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

Conseil Scientifique de l'AGEPS P.10

Département Affaires Réglementaires, Pharmaceutiques et Médicales P.11

Département Innovation Pharmaceutique P.14

Département Laboratoires P.16

Département de Production Industrielle P.20

Département Qualité P.22

Département Essais Cliniques P.24

Conseil Scientifique de l'AGEPS

Le Conseil Scientifique a été institué au sein de l'AGEPS par Arrêté Directorial du 7 juillet 2011 avec des missions de consultation sur les orientations générales de la politique scientifique de l'AGEPS en matière de recherche et de développement, en particulier sur les opportunités de développement de nouveaux produits pouvant répondre aux besoins des cliniciens et entrant dans le champ de compétence de l'Établissement Pharmaceutique de l'AP-HP.

Le Conseil Scientifique s'est réuni 4 fois en 2013, le 15 avril, le 6 juin, le 20 septembre et le 5 décembre 2013. Ces réunions ont fait l'objet de comptes rendus.

Département Affaires Réglementaires, Pharmaceutiques et Médicales

Missions

Le département affaires réglementaires, pharmaceutiques et médicales participe au développement de nouveaux projets de préparation hospitalière ou d'AMM et assure la rédaction et le suivi des dossiers d'enregistrement des médicaments de l'Établissement Pharmaceutique (EP) de l'AP-HP d'une part, l'information et la pharmacovigilance sur ces médicaments d'autre part.

Organisation

Le département est composé de douze personnes : un technicien supérieur, un docteur d'université, un médecin, cinq pharmaciens (dont 3 praticiens hospitaliers), un interne en pharmacie, deux secrétaires et un cadre (partagé avec d'autres départements).

Il est organisé selon une triple logique de :

- répartition des responsabilités en fonction des compétences spécifiques de chacun ;
- coopération pour une synergie d'actions ;
- et mutualisation de certaines activités.

Le département travaille en interaction étroite avec les autres départements du pôle EP AP-HP mais aussi avec le pôle PH-HP, notamment le secrétariat scientifique de la Comedims pour recueillir des avis cliniques sur des médicaments du livret ou en développement, et le Service Approvisionnement et Distribution qui distribue les médicaments de l'EP de l'AP-HP aux établissements hospitaliers de toute la France. Le département travaille également en lien avec des structures externes : équipes médicales, notamment celles des centres de référence Maladies rares (pour le développement de médicaments orphelins ou de formes galéniques innovantes adaptées à la pédiatrie), DRCD et URC (pour la réalisation d'essais cliniques), experts toxicologues, autorités sanitaires (notamment le Ministère et l'ANSM), l'OTT&PI (office de transfert de technologie et des partenariats industriels de l'AP-HP) et partenaires industriels de l'AP-HP. Enfin, le département comporte un centre d'information sur les médicaments de l'EP de l'AP-HP pour les professionnels de santé et les malades.

Chiffres clés 2013

→ **Développement pharmaceutique :**
453 études de stabilité suivies,
4 rapports de validation

→ **Recherche clinique :**
2 études observationnelles,
1 essai prospectif en cours,
contribution à **1 recherche en réanimation**

→ **Suivi réglementaire des AMM :**
19 variations d'AMM

→ **Révision de l'étiquetage des médicaments :**
430 actes de validation

→ **Information pharmaceutique et médicale :**
407 réponses à des questions sur les médicaments EP AP-HP,
28 courriers d'information

→ **Pharmacovigilance :**
3 rapports périodiques rédigés,
43 notifications d'effets indésirables traitées.

Faits marquants 2013

→ Évolutions des spécialités de l'AP-HP

Les difficultés rencontrées en 2012 pour les spécialités de **fludrocortisone** et de **propylthiouracile** dont l'AP-HP est titulaire de l'AMM, ont été complètement résolues en 2013. Les deux spécialités pharmaceutiques, **FLUCORTAC®** et **PROPYLEX®** sont commercialisées en officines de ville par la société HAC Pharma dans le cadre d'un contrat avec l'AP-HP.

Pour prévenir les ruptures d'approvisionnement de nos médicaments sans équivalent thérapeutique, la recherche de sources alternatives de matière première s'est poursuivie. En 2013, le département, en lien avec le secteur Prospection matières 1ères, a lancé deux appels d'offres, le premier pour un accord-cadre permettant le développement de **nouvelles voies de synthèse pour des substances actives** d'origine chimique à usage pharmaceutique, le second appel d'offres pour une **nouvelle source d'approvisionnement en mexilétine.** La mexilétine est utilisée pour fabriquer un médicament destiné à traiter des maladies très rares, les **syndromes myotoniques.** Les compétences scientifiques du département et une bonne connaissance des exigences des autorités pour faire agréer une nouvelle source de substance active ont été essentielles pour ces développements.

Concernant les autres spécialités dont l'AP-HP est titulaire d'AMM, l'année 2012 a été marquée par l'arrêt de commercialisation de la **NEOSYNEPRHINE (phényléphrine) AP-HP 5 mg/ml,** solution injectable en ampoule. La décision a été prise après une réévaluation approfondie du rapport bénéfices-risques. Il est, en effet, de la responsabilité de tout établissement pharmaceutique d'assurer en permanence une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque des médicaments qu'il met à disposition pour garantir aux malades une sécurité optimale. Cette évaluation est notamment fondée sur les données de la tolérance (effets indésirables), mais aussi sur les risques de mésusage et d'erreurs médicamenteuses. Dans le cas de la NEOSYNEPRHINE (phényléphrine) AP-HP, la réévaluation, conduite par le département, a identifié deux nouveautés majeures qui ont conduit à retirer le médicament du marché :

- l'arrivée d'une nouvelle spécialité dont la présentation était plus adaptée aux pratiques médicales et infirmières, car ne nécessitant pas de dilution préalable ;
- les risques élevés de mésusage liés à la co-existence au sein des hôpitaux des ampoules de NEOSYNEPHRINE AP-HP et des nouvelles ampoules de PHENYLEPHRINE RENAUDIN.

→ Évolution du livret des préparations hospitalières

L'année 2013 a été marquée par **l'arrêt de fabrication de plusieurs préparations hospitalières.** Les causes en sont diverses. Dans certains cas, c'est la réévaluation de l'intérêt clinique et du rapport bénéfice-risque, tenant compte des autres traitements disponibles (médicamenteux ou non), qui conduit à une décision d'arrêt. Ce fut le cas pour le **sirop d'ipécacuanha :** les données les plus récentes de la littérature médicale montraient un faible niveau de preuve quant à l'utilisation de ce médicament en toxicologie d'urgence et étaient en faveur de son arrêt. Dans d'autres cas, la mise à disposition d'un médicament équivalent par l'industrie pharmaceutique conduit à cesser la commercialisation d'une préparation hospitalière, puisque, rappelons-le, les préparations hospitalières ne peuvent être fabriquées que « en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée » (article L5121-1 du code de la santé publique). Ce fut le cas en 2013 des ampoules de **néostigmine** utilisées pour la décurarisation post-opératoire.

→ Développements et projets : Médicaments orphelins et médicaments pédiatriques

Le développement et la mise à disposition de **médicaments orphelins** ou de formes galéniques innovantes adaptées à la pédiatrie constituent un axe majeur d'activité pour l'EP-HP. Afin de mieux cerner les besoins, le département a renforcé ses liens avec les centres de référence Maladies rares et participé à plusieurs réunions de travail. Il a intégré la filière « Maladies héréditaires du métabolisme », G2M, managée par le Pr Brigitte Chabrol (Marseille).

Le département assure la gestion de dix projets de développement de médicaments, médicaments orphelins et/ou **médicaments pédiatriques.** Des réunions transversales rassemblant les différents acteurs du pôle impliqués pour chaque projet sont organisées tous les 2 mois. Le département est enfin fortement impliqué dans le Groupe de Pilotage des Projets (G2P) créé en avril 2013 au sein de l'AGEPS, puisque 2 membres (sur 5 au total) en font partie, dont un assure la coordination.

Évolutions réglementaires

Dans ses missions quotidiennes, le département s'adapte aux évolutions réglementaires et est engagé dans les démarches qualité de l'établissement. À ce titre,deux points majeurs en 2013 :

- dans le domaine des **étiquetages** : la poursuite de la révision des étiquettes de toutes nos préparations hospitalières suite au décret paru fin 2012 ;
- dans le domaine de la **pharmacovigilance :** la validation du système d'information utilisé et la rédaction et mise en place de douze nouvelles procédures relatives à cette activité, primordiale pour améliorer la sécurité des malades.

