplée à un réfractomètre.* Evrard M., Planas V., Dufay S., Denguir-Rihane N., Pinchon C., Houry J.J., Pradeau D.  
37<sup>e</sup> congrès de pharmacie hospitalière, APHIF, Paris, novembre 2015.

# DÉPARTEMENT INNOVATION PHARMACEUTIQUE

## MISSIONS

Les missions de l'unité de Mise au Point Galénique s'orientent autour de deux axes synergiques :

- **L'optimisation des formules / process** existants pour les préparations hospitalières et médicaments sous AMM de l'EP-APHP (fabriqués au niveau du Département de Production Industrielle ou en sous-traitance) en vue de sécuriser et d'améliorer leurs productions.
- **La recherche et le développement de nouvelles références médicamenteuses** répondant aux besoins et contraintes de populations spécifiques, en transformant des idées académiques en preuve de concept industriel :
  - Mettre la capacité d'innovation pharmaceutique de l'AGEPS au service des patients et cliniciens hospitaliers.
  - Adéquation des traitements (maladies rares, pédiatrie/ gériatrie) : prise en compte des besoins spécifiques de chacune de ces populations ciblées.
    - Développement de l'observance.
    - Amélioration de la biodisponibilité.

Au-delà de développements de formes de type gélules, sachets, injectables, comprimés ou collyre, les projets de

R&D sont regroupés autour de plateformes galéniques afin de rationaliser les efforts humains et financiers :

Plateforme 1 - **Comprimés dispersibles / Oro-dispersibles ou à croquer.**

Plateforme 2 - **Formes micrométriques de deux types :**

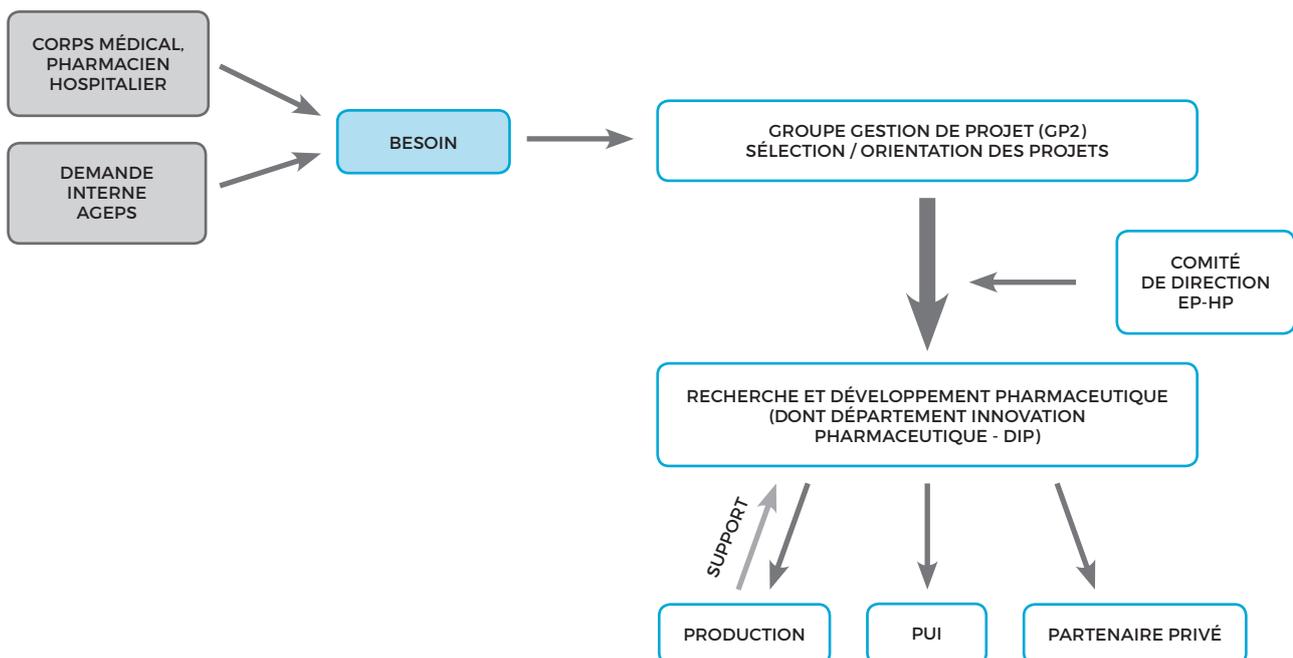
- Les **microparticules solides.**
- Les **microparticules « gel ».**

Plateforme 3 - **Formulations à base de polymères intelligents sol-gel** inscrits à la Pharmacopée capables de transitions de phase via stimulus (pH, température, ions...), destinées aux voies locales.

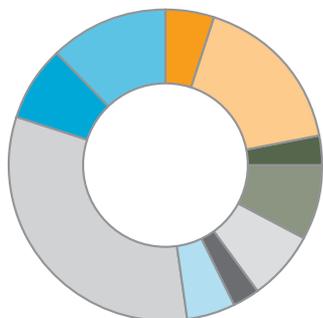
Ces formes galéniques permettent d'obtenir tout ou partie des propriétés suivantes :

- Une adaptation posologique.
- Une facilité d'administration.
- Une stabilité en permettant de s'affranchir d'ajouts de conservateurs.
- Une amélioration de l'observance par masquage/ amélioration du goût.
- Des modifications des cinétiques de libération (formes retards, forme à libération prolongée).

## PRISE EN CHARGE D'UN PROJET PAR LA R&D

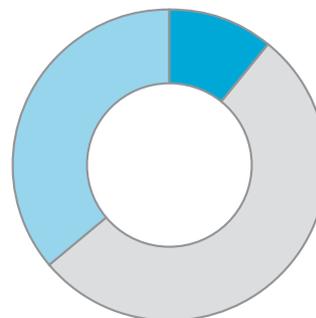


#### INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES MOLÉCULES FORMULÉES



- MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME : 5 %
- DOULEUR : 17 %
- MALADIE DE MENKÈS : 3 %
- TEST D'HYPERSENSIBILITÉ BRONCHIQUE : 8 %
- SUPPLÉMENTATIONS EN CALCIUM : 7 %
- ANÉMIE : 3 %
- BRÛLURE : 5 %
- CANCER : 32 %
- PATHOLOGIES OPHTALMIQUES : 8 %
- THÉRAPIE CELLULAIRE : 12 %

#### SUPPORT NANTERRE



- SUPPORT AUX FORMES ORALES SOLIDES (FOS) : 11 %
- SUPPORT AUX FORMES LIQUIDES STÉRILES (FLS) : 53 %
- SUPPORT À LA SOUS-TRAITANCE (ST) : 36 %

#### / ACTIVITÉ ET INDICATEURS ASSOCIÉS

En 2015, le DIP a renforcé sa présence auprès des activités de Nanterre pour optimiser les productions, tout en poursuivant son travail de développement et ses activités de recherche.

#### RESSOURCES HUMAINES

L'unité est composée d'un Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier (MCU-PH), d'un pharmacien attaché, d'un Assistant Hospitalo-Universitaire (AHU), d'un interne, de deux Préparateurs en Pharmacie Hospitalière (PPH) et d'une secrétaire.

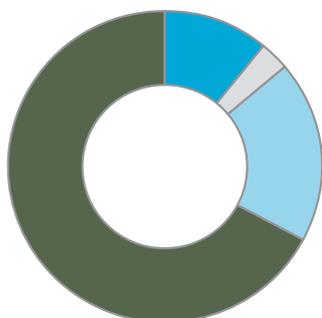
#### PARTENARIATS

Des **collaborations** ont été poursuivies ou mises en place en 2015 :

- Avec des hôpitaux : Necker-Enfants Malades, Robert Debré, Henri Mondor.
- Avec des universités : Paris Descartes, CNAM.
- Avec des industriels : Unither, SOTAX, Ethypharm, Capsugel.