L'amélioration du bon usage du médicament passe aussi par la réalisation de **tests de lisibilité de la notice** des médicaments. Ces tests visent à vérifier la lisibilité, la clarté et la facilité d'utilisation de la notice auprès de groupes cibles de patients. À l'issue des tests, des modifications de plusieurs notices ont été proposées et soumises pour approbation à l'ANSM, qui a approuvé les modifications proposées par notre établissement.

Publications de l'année

→ Communication

- Husson M.C, Berleur MP., Boudinar M.
  Préparations hospitalières : Comment mieux informer les professionnels de santé et les malades ?
  Congrès RARE, Montpellier, Novembre 2013.

Formation et enseignement

Les pharmaciens du département sont très impliqués dans la formation dans le domaine du développement et de l'enregistrement des médicaments.

À l'AGEPS, cela se traduit par :

- l'accueil d'un interne de la filière industrie tout au long de l'année ;
- l'encadrement de deux thèses d'exercice et de la rédaction d'un article concernant l'évaluation bénéfice – risque et les développements possibles d'un médicament adapté spécifiquement à une pathologie pédiatrique.

À la Faculté de Pharmacie Paris V ou dans d'autres structures d'enseignement, cet engagement se traduit par :

- l'encadrement d'étudiants (105 en 2013-2014) en pharmacie, 5ème année Industrie : « Études de cas, de la conception au développement d'un nouveau médicament jusqu'à l'AMM » ;
- des cours sur la validation des méthodes d'analyses à des étudiants de Master 1 et 2 « Sciences de la vie et de la santé, mention Sciences du médicament, spécialité Recherche en chimie dirigée vers les sciences du vivant ».

Département Innovation Pharmaceutique

(Unité de Mise au Point Galénique)

Missions

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

- l'optimisation des formules/procédés de fabrication existants pour les préparations hospitalières et médicaments sous AMM de l'EP AP-HP (fabriqués au niveau du Département de Production Industrielle ou en sous-traitance) en vue de sécuriser et d'optimiser l'outil de production ;
- l'innovation orientée vers la réponse aux besoins et contraintes spécifiques des populations pédiatrique et gériatrique principalement, avec pour objectif à échéance d'abonder le catalogue des références médicamenteuses de l'AGEPS avec des présentations galéniques (unités thérapeutiques) adaptées aux besoins pour une meilleure adaptation posologique et facilité de prise. Afin de rationaliser les efforts humains et financiers, ces innovations tendent à être regroupées autour de deux plateformes galéniques (les solutions gélifiantes « Sol/Gel » et les formes sèches : microgranules, microcomprimés, gélules et sachets) capables d'apporter ces optimisations et de les appliquer à différents principes actifs.

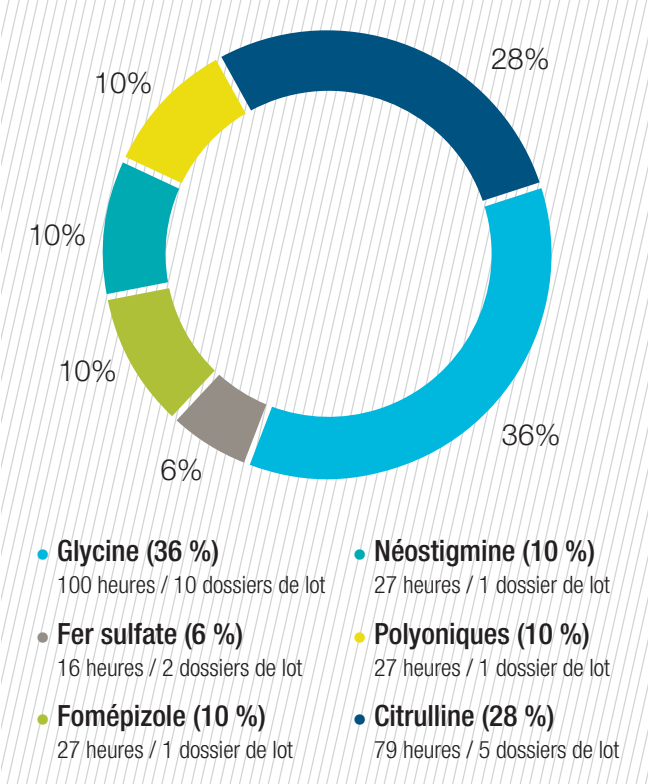
Activités en 2013 et indicateurs

Optimisation des formules/procédés : Fomépizole, Néostigmine, Fer, Glycine, Citrulline et Polyoniques (B46, B55 et B66).

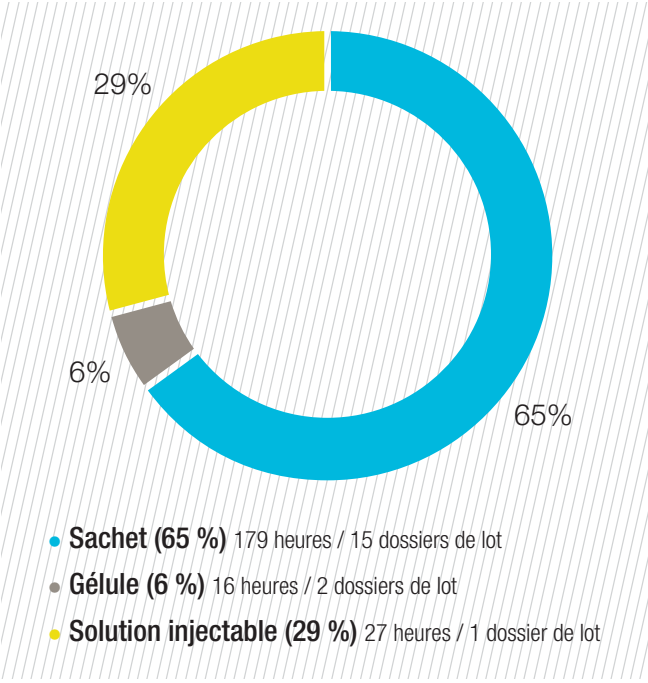
→ Ressources humaines

L'Unité est composée d'un 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.

Optimisation : répartition de l'activité par projet
(en % du volume horaire pour l'activité optimisation)



Optimisation : répartition de l'activité par forme galénique
(en % de volume horaire des ETPs pour l'activité « optimisation » voir point 2)



Partenariats

Des collaborations ont été poursuivies ou mises en place en 2013 :

- avec des hôpitaux : Necker, Robert Debré, hôpital ophtalmologique des Quinze-Vingts ;
- des universités : Paris Descartes, Jussieu, CNAM, Bordeaux ;
- des industriels : Unither, SPS, SOTAX.

Distinctions

→ Communication / Publication

Le poster « Rédaction d'un livret d'accueil destiné aux nouveaux arrivants dans l'unité de mise au point galénique » réalisé par les préparateurs en pharmacie hospitalière du service a été primé lors des Journées Nationales de Formation des PPH.

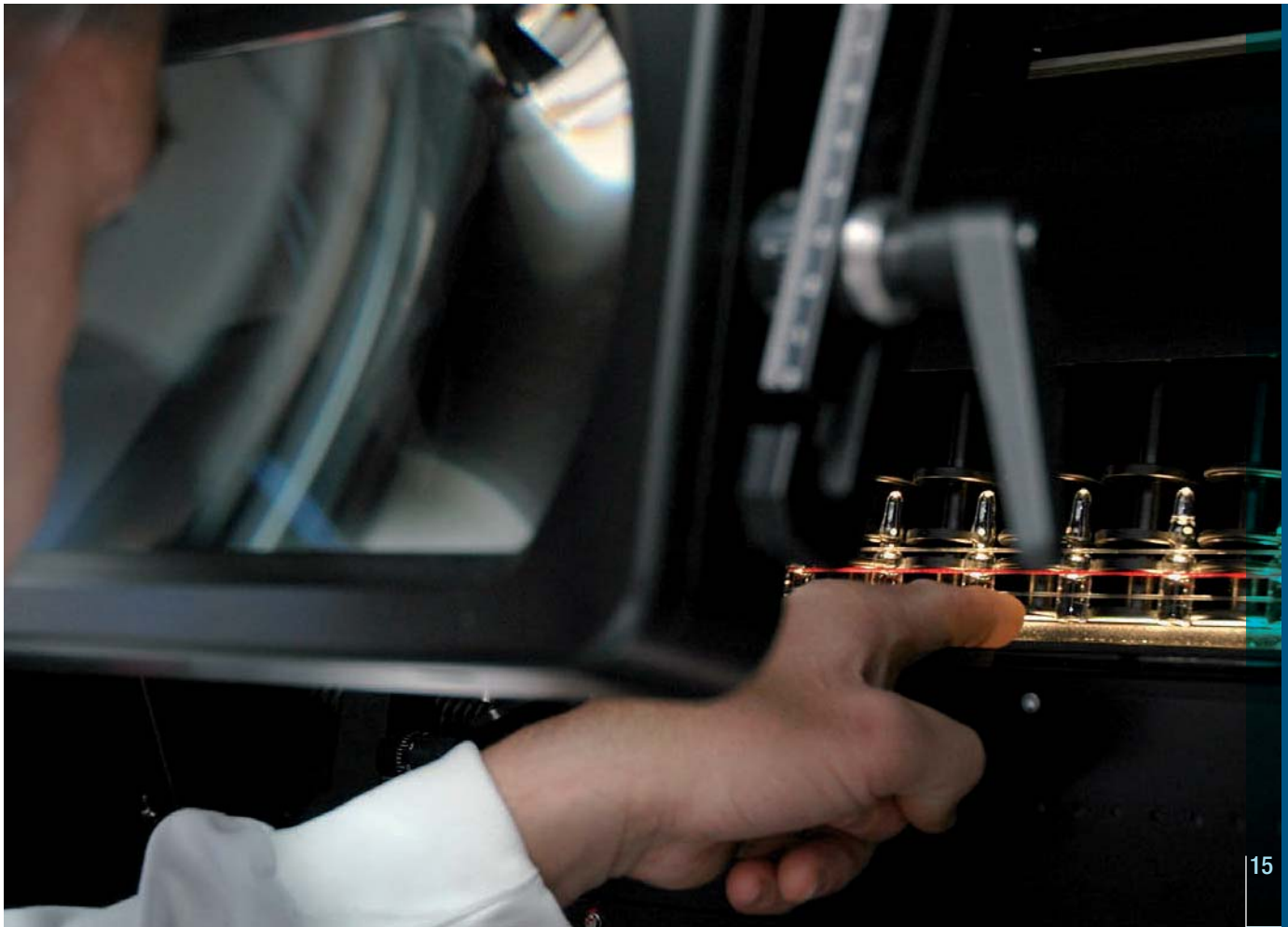
Encadrement technique et formation de stagiaires

- Encadrement technique au sein de l'unité (accueil de stagiaires ou doctorants) : 1 apprenti Brevet Professionnel de Préparateur en Pharmacie, 2 élèves Préparateur en Pharmacie Hospitalière, 1 étudiant en stage de Master 2, 3 étudiants en stage de Master 1, 7 externes pharmacie, 3 internes (3 semestres d'internat validés), 1 doctorant en thèse d'université (École du médicament).

  11 rapports de stages ont été rédigés, soutenus et validés.
- Accueil d'étudiants (licence professionnelle et élèves ingénieurs), en partenariat avec le CNAM, pour des journées techniques de formation sur des machines de galénique.
- Intervention dans des enseignements universitaires : Master 2 professionnel Médicaments, licence professionnelle, DPPH (Diplôme de Préparateur en Pharmacie Hospitalière).

Amélioration de la qualité

Rédaction d'un livret d'accueil à destination des nouveaux arrivants dans le service de Mise au Point Galénique (Code de conduite et sécurité au travail, engagement de confidentialité, préparation de rapport par tâche accomplie et comptabilité du temps de travail investi par projet).



Département Laboratoires

Missions

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

- 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.
- Transférer le savoir-faire technologique universitaire aux pratiques industrielles notamment dans le domaine de la caractérisation des substances actives.

Analyses chimiques et physico-chimiques

- Dosage et analyses chimiques : HPLC, GC, UV/Vis, IR, spectrométrie de masse, SAA/SEA, ICP-AES, volumétrie potentiométrique, etc.
- Identification des principes actifs et des impuretés.
- Déterminations physiques et physico-chimiques : pH, viscosité température de fusion, osmolalité et osmolarité, 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.

Analyses physiques et études thermodynamiques des substances actives à l'état solide

- Mesure granulométrique par granulométrie laser.
- Établissement de diagramme de solubilité des molécules.
- Études des équilibres solide/liquide et solide/vapeur.
- Mesure des isothermes de sorption et désorption.
- Étude du polymorphisme cristallin des MPUP.

Contrôles particuliers

- Contrôle pharmaco technique : désintégration, dissolution, dureté.
- Prélèvement et analyse d'eau de qualité pharmaceutique, carbone organique total, conductivité.
- Contrôle de l'environnement et du nettoyage.
- Validation et suive de la qualité du nettoyage des locaux et équipement de fabrication pour l'évaluation du risque et du niveau des contaminations croisées.
- Comptages macro et micro particulaires.
- Évaluation des dispositifs médicaux et des produits diététiques dans le cadre des appels d'offres.

Études de stabilité

- Études de stabilité : étude dans les conditions de stress, dans des conditions accélérées et à long terme.
- Définition de la stabilité intrinsèque de la substance active.
- Établissement d'une cinétique d'apparition des produits de dégradation.
- Identification des produits de dégradation.
- Étude de la stabilité des hydrates et des polymorphes.
- Détermination de certaines incompatibilités (substance active/excipients, contenu/contenant).
- Détermination de la durée de validité et des conditions de stockage.

Analyses microbiologiques

- Dénombrement des germes et moisissures et levures.
- Essai de stérilité en isolateurs.
- Identification des contaminants microbiens.
- Essai d'efficacité de la conservation des agents anti-microbiens.
- Dosage des antibiotiques.
- Essai des endotoxines bactériennes par colorimétrie cinétique.
- Efficacité des désinfectants.
- Validation microbiologique de nettoyage.
- Surveillance de l'environnement.

Prospection de matières premières : en lien avec le secteur approvisionnement

- Évaluation de nouveaux fournisseurs/producteurs de matières premières.
- Réalisation d'audits de fournisseurs de matières premières.
- Participation aux dossiers pharmaceutiques d'agrément en vue de leur utilisation dans les préparations hospitalières et spécialités produits par l'EP-HP.
- Participation à la recherche et développement visant à caractériser de nouvelles substances actives.

Bilan d'activités 2013

→ Contrôle qualité

Comptabilité en nombre de lots ou de dossiers traités

	Nombre de lots ou dossiers reçus en 2013	Nombre de lots ou dossiers traités en 2013	Réalisation (%)
Matières premières	145	99	68
Articles de conditionnement	68	50	74
Produits finis	138	97	70
Études de stabilité	262	167	96
Eaux pharmaceutiques	1 176	1176	100
Environnement de fabrication	44	35	80
Essais cliniques	7	4	57
Prospection des MP	7	6	85
Dispositifs médicaux	2 campagnes d'appels d'offres	2 campagnes d'appels d'offres	100

→ Assurance qualité

Nature des activités	Nombre de dossiers
Qualification et mise en place de nouvelles substances chimiques de référence (SCR)	11
Validation de méthodes analytiques	44
Création ou mise à jour des monographies de contrôle	82
Création ou mise à jour de fiches d'échantillonnage pour le contrôle qualité	67
Traitement et gestion des hors spécifications	24
Auto-évaluations et audit internes	7
Analyse complète des dossiers de lot avant libération	122

→ Libération/refus des produits contrôlés

Nature des activités	Nombre de dossiers
Matières premières et articles de conditionnement	149
Produits finis	80
Formatage pour essais cliniques	224

→ Formations et enseignements

Activités	Établissement de formation	Type de formation ou nature des interventions	Quantification
Enseignements universitaires	Faculté Paris Descartes (V.PLANAS)	- Cours magistraux et ED	24h
	Unités d'enseignement Paris V et Paris XI (D. PRADEAU)	- Participation à l'UE Analyse du Médicament	30h
	DES Internat (D. PRADEAU)	- Participation à l'UE Pharmacie Clinique	30h
	Diplômes d'université Paris V	- Co-responsable du DU de pharmacies hospitalières (Conférences H. MOISSAN)	30h
Autres enseignements	ASPEC, ENCPB, centre de formation des préparateurs en pharmacie hospitalière (V. PLANAS - M. BERNARD)	- Cours magistraux	15h
	IFTLM (T. HENRIET)		12h
Accueil et formation de stagiaires	Collège	- Stage	2 étudiants
	ENCPB	- BTS	2 étudiants
	EBI Cergy-Pontoise	- Ingénieur	2 étudiants
	Tunis	- Doctorat	1 étudiant
	Université Paris Descartes	- Master 1	2 étudiants
	ESTBA	- BTS	1 étudiant
	IFTLM	- 2ème et 3ème année	2 étudiants
	ESCOM	- Ingénieur 1ère année	1 étudiant
	Agro Paris tech	- Master 2	1 étudiant
	Paris Descartes/Pitié salpêtrière	- 5AHU	1 étudiant
Accueil et encadrement scientifique	Internes/Externes		3
	Opérateurs de production/laboratoire		2 sessions de 2h
Participation à des activités savantes	A3P, ASPEC, SFSTP (V. PLANAS)	- Participation à des groupes de travail sur la veille de l'antibiorésistance et l'utilisation des conservateurs (V.PLANAS)	50h
	Académie Nationale de Pharmacie (V. PLANAS, D. PRADEAU)	- Président de la 1ère section (D. PRADEAU)	80h