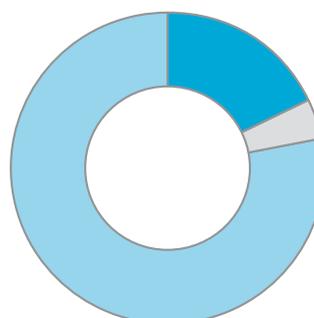
La première journée « Rencontre Gériatrie/Galénique » (R2G), organisée le 26 novembre 2015, a eu pour but d'identifier les problématiques de la prise en charge médicamenteuse en gériatrie et d'envisager des perspectives d'amélioration, ainsi que de catalyser les échanges entre les pharmaciens des PUI quant aux besoins à satisfaire entre les cliniciens de Gériatrie de l'AP-HP et l'AGEPS.

## DÉVELOPPEMENT



- ACIDES AMINÉS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME (MMH) : 11 %
- ANÉMIE FÉRRIPRIVE : 3 %
- PRISE EN CHARGE DES BRÛLURES : 19 %
- ANTALGIQUE : 67 %

## RECHERCHE



- PLATEFORME SOL-GEL : 18 %
- MICROPARTICULES SOLIDES : 4 %
- MICROPARTICULES GEL : 78 %

## VALORISATIONS SCIENTIFIQUES / DISTINCTIONS

L'année 2015 a été caractérisée par :

- 7 brevets déposés.
- 3 publications internationales dont 2 portant sur la plateforme sol-gel et 1 portant sur la plateforme microgranules.
- 1 communication orale internationale.
- 2 posters.
- l'obtention d'un financement BPI France et d'un financement par une = Sociétés d'Accélération de Transfert Technologique (SATT).
- la participation au groupe EURO CDG-2 au sein d'un projet E-RARE, dont une partie du financement bénéficiera au Département en 2016.

## ENCADREMENT TECHNIQUE ET FORMATION DE STAGIAIRES

- Encadrement technique au sein de l'unité: 1 apprenti Brevet Professionnel de Préparateur en Pharmacie, 1 élève Préparateur en Pharmacie Hospitalière, 2 étudiants en stage de Master 2, 1 étudiant en stage de Master 1, 1 étudiant en BTS, 4 externes, 1 interne.
- 8 rapports de stages ont été rédigés.
- Accueil d'étudiants (licence professionnelle et élèves ingénieurs), en partenariat avec le CNAM, pour des TP de galénique.

- Intervention dans des enseignements universitaires : Master 2 professionnel Médicaments, licence professionnelle, Diplôme de Préparateur en Pharmacie Hospitalière (DPPH).

## AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ

Le Service n'est pas soumis aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), ce qui lui permet de gagner en flexibilité, mais les exigences internes restent fortes pour autant :

- Procédures Gestion Électronique de Documents (GED), au 31 décembre 2015 :
  - Aucune procédure n'est périmée.
  - 7 mises à jour ont été effectuées.
  - 2 procédures ont été créées.
  - 3 sont en cours de rédaction.
- 11 notices de postes par équipements ont été créées.
- Une traçabilité de la totalité des essais par dossier de lot est assurée.
- L'activité est fractionnée sur 7 salles de manipulation permettant une séparation des différents types d'activités et des flux.

# DÉPARTEMENT LABORATOIRES

## MISSIONS

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 de la vie d'un médicament (du développement pharmaceutique à la production et au contrôle de routine) selon les référentiels pharmaceutiques en vigueur (Bonne Pratique de Fabrication - BPF), Pharmacopée européenne, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

Les trois grands axes de travail sont :

- 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.

## ORGANISATION

Le département comporte 3 secteurs d'activité : Contrôle Qualité, Recherche & Développement et Assurance Qualité. Cette structuration permet de réaliser un certain nombre d'analyses :

- Dosage et analyses chimiques : Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC), Chromatographie Gazeuse (GC), Ultraviolet visible (UV/Vis), Infrarouge (IR), spectrométrie de masse, Atomic Absorption Spectrometer (SAA/SEA), Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry (ICP-AES), volumétrie potentiométrique, etc.
- Déterminations physiques et physico-chimiques : pH, viscosité, température de fusion, osmolalité, perte à la dessiccation, microdosage de l'eau (Karl Fischer).
- Réalisation des essais limites : métaux lourds, cendres, anions.
- Recherche de solvants résiduels : composés organiques volatils, impuretés organiques volatiles.
- Qualification des matières premières.
- Analyses physiques et études thermodynamiques des substances actives à l'état solide.
- Contrôles pharmacotechniques et études de stabilité.
- Évaluation des dispositifs médicaux et des produits diététiques dans le cadre des appels d'offres, réalisée pour le compte du pôle PH-HP.

- 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).
- 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

L'année 2015 a été marquée par la très forte mise à contribution du Département pour répondre aux Inspections ANSM de juin, août, et novembre 2015 et répondre aux écarts ANSM relevés lors des inspections Précédentes (validation des procédés pour 7 produits des FLS ; validation de nettoyage pour 2 produits ; 10 validations des méthodes analytiques ; validation des dosages dans le cadre des interactions contenant/contenu ; mise en stabilité de 3 lots de produits Formes Liquides Stériles (FLS) selon les conditions ICH), tout en participant à de nombreuses analyses du bénéfice/risque ayant conduit à l'arrêt de certaines références et en conservant une disponibilité pour les études nécessitées pour le développement de nouveaux produits. De fait, l'institution a été amenée à faire des choix parmi les travaux confiés au laboratoire.

Le laboratoire a en outre eu à faire face à un certain nombre de dossiers à gérer en urgence : gluconate-glucoheptonate de calcium, chlorure de cuivre, méthacholine, coupures électriques en fin d'année, centrale d'eau Pour Préparation Injectable (PPI)...

Par ailleurs, Dominique Pradeau, figure de l'Établissement Pharmaceutique, a fait valoir ses droits à la retraite et a été remplacé à la tête du service par Véronique Planas. Au-delà de cette évolution à la tête du Département, l'année 2015 a été caractérisée par un renouvellement significatif des personnels.

Enfin, en matière d'équipements, le parc de HPLC a été renouvelé et un local Cancérogène Mutagène Toxique pour la Reproduction (CMR) a été mis en place.

**BILAN D'ACTIVITÉS 2015**
**/ NOMBRE DE LOTS OU DE DOSSIERS TRAITÉS**

	Nombre de lots ou dossiers reçus en 2015	Réalisation (en %)
Matières premières	89	89 (dont 3 non-conformités entraînant 1 refus)
Articles de conditionnement	53	100 (dont 1 non-conformité entraînant 1 refus)
Produits finis	122	75 (dont 10 non-conformités entraînant 3 refus)
Réconciliations dossiers	107	80
Eaux pharmaceutiques	724	100
Environnement de fabrication	168	100
Prospection des matières premières	18	33

Agréments des fournisseurs/producteurs de matières premières : 10 (6 rapports en cours)

**/ AUTRES ACTIVITÉS**

Nature des activités	Nombre de dossiers
Qualification et mise en place de nouvelles Substances Chimiques de Référence (SCR)	17
Validation nettoyage / qualification et rapports	31
Validation de méthodes analytiques et rapports	7
Réclamations	1
Validation des procédés de fabrication	21
Études de stabilité	404 (↗ 30 %)
Interactions contenant / contenu	29
Aide au développement de nouvelles formes	4
Essais cliniques	2
Écarts	74
Hors spécifications / investigations	18

**ACTIVITÉS DE RECHERCHE ET D'ENSEIGNEMENT**

Activités	Établissement 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 ETSL IUT Lyon 1 UPMC Paris VI	2 <sup>e</sup> année BTS Licence Professionnelle Licence Professionnelle Licence chimie	1 étudiant 3 étudiants 1 étudiant 1 étudiant
Accueil et encadrement scientifique	Internes / Externes 1 pharmacien Opérateurs de production / laboratoire		7 2 sessions de 3 h
Participation à des activités savantes	A3P, ASPEC, SFSTP (V. PLANAS)		15 h

## TRAVAUX SCIENTIFIQUES

### / THÈSES

- *Étude de stabilité d'une préparation hospitalière : mise en évidence d'une nouvelle impureté de dégradation de la codéine.*  
Wiem Akrouf (Direction M. Bernard)
- *Identification des principales voies de dégradation du dabigatran etexilate par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse haute résolution.*  
Fatma Amrani (M. Bernard)