→ Travaux scientifiques

Publications françaises et internationales et communications en congrès

- E. Caudron, S. Baghriche, P. Prognon, D. Pradeau
  Simultaneous Quantification of Gentamicin and Colistin Sulfate in Pharmaceuticals using Ion-Pairing and Polarity Gradient Chromatography with Low-UV Detection
  Chromatographia, Published online, 08 May 2013

Communication orale

- S. Lebret, N. Gibelin, K. Ludger- Latil, B. Ramond , H. Rigal, **V. Planas**
  Le contrôle de l'environnement et des utilités : comment déterminer les limites d'alerte et d'action et exploiter les résultats
  Session d'études SFSTP, avril 2013

Communications affichées

- C. Nino, E. Belissa, T. Henriet, M. Bernard, E.Surget, F. Guyon, **V. Planas**
  Études des interactions potentielles entre Ticarcilline et Vancomycine en solution
  B. Do, S.N.P.H.P.U., Marseille, septembre 2013
- E. Belissa, C. Nino, M. Bernard, T. Henriet, G. Boccadifuoco, **V. Planas,** F. Guyon, B. Do
  Étude de compatibilité en solution entre Vancomycine et un aminoside : cas des mélanges Vancomycine/ Gentamicine et Vancomycine/ Amikacine.
  S.N.P.H.P.U., Marseille, septembre 2013

Département de Production Industrielle

L'année 2013 présente une relative stabilité en nombre d'unités produites sur l'ensemble des secteurs de la production interne et de l'Unité de sous-traitance.

Cette apparente stabilité masque les difficultés techniques rencontrées depuis 2011 dans le secteur FLS au niveau de l'ouverture et du scellage des ampoules de verre, difficultés génératrices de particules et de taux de rejets d'ampoules importants sur les gros volumes (10mL et 20mL) qui se sont traduites par une quasi-stagnation des volumes produits.

Le travail de fond entrepris avec le fabricant de la remplisseuse fin 2012 a porté ses fruits et a permis en avril 2013 de résoudre de manière définitive le problème de scellage, lié au caractère moussant d'un produit sous AMM.

Des pistes d'amélioration au niveau de la qualité des ampoules, approvisionnées par le verrier, sont engagées en parallèle, pour améliorer l'ouverture des ampoules et réduire le taux d'ampoules « particulaires ».
En revanche, le travail d'optimisation de la méthodologie de l'inspection visuelle par « mirage » des ampoules permet de s'assurer la qualité des produits mis sur le marché.

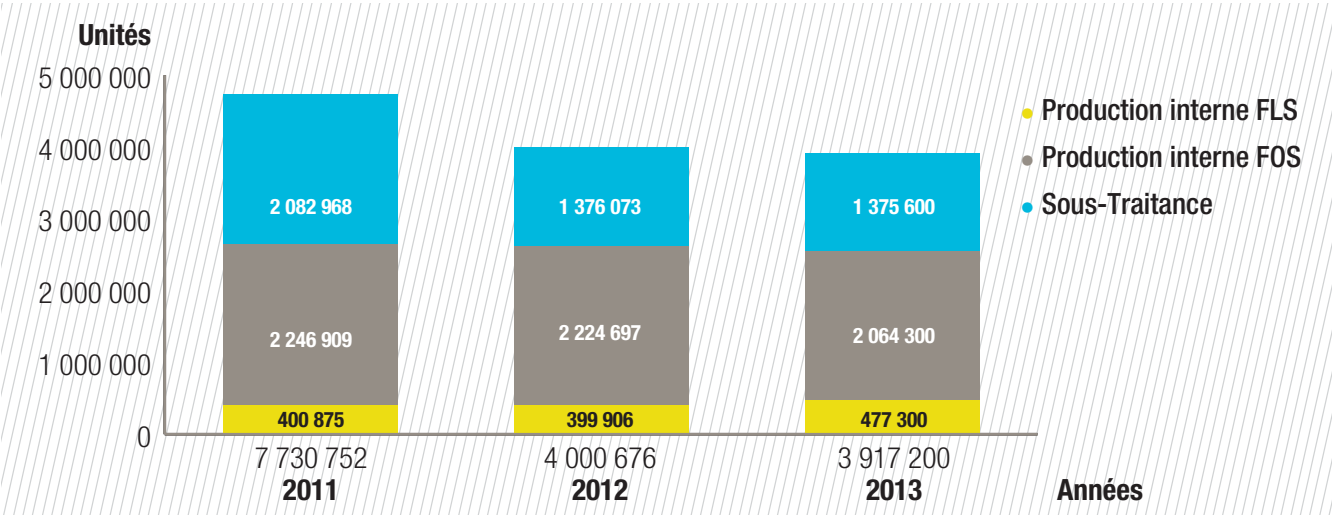
La production du secteur FOS avec un peu plus de 2 millions d'unités est en diminution de près de 10 % par rapport à l'exercice précédent, malgré une absence totale de rupture.

L'effort apporté en interne à la démarche de validation concomitante des secteurs FOS et FLS (validation de procédé, inspection visuelle, validation de nettoyage) s'est poursuivi au cours de l'exercice 2013, sans pour autant être encore finalisé.

Le volume des productions réalisées par l'Unité sous-traitance est stable avec 1,37 million d'unités.
Dans le secteur, 2013 a été marquée par le renouvellement d'un tiers des marchés, la poursuite des validations des procédés et de la revue qualité produits et un très gros travail de révision des étiquetages des préparations hospitalières.

Enfin, 2013 a enregistré 4 abandons de références FLS et sous-traitance dont l'impact ne se mesurera que sur 2014.

Nombre d'unités produites par le DPI



Le projet de déploiement du logiciel de GPAO X3 a été suspendu en fin de premier trimestre 2013 pour des problèmes conjoncturels.

Plusieurs inspections ANSM ont été menées, l'une en avril se traduisant par une mise en demeure en mai 2013 sur le secteur FLS, puis en septembre sur Paris et en octobre sur Nanterre se traduisant à nouveau par des écarts dont certains qualifiés de majeurs.

Malgré ce contexte difficile, l'objectif d'un faible taux de rupture a néanmoins été globalement atteint pour les 70 références que compte le catalogue des produits, puisque 2013 enregistre sur l'ensemble de l'année le plus faible taux de rupture, depuis la création de cet indicateur.

Les difficultés évoquées ci-dessus, auxquelles se sont ajoutés des abandons de production actés en 2012/2013 (Néosynéphrine, Pilocarpine, Perchlorate de potasium en gélules, Néostygmine), se sont logiquement traduites par un chiffre d'affaires en réduction significative par rapport aux deux exercices précédents, qui s'inscrit en deçà de l'objectif 2013.

EAU PPI
EAU DE REFROIDISSEMENT
RETOUR

Département Qualité

Missions

Dans l'intérêt de la santé publique :

- 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.

Amélioration de la qualité

Le Département Qualité est scindé en trois domaines d'activités avec un correspondant pour la majorité des projets :

- **AQ-Opérationnelle et qualifications / validations :** productions internes et externes, laboratoires, essais cliniques, utilités, suivi des matériels à risque et systèmes d'information associés.
- **AQ-Système :** documentation, indicateurs qualité, demandes de modification, revues qualités produits et systèmes d'information associés.
- **AQ-Évaluation :** formations, inspections, audits internes, audits externes, autoévaluations et libération, gestion des fournisseurs et des sous-traitants.

→ AQ - Opérationnelle et qualifications / validations

- **Ateliers Production :**

  Poursuite des qualifications et maintien en l'état validé, des utilités, et des matériels à risque.

  Soit 85 % de réalisation pour les FOS et 89 % de réalisation pour les FLS. Pas d'erreur pour 2013, mais erreur de transcription pour 2012 : les bons chiffres étaient 85 et 87 %

  Poursuite des validations des procédés de nettoyage et de fabrication pour les formes orales solides et les formes liquides stériles.

- **Utilités :**

  Interventions curatives sur la centrale de traitement d'eau et poursuite de sa qualification.

- **Suivi des matériels à risque (actions interpôles) :**
  - Vérification des matériels à risque de l'AGEPS :
  - 287 interventions en 2013 suivies par le Département Qualité et validation de 943 certificats et/ou rapports (soit 21 interventions en plus comparativement à 2012 et un nombre approximativement équivalent de certificats).
  - Poursuite des internalisations d'activités dont la rédaction des cahiers des charges (en 2013, 30 % des interventions sont effectuées en interne).

- **Systèmes d'information :**

  Poursuite de la qualification du logiciel de la centrale de pesée et des magasins (XFP) avec mise en exploitation fin 2012 et de la participation à la qualification et au paramétrage de la GPAO (gestion de production).

→ AQ – Système

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

  Poursuite de la validation de la GED (Gestion Electronique de la Documentation Qualité) et extension de la GED à l'ensemble de l'AGEPS.

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

  Renouvellement de 14 % des documents correspondant à 192 documents qualité soit une progression de 50 % de renouvellement par rapport à 2012.

Validation et approbation de 33 % de procédures et 39 % de documents techniques correspondant à 1022 documents soit une augmentation de 50 % par rapport à l'année dernière.

- **Demandes de Modifications :**

  Au sein de l'EP AP-HP, évaluation des impacts de chaque modification avant acceptation ou refus de mise en place :

  – sur 2013, 107 dossiers évalués au regard des risques

  – sur les 1108 dossiers ouverts depuis 2003, 64 % sont clôturés.

- **Revue Qualité Produit :**

  Gestion de la Revue Qualité Produit en collaboration avec le Département Affaires Réglementaires avec priorisation sur les dossiers d'AMM, évaluation transversale de la qualité inter lots de ces médicaments.

- **Actions de formation (46 actions) :**

  – Participation au plan de formation de l'AGEPS,

  – Animation des formations internes aux outils « qualité ».

- **Réunions qualité :**

  Réunions transversales sur les projets prioritaires.

  Soit 353 réunions en 2013 (maintien de l'activité)

- **Autres actions :**

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

→ AQ – Évaluation

- **Actions d'évaluations qualité :**

  9 évaluations en 2013 :

  – 6 audits internes

  – 3 inspections ANSM

- **Autres actions :**

  – Sous la responsabilité du Pharmacien Responsable de l'EP AP-HP, la cellule libération a statué sur le devenir des 130 lots de produits finis. Le département qualité a libéré 56 % des lots destinés aux essais cliniques ou à la dispensation.

  – Cours dans le cadre des facultés de pharmacie ou de l'AP-HP : qualité

  – Coordination du module « qualité » dans le cadre de la formation des préparateurs en pharmacie de l'AP-HP

  – Encadrement de stagiaires : externes 5 AHU et ingénieurs/apprentis

Département Essais Cliniques

Missions

Au sein de l'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé (AGEPS), et plus spécifiquement rattachée à 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.

Présentation

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.

→ Secteur « instruction et suivi » des projets de recherche

- **Intervention en amont de la promotion AP-HP :**

  Ce secteur est fortement impacté par l'évolution de l'organisation des appels à projet nationaux et interrégionaux. En effet, dès le stade de la rédaction des lettres d'intention, puis sur tous les projets pré-sélectionnés, les 12 URC sollicitent une évaluation de la faisabilité et des coûts prévisionnels pharmaceutiques. Cette activité mobilise l'ensemble du secteur sur plusieurs semaines.

  Selon une logique similaire, le DEC contribue, sur demande du DRCD, à l'évaluation de recevabilité de tout projet produit de santé et soumis à promotion « hors appel d'offre ».

- **Prise en charge des projets promus par l'AP-HP :**

  Pour chacun des projets soumis par le DRCD, un pharmacien référent est désigné qui met en œuvre, avec l'appui d'un chef de projet ou d'un ARC sénior, les étapes suivantes :

  – analyse pharmaceutique du protocole : étude de la 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 PUI des centres investigateurs.

  L'instruction de chaque projet intègre une anticipation sur le choix d'une logistique externalisée (sous-traitance) par rapport à une prise en charge en interne. Le suivi en termes de production / contrôle qualité / approvisionnements 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 clé permettant de garantir la pérennité des approvisionnements tout au long des essais.

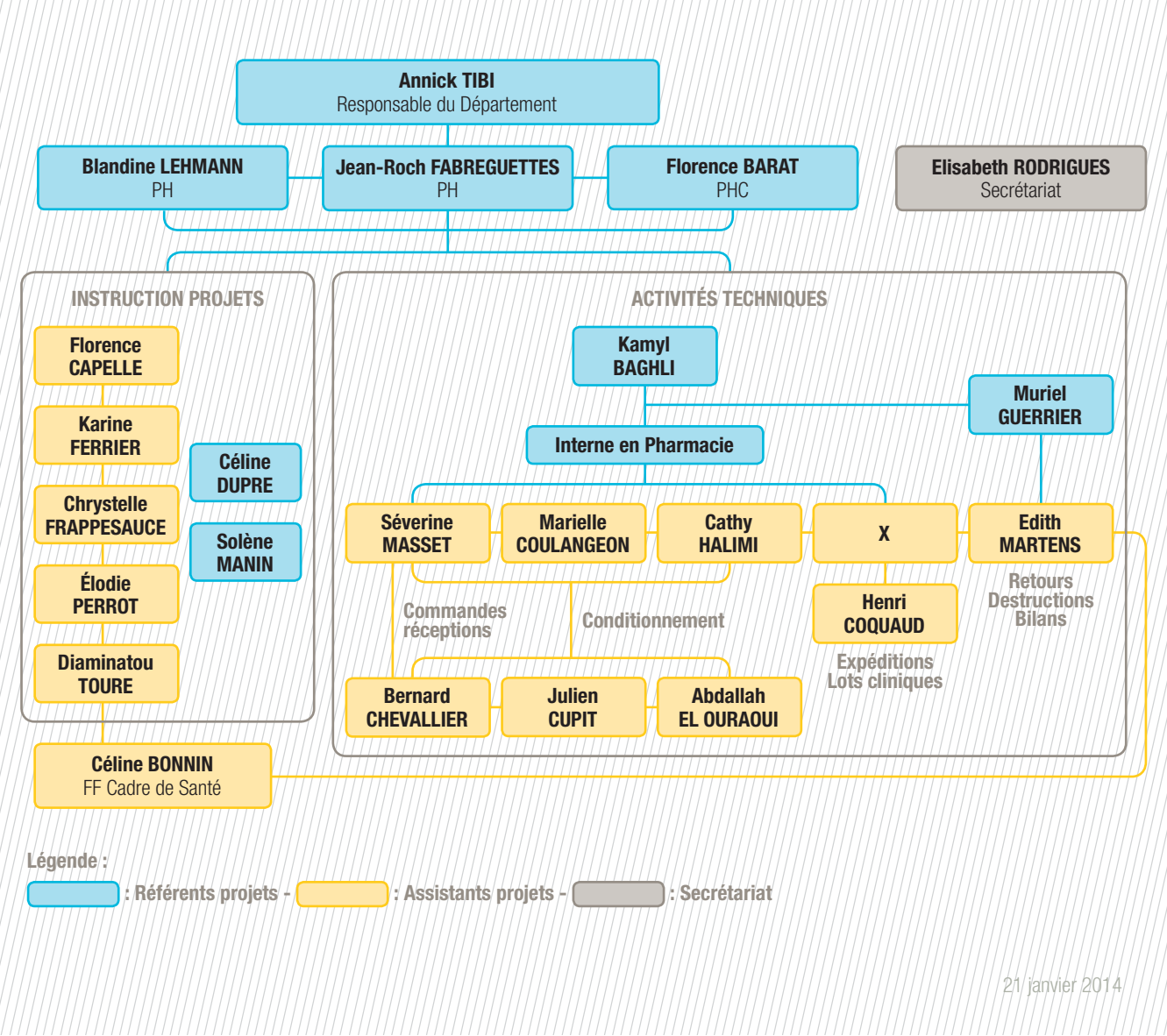
→ Secteur « gestion des lots cliniques »

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 :

- réceptions / conditionnement +/- mise en insu, étiquetage des unités thérapeutiques destinées aux patients ; 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 de projets pris en charge alerte sur les limites atteintes structurellement pour certaines activités techniques, en particulier au regard des contraintes imposées par le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Organigramme du Département Essais Cliniques



Le mot de la responsable du DEC

Le DEC, du fait de sa mission transversale, n'a aucune maîtrise de la nature ni du volume de son activité et doit adapter ses objectifs prioritaires à la stratégie globale déclinée par l'institution en matière de recherche clinique. Les enjeux des recherches mais aussi leurs modalités de financement nous imposent une réactivité et une adaptabilité maximale, alors même que l'activité est en progression constante et que les référentiels opposables sont de plus en plus rigides et contraignants.