### / COMMUNICATIONS AFFICHÉES

- *Validation d'une méthode analytique de dosage du D-mannose par CLHP couplée à un réfractomètre.*  
Evrard M., Planas V., Dufaÿ S., Denguir-Rihane N., Pinchon C., Hourri J.J. et Pradeau D.  
37<sup>e</sup> congrès de Pharmacie Hospitalière-APHIF, 18 et 19 novembre 2015, Paris
- *Étude de l'interaction spironolactone/stéarate dans les gélules AP-HP.*  
A-C. Le Louette, G. Boccadifuoco, S. Dufaÿ, M-D. Le Hoang, E. Surget, A. Wojcicki et D. Pradeau.  
37<sup>e</sup> congrès de Pharmacie Hospitalière-APHIF, 18 et 19 novembre 2015, Paris
- *Quality of cardiovascular drugs in street markets and pharmacies in 10 sub-saharan african countries: the SEVEN Study.*  
Antignac M., Diop I.B., Bernard M., De Terline D., Takombe J.L., Toure I., Zabsonre P., Damourou J.M.F., Mirabel M., Jouven X.  
European Society of Cardiology (ESC) Congress 2015, London, UK, 29 août-2 septembre 2015

### / PUBLICATIONS

- *LC-MS/MS method for simultaneous identification and quantification of cardiovascular drugs applied to detection of substandard and falsified drugs.*  
Bernard M., Akrouf W., Tran Van Buu C., Metz C., Antignac A., Yagoubi N., Do B., J.  
Sep. Sci., 2015, 38 : 562-570



# DÉPARTEMENT DE PRODUCTION INDUSTRIELLE

Le volume de production pour l'année 2015, destiné à répondre aux besoins des hôpitaux, est en baisse en nombre d'unités par rapport à 2014. En revanche, il est très stable en nombre de lots, avec **113 lots de médicaments** fabriqués par les 2 secteurs de Production interne et l'Unité Sous-traitance.

À ce nombre, il convient d'**ajouter 27 lots** fabriqués pour poursuivre le programme de **qualification des équipements** et de validation des produits, engagés et destinés à démontrer la maîtrise des procédés et répondre à l'ANSM.

## FAITS MARQUANTS

Cette année 2015 est fortement marquée par la **mobilisation du personnel**, tous secteurs confondus, dans la démarche de validation (qualification des équipements, validation des produits et des procédés, et validation de nettoyage des locaux et des matériels).

Le secteur **FLS (Formes Liquides Stériles)**, par la création d'une nouvelle **défauthèque**, spécifique à chaque référence injectable et à chaque type de mireuses, et par la formation des opérateurs pour l'inspection visuelle des ampoules, a répondu aux attentes des inspections ANSM de juin-juillet 2015 et d'août 2015.

De plus, le travail accompli pour produire 3 lots de validation de chaque référence, avec une réduction du taux des rejets, et une **régularité des rendements des productions**, a permis l'abrogation par l'autorité de tutelle le 31 août 2015 de la décision de police sanitaire portant suspension

de l'activité FLS à compter du 1<sup>er</sup> septembre. Celle-ci est transformée en une injonction à terminer l'ensemble des validations des procédés pour fin 2015, avec un planning de reporting mensuel auprès de l'ANSM.

Le secteur **FOS (Formes Orales Sèches)** s'est par ailleurs investi dans la poursuite des qualifications des équipements, notamment la presse à comprimer et la géluleuse, avec la réalisation de 16 lots de qualification et a poursuivi la validation des lots produits, sur la base des exigences BPF.

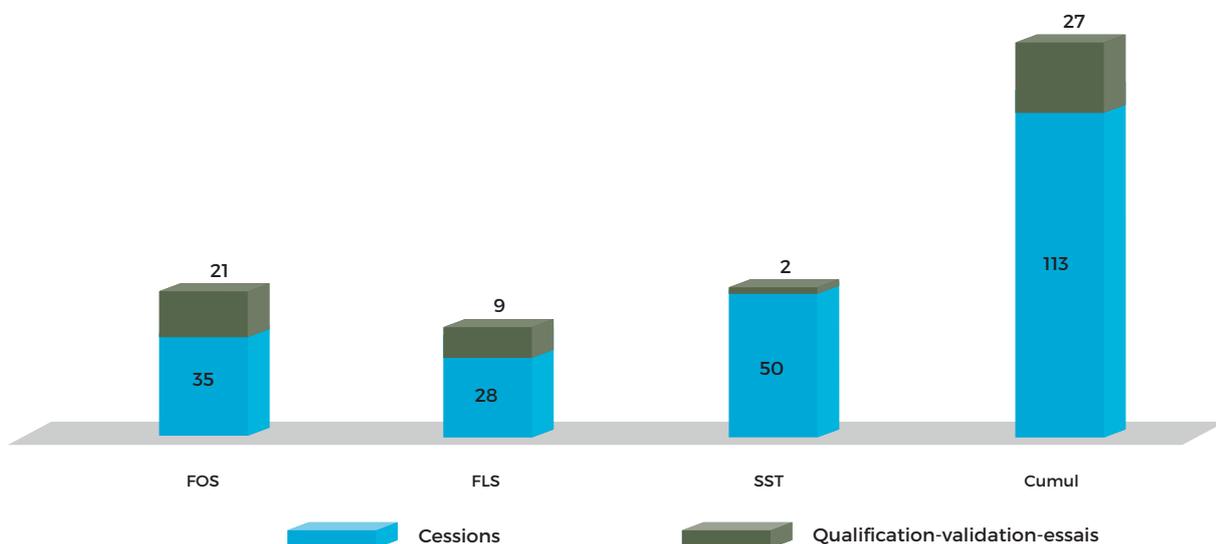
Le secteur **Logistique-Achat** et le secteur **FOS** ont été tous deux inspectés en novembre 2015, pour le conditionnement des Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP), tant du point de vue des fournisseurs de matières premières, que du point de vue production, activités jugées satisfaisantes par l'ANSM.

L'**Unité Sous-Traitance** a géré la production de 52 lots auprès de 10 prestataires, tout en étant lourdement impactée par le défaut qualité du gluconate gluco-heptonate de calcium en flacons.

Elle a poursuivi, en parallèle, sa montée en charge de la revue qualité produit, des bilans d'audits et a œuvré à la sécurisation des niveaux de stocks par le traitement des dossiers de lots en flux tendu, au détriment des audits des prestataires.

Le secteur **Méthodes Pharmaceutiques** a procédé au cours de cette année 2015, à la mise en ligne de l'ensemble des matrices des dossiers de lot de production dans la Gestion Électronique des Documents (GED) et au transfert de l'édition des étiquettes des médicaments vers un nouveau logiciel de conception et d'impression.

## NOMBRE DE LOTS PRODUITS



Les abandons de 12 références (pour différents motifs) au cours de l'année 2015, ont touché 6 produits de l'unité Sous-traitance, et pour la Production interne, 3 produits FOS et 3 produits FLS.

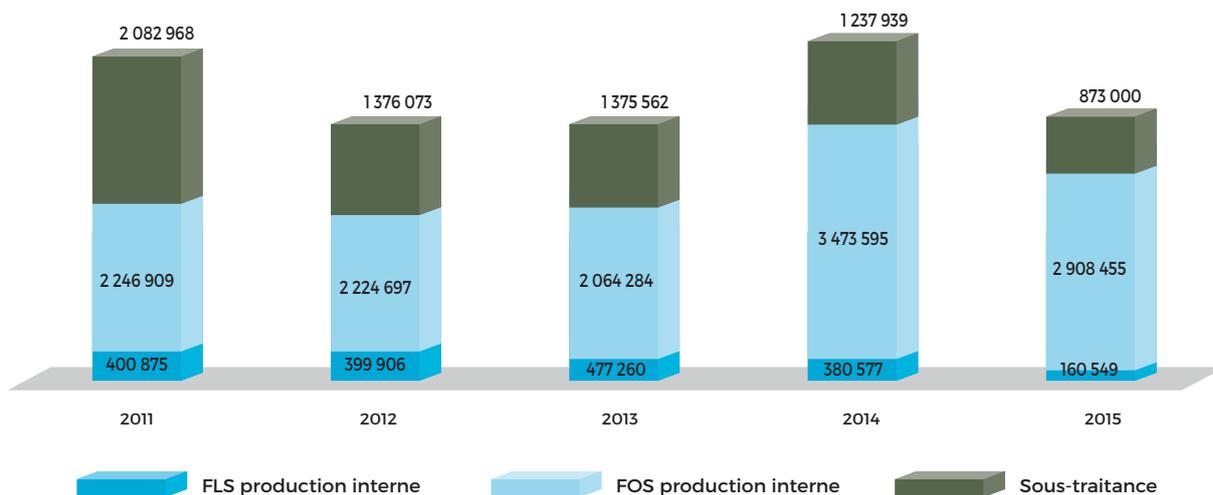
Le département production dans son ensemble a intensifié les actions correctives vis-à-vis des écarts internes et des écarts notifiés à l'EP de l'AP-HP, lors des diverses inspections ANSM.