Face à cette situation, les axes de progrès suivants nous paraissent essentiels à encourager :

- sensibilisation des porteurs de projet à la nécessité d'une anticipation accrue : la préparation des appels à projets ne devrait pas relever de l'urgence,
- fluidification des liens contractuels avec les industriels du médicament et du dispositif médical, intégrant la déclinaison des responsabilités pharmaceutiques : les premiers contrats types sont signés avec de grands laboratoires pharmaceutiques, cette démarche doit être renforcée,
- souplesse dans la formalisation des procédures d'achat et la contractualisation des prestations de service,
- travaux autour de la Qualité et la gestion des risques associés à nos processus, avec une vigilance particulière sur les procédures d'interface fonctionnelle entre le DRCD, les 12 URC et le DEC.

Sur le plan des ouvertures, nous considérons comme prioritaire :

- D'aider au renforcement de la présence de l'AP-HP dans les projets de dimension internationale. À travers notre contribution à la plateforme PARTNERS, labélisée par E-CRIN en 2013, nous espérons gagner en fluidité et en expérience.
- De maintenir et renforcer nos liens avec les pharmaciens de PUI en charge des essais cliniques. À ce titre nous participons aux travaux du groupe existant à l'AP-HP et avons, en 2013, intégré celui de la conférence des pharmaciens de CHU.
- D'accompagner l'institution dans l'évolution réglementaire en cours sur les médicaments de thérapie innovante. Un groupe de travail DRCD - DEC a été initié pour formaliser les contrats types devant être établis avec les structures de production de ces nouveaux « médicaments ».

Je souhaite rappeler le caractère prégnant des décisions d'arrêt d'essais : le fonctionnement du DEC, en 2013 encore, a été impacté par la poursuite de certaines recherches, très au-delà de leur délai prévisionnel de réalisation, avec des conséquences majeures en termes techniques et financiers.

Chiffres clés 2013

Les tendances pour 2013 peuvent être résumées de la façon suivante :

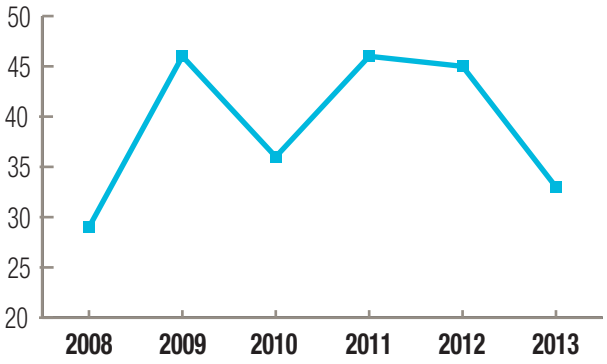
- moins de nouveaux projets débutés que les 2 années précédentes, témoignant d'une certaine saturation du système global,
- croissance persistante du nombre d'essais en cours de réalisation,
- une activité technique toujours en progression.

29 nouveaux projets de recherche ont été reçus du DRCD et 33 nouveaux essais cliniques impliquant le DEC ont débuté.

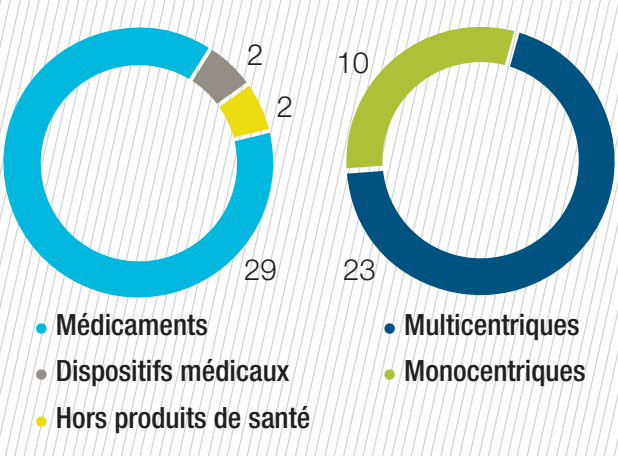
Évolution du nombre d'essais débutés au cours des années 2008 à 2013

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Essais débutés au cours de l'année	29	46	36	46	45	33

Essais débutés au cours de l'année

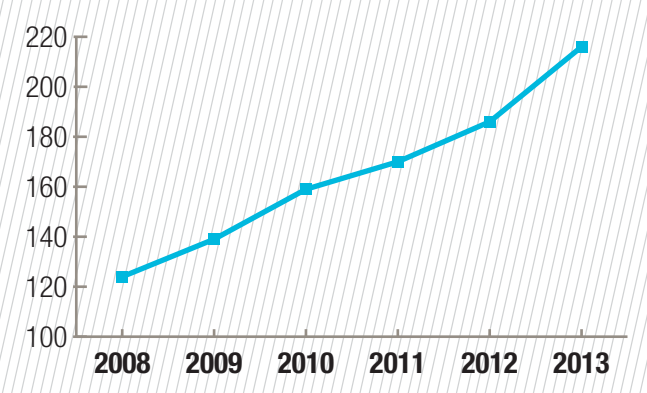


Caractérisation des essais débutés en 2013 : ils restent essentiellement des essais multicentriques portant sur des médicaments.



Fin 2013, 216 essais sont en cours de réalisation soit une augmentation de 16 % par rapport à l'année précédente.

Graphique 1 : **Évolution du nombre de projets en cours de réalisation (2008 - 2013)**

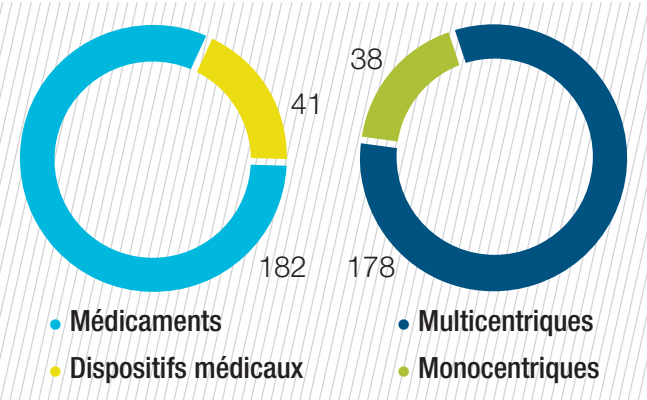


En termes de contractualisation, ces projets ont fait l'objet, pour l'organisation des approvisionnements, de :

- **21** nouveaux contrats de dons (médicaments ou DMS) et/ou de prêts (équipements) ;
- **11** marchés publics d'achat spécifiques (ou avenants) ;
- **4** marchés de sous-traitance (ou avenants).

Parallèlement, **40** circuits des produits de santé (auxquels s'ajoutent des documents de bon usage) ont été conçus et validés au cours de l'année.

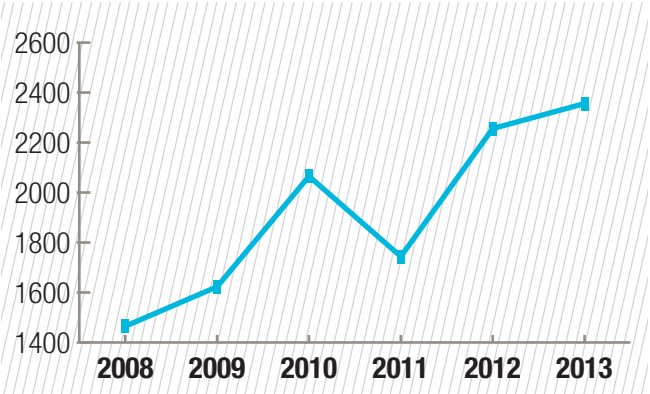
Caractérisation des essais en cours de réalisation fin 2013 :



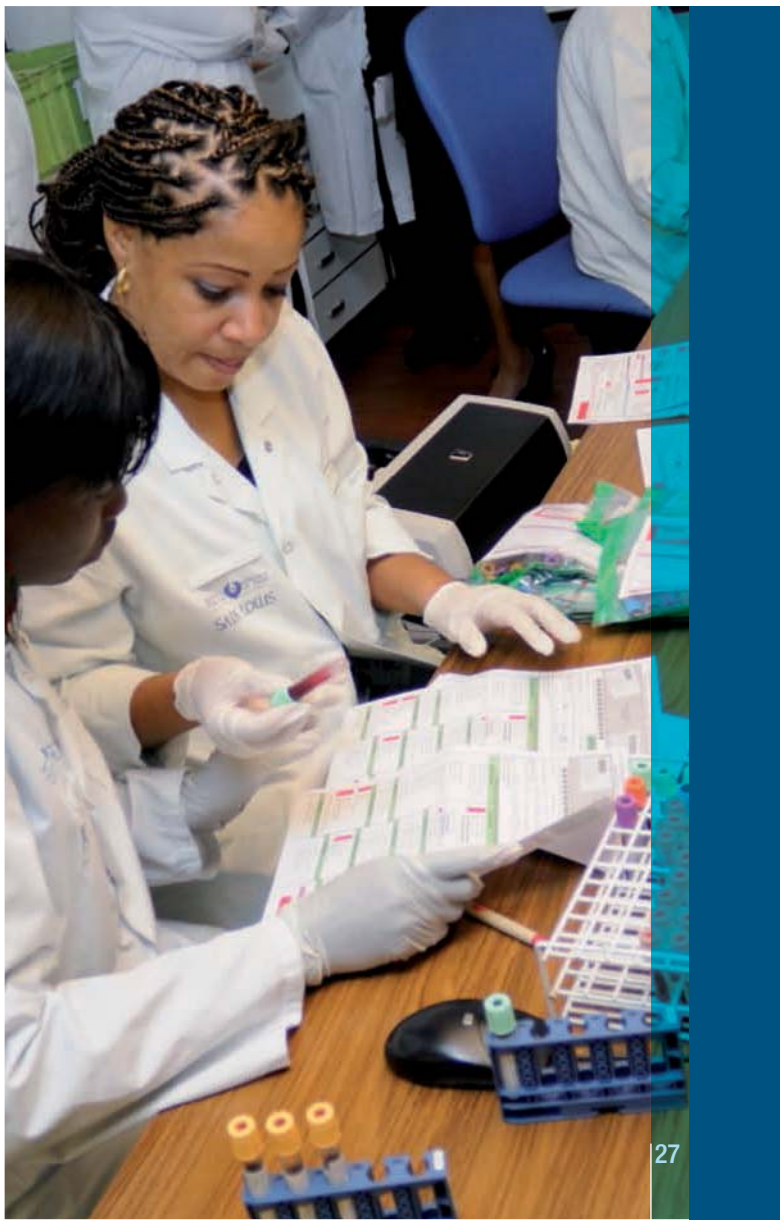
La prise en charge technique en interne au DEC des essais en cours de réalisation a généré un nouvel accroissement d'activité par rapport aux années antérieures :

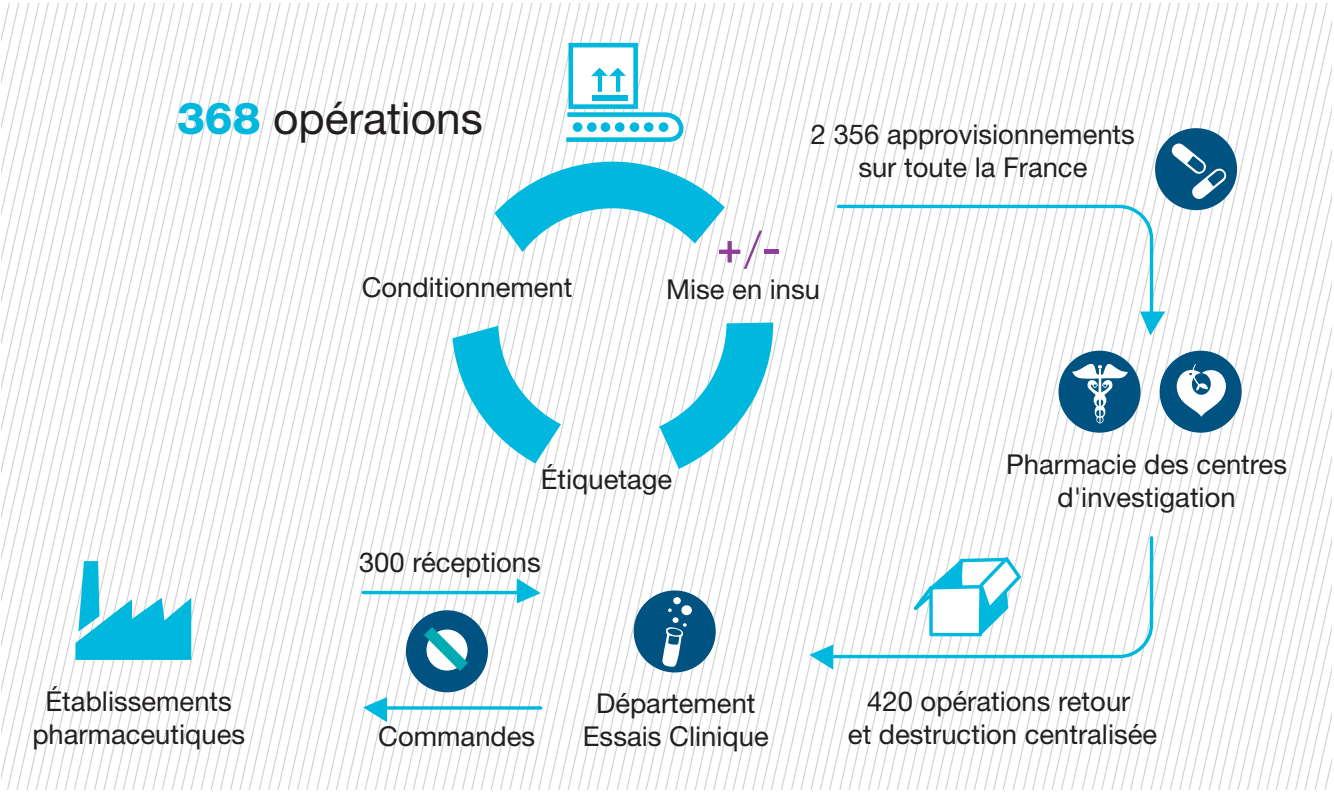
- 300 opérations de commandes/réception ;
- 368 opérations de conditionnement / étiquetage des produits expérimentaux (mise en aveugle, coffrets patients adaptés...)
- 2356 opérations d'approvisionnement des centres d'investigation sur le territoire national ;
- 420 opérations de récupération des produits non utilisés en fin d'étude et destruction centralisée.

Graphique 2 : **Évolution du nombre d'expéditions (2008 - 2013)**



	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Expéditions	1465	1623	2065	1744	2256	2356
Essais en cours de réalisation	124	136	159	169	186	216





Recherches phares en 2013

De façon très positive, l'année 2013 a été celle de la fin des inclusions dans quelques essais particulièrement lourds et complexes à accompagner au plan pharmaceutique **(MAINRITSAN 2, BACLOVILLE, PREMILOC, EPO-ACR02, MARFAN SARTAN…).**

ASTER (PHRCI 2012), essai visant à évaluer en double aveugle contre placebo l'intérêt du losartan dans un cadre clinique original. Cette recherche a bénéficié d'une « mutualisation » des étapes de production et contrôle qualité avec une recherche déjà en cours, permettant son lancement dans des délais exceptionnellement brefs.

L'essai **GUERANDE,** par son organisation sur 2 saisons d'épidémie de bronchiolite, son importance en termes de nombre de patient inclus et sa lourdeur sur les plans technique et logistique a nécessité un investissement pharmaceutique important.

Il faut noter un accroissement sensible des recherches en médecine nucléaire portant sur des médicaments radiopharmaceutiques pour examen par TEP **(CV-METANEC, RUBIS, MLAPOCHI, AVILL...).**

Certains projets, débutés en 2013, ont représenté des challenges particuliers du fait de la criticité du produit (produits innovants ou dont l'obtention / qualification est complexe, de la méthodologie envisagée (plusieurs produits en double aveugle, traitements prolongés) et/ou du contexte clinique de réalisation (international, urgence, réseaux de ville).

- **NEUREPO**, essai visant à évaluer, en double insu contre placebo, l'effet neuroprotecteur de l'érythropoïétine, dans l'hypoxie néo-natale (services de réanimation, produit sensible, conditionnement « à façon » de coffrets pré randomisés et de coffrets dispositifs médicaux).
- **LORACLOFT,** essai dont l'enjeu est d'optimiser la prise en charge pré-hospitalière des patients en état de mal épileptique (coffrets randomisés selon 3 bras de traitement : clonazepam + fosphenytoine/ clonazepam + placebo fosphenytoine/lorazepam + coffrets dispositifs médicaux spécifiques), 39 centres d'urgence
- Mais aussi **DXA** (en double aveugle, sur un médicament expérimental classé stupéfiant et importé), **EPO-TBI, LICORN...**

Depuis plus d'un an, le département accompagne l'équipe du Pr. D. Klatzmann dans son travail de recherche sur l'utilisation **IL-2 à faible dose dans le traitement de pathologies auto-immunes.** Cet effort s'est renforcé en 2013 avec la préparation d'un essai européen retenu dans le cadre du FP7, d'un essai PHRC 2012 et de 2 autres projets promus par l'AP-HP hors appel d'offre. Ce travail est réalisé en collaboration avec la société ILTOO et sur la base d'un brevet dont l'AP-HP est co-détenteur. L'essai européen devrait nécessiter la fabrication spécifique d'une nouvelle forme d'IL-2 injectable. Des contacts avec les différentes autorités compétentes concernées par l'essai sont en cours pour évaluer la recevabilité de la solution technique identifiée.