L'augmentation constatée du taux de ruptures, malgré l'attachement du DPI à anticiper la mise à disposition des stocks de médicaments pour répondre aux besoins des hôpitaux, dans un contexte de réduction des Date Limite de Validité (DLV) de certains médicaments, n'est pas le

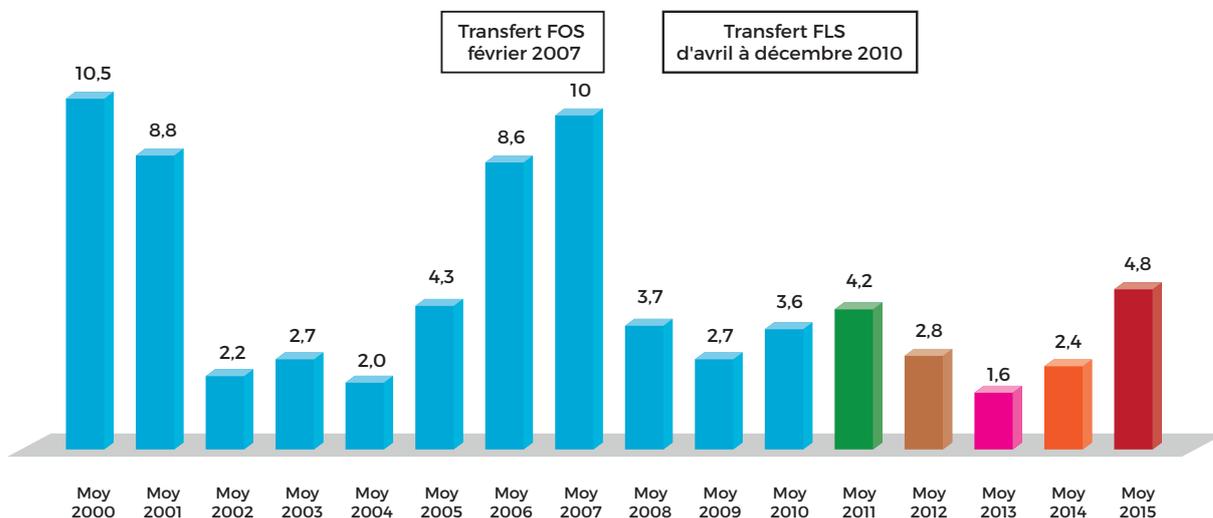
reflet de l'investissement des équipes, ni du nombre de lots effectivement réalisés sur 2015, pour répondre correctement à ces besoins.

**Ainsi, le Département de Production industrielle a démontré par ces actions un très fort engagement pour résoudre les difficultés et améliorer significativement le niveau qualité et les validations tant pour les secteurs de Production interne : Logistique-Achat, Méthodes, FOS et FLS, que pour l'unité de Sous-traitance, efforts soulignés dans le rapport de la mission d'appui de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) qui s'est déroulée durant l'année 2015.**

#### QUANTITÉS PRODUITES POUR CESSIONS AUX HÔPITAUX EN UNITÉS DE 2011 À 2015



#### MOYENNE DU NOMBRE DE RÉFÉRENCES EN RUPTURE CHAQUE SEMAINE



# DÉPARTEMENT QUALITÉ

## MISSIONS

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

- Poursuivre le processus d'amélioration continue de la qualité en s'appuyant sur des méthodes et des outils adaptés. Assurer un niveau qualité répondant aux exigences réglementaires de manière transversale sur les différentes activités du pôle EP de l'AP-HP et des 2 pôles pour les matériels à risque.

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 CSP.

## ORGANISATION

Pour accomplir ses missions, le département Qualité est scindé en 4 domaines d'activités avec un correspondant et un suppléant pour la majorité des projets :

1. **La qualité opérationnelle dont la qualification / validation** : fabrications internes.
2. **La qualité système** : documentation, indicateurs qualité, demandes de modification, revues qualités produits.
3. **La qualité fournisseurs** : gestion des fournisseurs et des sous-traitants.
4. **La libération des produits.**

## FAITS MARQUANTS

Au sein de l'EP de l'AP-HP, l'année 2015 a été marquée par :

### / LA GESTION DES ÉCARTS

Un nouveau système de gestion des écarts, structurant et conforme aux pratiques des Établissements Pharmaceutiques, a été mis en place pour répondre aux écarts relevés par l'Agence nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Le Département Qualité (DQ) a été massivement impacté par les **13 jours d'inspection ANSM** sur place (et les actions de suivi qui en ont résulté), portant sur l'évaluation des activités des injectables et des matières premières à usage pharmaceutique et la levée des écarts critiques constatés lors des inspections.

L'analyse des causes sur les ruptures et les risques de rupture.

## 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 se sont poursuivis en 2015, avec 83 % de réalisation pour l'atelier de Formes Orales Sèches (FOS) et 98 % de réalisation pour l'atelier de Formes Liquides Stériles (FLS).

Parallèlement, les validations des procédés de nettoyage et de fabrication pour les FOS et les FLS ont continué.

#### LABORATOIRES DE NANTERRE

Au laboratoire, 98 % des qualifications sont désormais réalisées.

#### UTILITÉS

De nombreuses interventions curatives sur la centrale de traitement d'eau ont été menées, afin d'assurer son maintien à l'état qualifié.

#### SUIVI DES MATÉRIELS À RISQUE (ACTIONS INTER-PÔLES)

500 interventions ont été suivies en 2015 par le DQ (soit 43 % d'interventions en plus comparativement à 2014) et 1 090 certificats et / ou rapports (soit 15 % de certificats validés en plus par rapport à 2014) ont été validés.

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

#### SYSTÈMES D'INFORMATION (SI)

La qualification du logiciel de gestion de la centrale de pesée et des magasins (XFP) a été finalisée et CODESOFT (logiciel d'édition des étiquettes) a pu être mis en exploitation, suite à sa qualification

### / LA QUALITÉ SYSTÈME

#### SYSTÈME D'INFORMATION (ACTION AGEPS)

La Gestion Électronique de la Documentation Qualité (GED) a été généralisée après sa qualification en intégrant d'autres entités (Achats, Informatique).

#### ACTION DE RÉDACTION ET DE VALIDATION / APPROBATION DES DOCUMENTS QUALITÉ

28 % des documents qualité ont été renouvelés, soit un total de 330 documents qualité.



Validation et approbation de 30 % de procédures et 32 % de documents techniques correspondant à 1 180 documents et de 43 matrices de production.

#### DEMANDES DE MODIFICATIONS

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

- Sur 2015, 170 dossiers évalués au regard des risques.
- Sur les 1 425 dossiers ouverts depuis 2003, 72 % sont maintenant clôturés contre 63 % en 2014.

#### REVUE QUALITÉ PRODUIT

Les Revues Qualité Produit évaluant la qualité interlots de chaque médicament ont été développées dans l'objectif de leur validation pour tous les médicaments en 2016.

#### ACTIONS DE FORMATION (44 ACTIONS)

Le département a participé au plan de formation de l'AGEPS, notamment au travers de l'animation des formations internes aux outils « qualité ».

#### ACTIONS D'ÉVALUATION QUALITÉ

Celles-ci ont consisté principalement au suivi des écarts détectés lors des inspections ANSM.

#### RÉUNIONS QUALITÉ

Il s'agit de réunions transversales sur les projets prioritaires. 360 réunions ont eu lieu en 2015, 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 2015, 34 audits externes des producteurs et des fournisseurs matières premières et articles de conditionnement ont été mis en place et suivis.

#### / LA LIBÉRATION DES PRODUITS

47 lots de médicaments ont été libérés en 2015, soit 49 % des lots libérés en 2015, le reste des lots étant libéré par le Département Laboratoires.

#### LES ACTIVITÉS DE RECHERCHE ET D'ENSEIGNEMENT

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

# DÉPARTEMENT ESSAIS CLINIQUES

## MISSIONS

Au sein de l'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé (AGEPS), et plus spécifiquement de l'établissement pharmaceutique de l'AP-HP, le Département Essais Cliniques (DEC) est une structure dédiée à la prise en charge des aspects pharmaceutiques des recherches biomédicales promues par l'AP-HP. Il s'agit d'une activité transversale, exercée en lien avec les URC et le DRCD-Siège ainsi qu'avec les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des centres investigateurs et les industriels partenaires ou prestataires.

## ORGANISATION

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).

### / SECTEUR « INSTRUCTION ET SUIVI » DES PROJETS DE RECHERCHE

#### INTERVENTION EN AMONT DE LA PROMOTION AP-HP

Cette activité mobilise de plus en plus fortement l'ensemble des personnels du secteur.

Ainsi, pour le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) 2015, **82 lettres d'intention** ont été évaluées en mars 2015 (47 National, 10 INCA, 24 Inter Régional et 1 PHRIIP) et **69** d'entre elles, retenues, ont fait l'objet d'une nouvelle intervention, au cours de l'été, dans le cadre de la construction du projet de recherche proprement dit (42 National, 5 INCA, 22 Inter Régional).

Le bilan pour le DEC de cet Appel d'Offres (AO) ministériel (National et Inter régional) se traduit par le fait que **38 nouveaux projets retenus** (Hors INCA) **feront l'objet d'une prise en charge effective par le DEC en 2016**.

La procédure de prise en charge des demandes de promotion Hors Appel d'Offres (HAO) a évolué au cours de l'année 2015, positionnant le DEC en amont de la transmission du projet au Département de recherche Clinique (DRCD). Le bilan de cette nouvelle approche est encore difficile à réaliser mais en termes quantitatifs, **32 projets ont fait l'objet d'une analyse mais 15 restent en phase de construction fin 2015**.

L'intervention du DEC sur les autres appels d'offres reste plus ponctuelle avec 3 projets Programme de Recherche Translationnelle en Santé (PRTS) et 1 RHU.

#### INSTRUCTION PHARMACEUTIQUE DES PROJETS PROMUS PAR L'AP-HP

Pour chacun des **72** nouveaux projets transmis pour prise en charge par le DRCD, un pharmacien référent a été désigné pour mettre en œuvre, avec l'appui d'un chef de projet ou d'un ARC sénior, les étapes suivantes :

- Analyse pharmaceutique du protocole : faisabilité, qualification des produits, définition des besoins qualitatifs et quantitatifs, des contraintes et estimation des coûts.
- Négociation et rédaction des contrats pharmaceutiques d'approvisionnement avec l'industrie du médicament, les fabricants de dispositifs (dans le cadre de contrats de don ou de marchés publics spécifiques).
- Mise en œuvre de fabrications, contrôle qualité voire de distribution par des établissements pharmaceutiques sous-traitants spécialisés (CRO) : mises en concurrence, négociation des prix, rédaction des cahiers des charges.
- Conception et rédaction du circuit des produits de la recherche, définition des modalités d'emploi, de la traçabilité et du bon usage.
- Conception et/ou validation des documents associés à ce circuit (ordonnances, notices, demandes d'approvisionnements, documents de traçabilité des préparations, dispensations...) en lien avec les acteurs URCs et DRCD.
- Organisation de la gestion informatisée des unités de traitement (CleanWeb : CTMS = IWRS) : définition des besoins, analyse des risques et participation aux tests de validation.
- Organisation des interfaces avec les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des centres investigateurs.
- Planification initiale des approvisionnements.

L'instruction de chaque projet intègre le choix d'une **logistique externalisée** (sous-traitance) par rapport à une **prise en charge interne** (médecine de ville, essais internationaux, essais de fort volume). Le suivi en termes de production / contrôle qualité +/- distribution des essais gérés en sous-traitance ou directement par un partenaire industriel est assuré par le DEC. En cas de gestion en interne, suivi et coordination sont également les éléments-clés permettant de garantir la pérennité des approvisionnements tout au long des essais et d'adapter leur gestion aux évolutions des besoins.

### / SECTEUR « GESTION DES LOTS CLINIQUES »

Ce secteur assure la préparation des traitements et l'approvisionnement des centres d'investigation en fonction des besoins et est organisé en quatre types d'activités :

- Réalisation des tests et pilotage des applications informatiques de gestion des stocks pour les essais en double aveugle.
- Commandes, réceptions / conditionnement +/- mise en insu, étiquetage des unités thérapeutiques destinées aux patients ; certification pharmaceutique des lots de conditionnement.
- Expédition des unités thérapeutiques, selon les modalités définies pour chaque recherche, vers les hôpitaux de l'AP-HP mais aussi vers les autres établissements de santé participant à ces recherches sur l'ensemble du territoire national.
- Gestion des stocks et des péremptions : anticipation des besoins et organisation des commandes.
- Organisation des retours produits pour destruction centralisée pour les recherches le nécessitant.
- Rédaction du bilan pharmaceutique de clôture de l'essai.

L'organisation de ce secteur repose sur la recherche d'une standardisation maximale de la prise en charge technique. Il impose une planification et une gestion transversale des priorités et des urgences. L'évolution constante du nombre et/ou de la complexité des projets pris en charge alerte sur les limites atteintes structurellement au regard des contraintes imposées par le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.



### LE MOT DE LA RESPONSABLE DU DÉPARTEMENT DES ESSAIS CLINIQUES

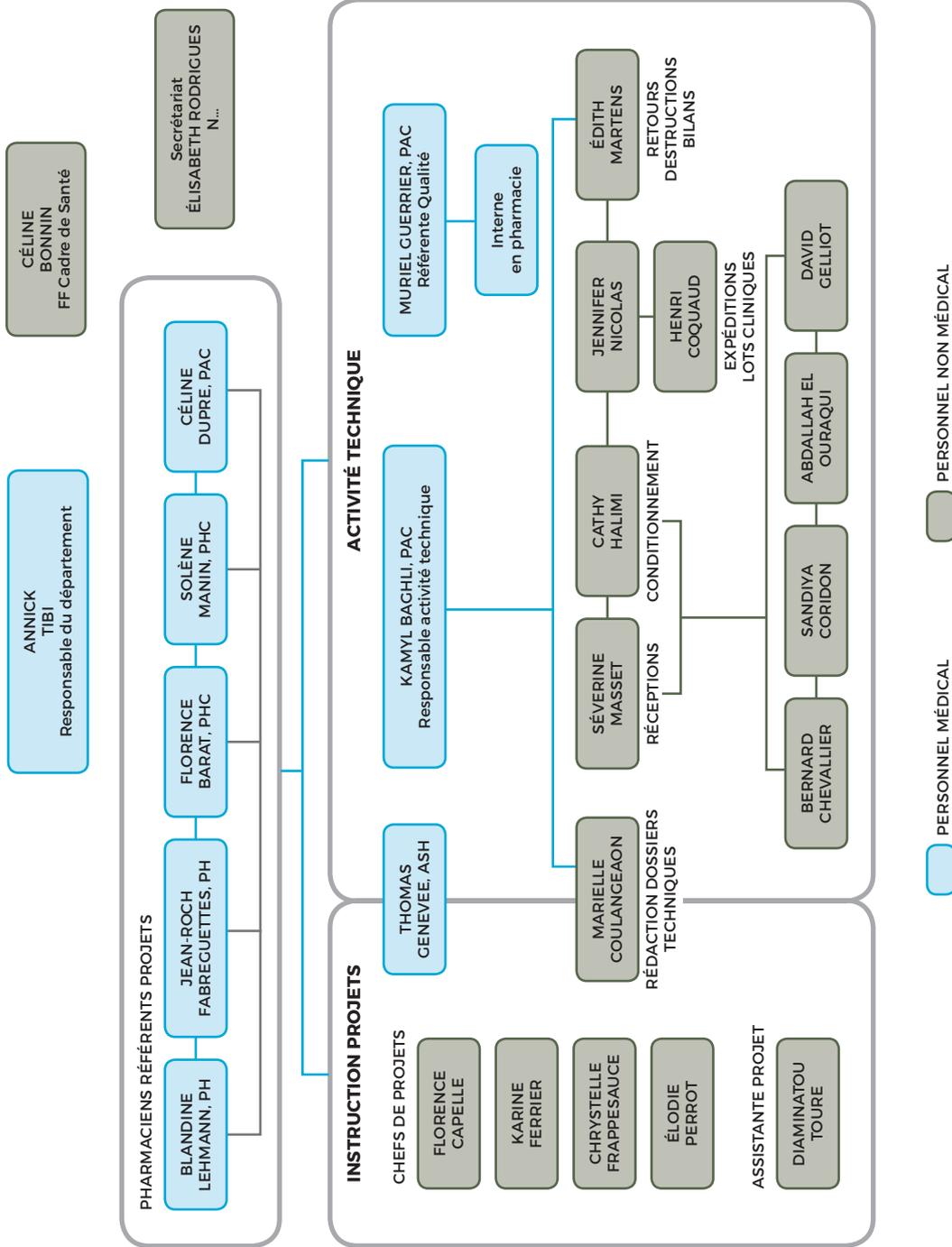
En 2015, l'activité du DEC, bien que s'appuyant sur une équipe particulièrement stabilisée et formée, a été dense, source de tensions et retards. Les indicateurs d'activités des deux secteurs du département sont quasiment tous en hausse.

La réactivité attendue à chacune des étapes d'intervention (préparation des Appels à Projets, instruction, accompagnement du déroulement des recherches) a été mise à l'épreuve, alors même que l'activité est complexe, à risque, et que les référentiels opposables sont de plus en plus contraignants.

Les difficultés récurrentes au niveau de certaines composantes du système de management institutionnel (CTMS, GED...) ainsi que les incidents techniques (panne électrique AGEPS ayant généré un transfert des unités relevant de la chaîne du froid et une délocalisation d'une partie du personnel sur le site de Nanterre), contraintes d'approvisionnement (PROLEUKIN, LORAZEPAM...) , retrait de lot sur un essai en double insu en cours de réalisation, ont renforcé cette perception de « surcharge » globale de l'activité.

Face à cette situation, de nouvelles réorganisations seront envisagées en 2016 :

- **Préparation des appels à projets** : identification de personnels dédiés, au moins pour l'enregistrement, la gestion des flux d'entrée, de suivi des évolutions...
- Renforcement des moyens dédiés au suivi des essais reposant sur une **gestion informatisée des unités thérapeutiques CTMS** (actuellement confiée à la pharmacienne en charge de l'assurance et du contrôle de la qualité).
- Réorganisation de l'activité de contrôle qualité de **l'activité technique interne** (très nombreux lots de conditionnement avec internalisation de la certification).
- Renforcement de l'activité de **gestion documentaire** (retard majeur en 2015 lié à l'absence sur près de 6 mois de la référence).
- Maintien d'un **investissement fort sur l'activité qualité / gestion des risques**, avec une vigilance particulière sur les interfaces fonctionnelles.



### CHIFFRES CLÉS 2015

Les tendances pour 2015 peuvent être résumées de la façon suivante :

- Augmentation notable du nombre de nouveaux projets reçus :
  - Des URC, dans le cadre de la préparation des appels d'offres.
  - Du DRCD pour prise en charge.

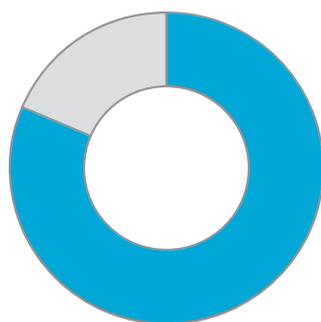
- Augmentation du nombre de nouveaux projets débutés dans l'année.
- Volume et complexité technique toujours croissants.
- Importance persistante du nombre d'essais en cours d'instruction.

72 projets de recherche ont été reçus pour prise en charge effective et 45 nouveaux essais cliniques impliquant le DEC ont pu débuter dans l'année.

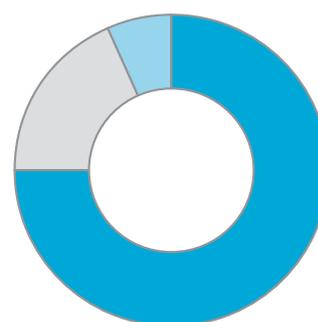
Année	Lettres d'intention AO PHRC	Évaluation projet HAO	Réception projet pour prise en charge effective	Nouveaux projets débutés dans l'année
2015	82	32	72	45
2014	74	18	65	30

Fin 2015, 168 essais sont en cours d'instruction et également 168 en cours de réalisation.

### CARACTÉRISATION DES ESSAIS EN COURS DE RÉALISATION FIN 2015



- MULTICENTRIQUES : 137 %
- MONOCENTRIQUES : 31 %



- MÉDICAMENTS : 139 %
- DISPOSITIFS MÉDICAUX : 34 %
- HORS PRODUITS DE SANTÉ : 12 %

En termes de contractualisation, ces projets ont fait l'objet, pour l'organisation des approvisionnements, de :

- 13 nouveaux contrats de dons (médicaments ou DMS) et/ou de prêts (équipements).
- 6 marchés publics d'achat spécifiques (ou avenants).
- 9 marchés de sous-traitance.

27 dossiers de lots de sous-traitance de fabrication ont été analysés (pour 13 recherches biomédicales en cours de réalisation).

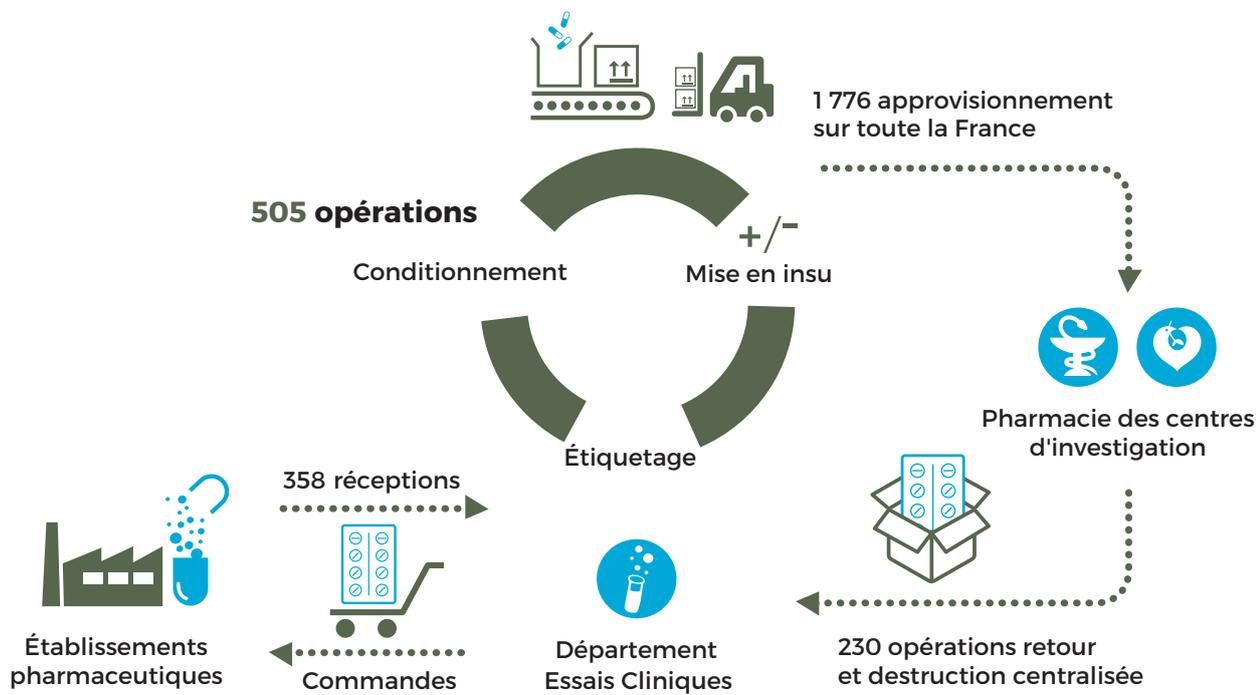
Parallèlement, 80 « circuits des produits de santé » (auxquels s'ajoutent des documents de traçabilité et bon usage) ont été conçus et validés au cours de l'année.

17 essais en double insu nécessitant l'utilisation d'un module de Gestion informatisée des Unités de Traitement (CTMS) ont été « mis en production » informatiquement, sur la base de 19 sessions de tests et de validation. L'investissement humain sur ce segment devient important (paramétrage de 109 centres d'investigation, 9 changements de campagnes dans le système, 5 prolongations de péremptions ou modification de la DLDD) avec un accompagnement de la prise en charge d'écarts dans le fonctionnement global du système.

### Sur le versant technique et logistique : une activité croissante sur la quasi-globalité des postes

Année	Commande / Réception		Conditionnement		Expédition	Retour	Destruction
	Nb d'UT	Nb d'opérations	Nb d'UT	Nb d'opérations	Nb d'opérations	Nb d'opérations	Nb d'UT
2015	450 503	358	19 312	505	1 776	230	1 021 475
2014	290 315	253	18 906	372	1 658	292	1 049 625

ACTIVITÉ TECHNIQUE ANNÉE 2015



RECHERCHES PHARES EN 2015

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. Fin décembre 2015, trois essais sont en cours de réalisation :

- **TRANSREG et DFIL2-CHILD**, essais multicentriques nationaux, utilisant la spécialité PROLEUKIN, diluée extemporanément par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI).
- **DIABIL-2**, essai de dimension européenne, utilisant une nouvelle IL-2 (ILT101) développée par une start-up (ILTOO). Son 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, malgré les contraintes de la chaîne du froid, péremptions courtes...).

Un autre reste en cours d'instruction (**MS-IL2**).

Les réflexions sur les **Médicaments de Thérapies Innovantes** ont été denses et permettent aujourd'hui à l'institution de disposer de trames de conventions à proposer de façon spécifique à chacun des types de structures productrices. Ces projets, proches de la recherche translationnelle, présentent des difficultés techniques importantes et les délais d'instruction restent longs. Dans ce cadre, l'accompagnement du DEC est de plus en plus systématique. Les essais **PRISME, OPMD, GENHIV, LPT-02, ILD-TregII** restent en cours d'instruction fin 2015.

Des recherches portant sur des médicaments radio-pharmaceutiques sans AMM (**MLAPOCHI**) ou avec AMM mais non agréé aux collectivités (**AVILL**), pour examen TEP ont vu leurs inclusions débuter au premier trimestre 2015. Dans la lignée de l'essai **GUERANDE**, conduit entre 2012 et 2014, un nouvel essai (**EPIDEX**) sur le traitement de la bronchiolite a pu être débuté selon le calendrier prévisionnel contraint par la saison épidémique. Cet essai a bénéficié d'une nouvelle méthode de « **masquage** » des ampoules injectables à l'aide de manchons opaques thermo-rétractables. Ce principe, après validation de son acceptabilité pharmaceutique, a permis le respect du double insu au sein du service des urgences sans l'intervention de personnel extérieur pour la préparation du traitement (et avec un délai et un coût tout à fait inhabituels pour ce type de méthodologie).

De nombreux projets, identifiés en 2014 comme correspondant à des enjeux qualitativement ou quantitativement majeurs, ont débuté au cours de l'année 2015, nous en citons les principaux exemples :

- **SELNAC** : essai pilote, croisé, en double insu contre placebo, portant sur un faible nombre de patients mais ayant nécessité la mise en œuvre d'un marché d'importation et le développement d'une formule de placebo dispersible et aromatisée.

- **MORPHAPAIN** : essai en double insu versus placebo avec double placebo, réalisé en services d'urgences pédiatriques, nécessitant notamment le développement et la fabrication de deux formes placebo buvables d'antalgiques, la réalisation de documents de bon usage ainsi que la mise en forme en coffrets pré-randomisés, à façon.
- **GRAALL-2014** : essai international en oncologie pour lequel la contractualisation est difficile avec plusieurs industriels, et qui nécessite l'organisation de la prise en charge logistique sur l'Europe ainsi que l'anticipation de difficultés liées au non-financement par le promoteur de médicaments expérimentaux utilisés dans les conditions ouvrant droit à leur remboursement (traçabilité alternative).
- **NEOGLI** : essai dans le diabète néonatal non insulino-dépendant réalisé en partenariat avec une start-up sélectionnée dans la catégorie Santé / Biotech des « Grands Prix de la Ville de Paris en 2012 » ; cet essai clinique sera un des essais support pour l'obtention de la future AMM d'une nouvelle forme galénique buvable à visée pédiatrique.
- **ARCADE** : essai multicentrique, en double insu, randomisée contre placebo chez des patients adultes atteints d'une maladie rare : le syndrome d'Ehlers Danlos ; l'inclusion sera d'une durée de 24 mois pour une centaine de patients. Il vise à évaluer l'efficacité d'un antihypertenseur et de son placebo sur une durée de 24 mois en adjonction à un traitement de fond.
- **MEMBO** : essai comparatif, multicentrique, randomisé réalisé en DI (en aveugle pour le patient et les évaluateurs du critère principal, en ouvert pour le chirurgien opérateur) et portant sur un DMI. L'étude a pour objectif de comparer la survenue d'événement postopératoire radiologique après fermeture de stomie temporaire pour cancer du rectum selon la technique standard avec pose ou non de prothèse pariétale (biologique ou synthétique). La difficulté de l'instruction pharmaceutique résidait dans la conciliation de la traçabilité réglementaire avec le maintien du DI.

L'année 2015 a également vu le démarrage de plusieurs projets d'envergure qui nécessiteront une contribution des PUI pour la mise en insu des médicaments expérimentaux injectables (**EXAFIP, ESBAM, TIDOA...**).

Deux essais particuliers, en double insu, ont vu leur période d'inclusion prolongée en 2015, avec des conséquences organisationnelles importantes :

- **ALLOZITHRO** : activité de conditionnement « à façon » de coffrets pré-randomisés.
- **LORACLOFT** : l'un des médicaments est importé et fait l'objet d'une pénurie à l'échelle mondiale, un autre a une péremption particulièrement courte.

De façon très positive, l'année 2015 a été celle de la clôture de certains essais particulièrement lourds et/ou complexes à accompagner au plan pharmaceutique (**VRAIE, PREMILOC**). Mais il faut rappeler que des recherches débutées depuis plusieurs années et présentant des lenteurs d'inclusion (**PENTOCLO, NEBIDYS, BEZURSO, MUCOCRAV, OREX, STATVAS...**) impactent aussi l'activité pharmaceutique.

## AUTRES FAITS MARQUANTS

### / VERSANT QUALITÉ-GESTION DES RISQUES

Sur le versant qualité-gestion des risques, les objectifs pour l'année 2015 ont été particulièrement ambitieux, et le bilan en est très positif :

- **Renforcement du pilotage du département** (formalisation de réunions de département d'instruction techniques).
- **Intégration du DEC à la démarche transversale qualité de l'AGEPS** :
  - Cartographie des processus du département : formalisée et intégrée dans la GED (DTEC-1370 associé à PROC-0128).
  - Reclassement de l'ensemble des procédures permettant un rattachement à un sous-processus identifié.
- **Internalisation au DEC de la certification pharmaceutique des Unités de traitement**. Cette délégation de pouvoir du Pharmacien Responsable de l'établissement a nécessité (PROC-0124, PROC 0190, DTEC-1372, DTEC-1372, DTEC-1377, DTEC-0445) :
  - Une révision des organisations internes afin de formaliser le respect de l'indépendance, pour chacun des lots, entre responsables de production et de contrôle de la qualité.
  - Une formalisation de la qualification de chacun des pharmaciens susceptibles d'être impliqués dans ce processus.
- **Formalisation des étapes clefs de la prise en charge pharmaceutique d'essais particuliers**
  - Essais portant sur des dispositifs médicaux (PROC-1262).
  - Essais portant sur des ADDFMS, CA et additifs alimentaires (PROC-1294).

Deux autres groupes de travail restent en cours fin 2015 sur les thèmes suivants :

- Essais portant sur des médicaments radio pharmaceutiques.
- Essais internationaux.
- **Renforcement des interfaces avec le DRCD sur des risques particuliers**
  - Conditions d'expéditions de produits expérimentaux : rapport validé par le DRCD en mars 2015 - première actualisation validée en juin 2015.
  - Interfaces avec le pôle « vigilance » : documents techniques supports validés.
  - Positionnement institutionnel sur les conditions d'applications de l'article L1121-16-1 aux recherches promues par l'AP-HP.
- **Renforcement des formations professionnelles proposées par les pharmaciens du DEC**  
Personnels techniques du DEC :
  - Formation aux BPF (avec évaluation nominative).
  - REX sur écarts de l'activité de formatage et mise en œuvre de mesures correctives/préventives.
  - Coursiers AGEPS réalisant le transport de ME : Formation aux BPD.

- **Formations continues suivies par les personnels du DEC :**
  - Démarche CREX (SHAM) initiation et perfectionnement.
  - MTI : aspects réglementaires et pratiques.
- **Audits externes :**
  - 3 sous-traitants de fabrication ont été audités en 2015.
  - L'ensemble des sous-traitants et prestataires est intégré dans un programme annuel de suivi des actions correctives.
- **Acquisition et qualification d'une version actualisée du système d'information GEXPEC avec intégration d'un système de lecture des codes datamatrix à l'étape de réception.**
  - L'acquisition d'une application GEXWEB est envisagée pour 2016.

**/ 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)**

- 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> années filière « industrie » : initiation aux aspects éthiques, réglementaires et organisationnels de la recherche clinique ; stratégie de développement des médicaments.
- DES de pharmacie hospitalière : « Recherches biomédicales portant sur un produit de santé aspects réglementaires, méthodologiques et organisationnels ».
- Accueil de 2 « externes (étudiants de 5<sup>e</sup> année filière industrie) et d'1 interne.
- Licence professionnelle « industries chimiques et pharmaceutiques » option « développement du médicament » : UE « Développement et cycle de vie du médicament - Les étapes du développement clinique » et UE « Fabrication des médicaments expérimentaux et bonnes pratiques ».

**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).
- Intervention sur les aspects pharmaceutiques des recherches biomédicales portant sur un produit de santé (Bonnes pratiques de fabrication, circuit des médicaments expérimentaux, doubles aveugle...) :
  - DIU FARC Saint-Antoine (Faculté de médecine Pierre et Marie Curie).
  - DIU Infirmier, TEC et Chef de projet en recherche clinique (Faculté ParisDescartes).
  - DIU FIEC (Facultés de médecine Denis Diderot et Pierre et Marie Curie).

- Participation aux formations organisées par le DRCD et les URC pour les personnels de recherche de l'institution :

1. Chefs de projets du pôle promotion du DRCD :
  - Fabrication et Circuit des médicaments expérimentaux.
  - Projets portant sur des médicaments de thérapie innovante.
2. Contribution aux Ateliers de la Recherche Clinique sur le thème « circuit des médicaments expérimentaux ».

**DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2016**

**/ STRATÉGIE ET PERSPECTIVES**

Deux perspectives d'évolution vont nécessiter un début d'instruction en 2016 :

- Transfert de l'activité sur le site de l'Hôtel-Dieu.
- Évolution du statut du Département qui quitterait l'Établissement Pharmaceutique pour rejoindre le statut de PUI, conformément aux recommandations formulées dans le rapport de mission de l'IGAS de 2015.

**/ PROJETS DE RECHERCHES PARTICULIERS**

Les délais de mise en œuvre sont parfois particulièrement longs pour des motifs indépendants du processus institutionnel d'instruction et quelques exemples, dont nous espérons le lancement effectif en 2016, méritent d'être présentés :

- **EC-smoke** : cet essai retenu au PHRC 2015 est soutenu par le Haut Conseil de la Santé Publique. Il porte sur l'évaluation de l'efficacité des cigarettes électroniques dans le sevrage tabagique. C'est un essai de grande envergure : multicentrique, randomisé, contrôlé, à double placebo comparant les cigarettes électroniques avec nicotine à la varénicline et aux cigarettes électroniques sans nicotine chez 650 patients. Il faut noter qu'à ce jour les cigarettes électroniques sont des produits de consommation courante mais que leur statut est susceptible d'évoluer dans un proche avenir, ce qui aura des répercussions sur l'instruction de ce projet.
- **CALL-F01** : en instruction depuis 2010... son enjeu est le positionnement de la PEG-asparaginase en première ligne dans le traitement de la LAL de l'enfant et de l'adolescent.
- **SUBNIGAV** : cet essai en double insu versus placebo évaluant la substitution nicotinique en garde à vue sur 1 000 sujets, nécessite, au-delà des contraintes liées à la mise à disposition de patch placebo, une organisation des circuits intégrant des lieux inhabituels (commissariats...). Il devrait pouvoir être mis en place à l'automne 2016 suite à un retard lié à l'obtention du financement de ce HAO.
- **OPMD** : Il s'agit d'accompagner la mise en œuvre du premier essai clinique de Phase III portant sur un médicament de Thérapie cellulaire et promu par l'AP-HP. L'enjeu est de taille puisque, l'Ageps accompagne en parallèle la construction d'un dossier de demande d'AMM européenne pour ce médicament.

- **TOBI** : essai chez l'enfant multicentrique national en double insu. En instruction depuis 2010. Retard lié :
  - À de nombreuses modifications successives du protocole.
  - Au scandale Médiator® : l'industriel renonce à participer.
  - À la fabrication complexe du placebo.
- **COLIVAP** : essai en double insu avec double placebo portant sur l'évaluation de la colimycine injectable versus colimycine inhalée chez des patients en réanimation. Il nécessitera des conditionnements en coffrets pré-randomisés complexes et nombreux.
- **ANDAMAN, ASTHMIRINE et CASTA-DIVA** : retards de mise en œuvre relatifs à des partenariats longs à mettre en œuvre sur des versants non exclusivement pharmaceutiques.

#### / QUALITÉ ET GESTION DES RISQUES

Dans ce domaine, fondamental, nous espérons pouvoir continuer à progresser avec quelques ambitions majeures :

- Rédaction d'un manuel qualité propre au département.
- Intégration plus systématique des méthodes d'analyse de risque a priori au pilotage.
- Poursuite du programme de qualification des prestataires et façonniers.
- Maintien à jour de l'ensemble du système documentaire.

#### PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2015

- *Immunotherapy with CpG-ODN in neoplastic meningitis: a phase I trial.*  
Ursu R., Taillibert S., Banissi C., Vicaud E., Bailon O., Le Rhun E., Guillamo J.-S., Psimaras D., Tibi A., Sacko A., Marantidou A., Belin C. And Carpentier A.F.  
Cancer Science, 106, 9, 1212-1218, 2015.
- *Acquisition et mise à disposition du florbétapir (18f) dans le cadre d'une Recherche Biomédicale à promotion institutionnelle.*  
Genevée T., Dupré C., De Beco V., Ouslimani A., Lehmann B., Tibi A.  
SNPHPU Tours septembre 2015
- *Étapes de l'instruction pharmaceutique d'une Recherche Biomédicale à promotion institutionnelle réalisée en ambulatoire.*  
Genevée T., Dupré C., Lehmann B., Tibi A.  
HOPIPHARM Reims mai 2015

#### / COMMUNICATIONS ORALES

- *Médicaments de thérapie innovante (thérapie génique, thérapie cellulaire, ingénierie tissulaire) – essais cliniques, circuit du médicament hospitalier.*  
Trouvin J.H., Lemarre F., Madelaine I., Tibi A.  
Journée FMC-APHP, 12 novembre 2015, Paris