Il nous faut aussi rappeler que les recherches débutées depuis plusieurs années mais présentant des difficultés d'inclusion **(PENTOCLO, VRAIE, APROCCHS, NEBIDYS, ANASILPRA, BEZURSO, MUCOCRAV…)** ont un impact lourd sur l'activité pharmaceutique et technique. En effet, toute prolongation significative des durées d'étude impose de revoir non seulement les processus d'approvisionnement (avenants aux contrats / marchés en cours, dans des conditions de négociation difficile) mais aussi de reproduire toutes les opérations de fabrication et mise en forme pour assurer les échanges de stocks sur site en évitant tout risque de rupture de traitement de patients et d'interruption officielle des inclusions dans les recherches présentées.

Les réflexions sur les **Médicaments de thérapies innovantes** ont été denses. Au niveau des recherches promues par l'AP-HP, l'essai **ESCORT** a été débuté en 2013. Il constitue le premier essai clinique en France utilisant des cellules souches embryonnaires. Le DEC a contribué à ce démarrage par un soutien actif à la constitution des dossiers techniques réglementaires.

Autres faits marquants en 2013

Sur le versant Qualité et gestion des risques : la déclinaison des objectifs qualités 2013 du DEC a conduit à la mise en œuvre d'un certain nombre de mesures :

- Renforcement des actions de formation aux BPF du personnel technique :
  - par un organisme extérieur (QUALIBAB)
  - par la chef de département (3 ateliers thématiques sur les notions d'analyse de risques par processus, de contamination croisée, de REX)
- Réalisation d'une **autoévaluation de l'activité technique**
- Création ou mises à jour de :
  - 6 procédures, 16 documents techniques,
  - 23 fiches emplois
- Médicaments relevant de la **chaîne du froid :** audit du transporteur en marché AP-HP
- **Sous-traitances** pharmaceutiques :
  - réalisation de 3 audits au niveau de structures de production / contrôle qualité / logistique.
  - Formalisation d'une procédure d'organisation et de suivi des audits intégrant la mise en œuvre d'un suivi annuel des actions correctives

L'inspection réalisée par l'ANSM du 17 au 20 septembre 2013 a mis en évidence quelques écarts, essentiellement en lien avec un manque de formalisation des liens avec le « Promoteur ». Cette inspection va générer une modification de l'autorisation d'ouverture de l'Établissement, donnant au DEC le statut de « Distributeur de Médicaments Expérimentaux ».

En 2013, 7 essais en double insu et nécessitant l'utilisation d'un module de **Gestion informatisée des Unités de Traitement (CTMS)** ont été « mis en production » informatiquement suite à une période de test et de validation plus ou moins longue en fonction des difficultés spécifiques à chacun. Parmi ces 7 études, 2 ont notamment présentés des contraintes particulières à tester : existence d'une phase en insu suivie d'une phase en ouvert pour l'essai **OREX,** nécessité d'un tirage par anticipation pour l'étude ASTER (contrainte quantitative et nécessité de limiter au maximum les pertes).

Par ailleurs, 1 étude en ouvert a fait l'objet d'une phase de test assez complexe en raison de l'intégration dans l'e-CRF d'un abaque calculant automatiquement les posologies de corticoïdes en fonction du poids et de la visite (prenant en compte une phase de décroissance de dose) pour l'étude **DRESSCODE.**

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

→ Formation initiale

(Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques - Université Paris Descartes)

- 5ème année filière « industrie » : initiation aux aspects éthiques, réglementaires et organisationnels de la recherche clinique ; plan de développement des médicaments.
- Internat - DES de pharmacie hospitalière :
  - module « Données cliniques et développement des dispositifs médicaux » de l'UE : « Environnement économique et réglementaire des produits de santé »
  - « Recherches biomédicales portant sur un produit de santé aspects réglementaires, méthodologiques et organisationnels » ;
  - Accueil d'un 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 de préparateurs en pharmacie hospitalière : « Aspects pharmaceutiques des recherches biomédicales portant sur un produit de santé ».
- Accueil et Encadrement d'un étudiant dans le cadre d'un contrat d'apprentissage en alternance pour le Master 2 Professionnel « coordinateur d'études dans le domaine de la santé »

→ Formation continue

- 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 Chef de projet en recherche clinique (Faculté de médecine Denis Diderot) ;
  - DIU FIEC (Facultés de médecine Denis Diderot et Pierre et Marie Curie) ;
- Participation aux formations initiales et continues organisées par le DRCD et les URC pour les personnels de recherche de l'institution (séminaires d'accueil des nouveaux arrivants, ateliers du DRCD).
- Encadrement pédagogique du DU « analyse et gestion des risques en Santé » (Université Paris Descartes).

Dossiers prioritaires en 2014

→ Projets de recherches particuliers

Notre visibilité sur les projets « phares » de l'année à venir est assez faible du fait du calendrier des résultats des appels à projets 2013.

De nombreux projets pris en charge en 2012 sont en fin d'instruction et devraient pouvoir débuter au cours du premier semestre 2014. Les délais de mise en œuvre sont terriblement multifactoriels, et quelques exemples méritent d'être présentés :

- Contractualisation difficile pour l'obtention d'un médicament expérimental retiré du marché en 2012 **(MabC-HLD)**
- Difficulté des classifications de recherches / produits à l'interface de l'essai médicament et « Hors Produit de santé » **(FAST-TB)**
- Usage pédiatrique d'un médicament récent ayant fait l'objet d'une « exemption » à l'obligation de développement pédiatrique lors de son enregistrement **(HANDI-PTH)**
- Impossibilité d'acquérir une spécialité suite à une rupture de stock en matière première pour l'essai **PROSTASHORT**
- modifications sur les documents « protocole » ne permettant pas leur dépôt avant 2014 pour les protocoles **KEFI** et **STATVAS**

L'instruction du projet **SHEN,** portant sur un médicament issu de la médecine traditionnelle chinoise et devant se dérouler sur le territoire chinois est en cours. Une première visite des structures pharmaceutiques impliquées est prévue début 2014.

→ Démarches transversales

- Nous poursuivrons en 2014 notre contribution à la démarche qualité déployée par le DRCD tant sur son versant documentaire (intégration des documents contributifs à la GED-DRCD et recherche d'un interfaçage) que sur ses aspects plus organisationnels (révision des processus d'instruction, de réalisation et de clôture des recherches…) en lien avec le déploiement d'un système d'information partagé.
- Les travaux en cours sur les essais portant sur des produits cellulaires et tissulaires ainsi que sur des médicaments de thérapie innovante représentent également un enjeu important pour l'année à venir compte tenu du calendrier imposé aux structures pour leur mise en conformité réglementaire.

→ Intégration effective à la plateforme PARTNERS labélisée par E-CRIN

L'année 2014 devrait voir établir les accords-cadres et la sélection des premiers projets qui seront pris en charge.

→ En interne, au plan de la qualité, des efforts particuliers seront portés sur les aspects suivants

- Mise en œuvre des modifications de processus ou procédures demandées par l'ANSM à la suite de l'inspection de septembre 2013.
- Intégration plus globale de la démarche d'analyse des risques à notre gestion qualité
- Prise en compte des contraintes particulières imposées par les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution.

Publications de l'année 2013

- D. GIRARD, O. BOURDON, H. ABDOUL, S. PROT-LABARTHE, F. BRION , **A TIBI,** C. ALBERTI
  How to improve the implementation of academic paediatric clinical trials involving drug therapy? A qualitative study.
  PLoS One 2013 28,8(5) : e 6456.
- HAÏK S, MARCON G, MALLET A, TETTAMANTI M, WELARATNE A, GIACCONE G, AZIMI S, PIETRINI V, **FABREGUETTES JR,** IMPERIALE D, CESARO P, BUFFA C, AUCAN C, LUCCA U, PECKEU L, SUARDI S, TRANCHANT C, ZERR I, HOUILLIER C, REDAELLI V, VESPIGNANI H, CAMPANELLA A, SELLAL F, KRASNIANSKI A, SEILHEAN D, HEINEMANN U, SEDEL F, CANOVI M, GOBBI M, DI FEDE G, LAPLANCHE JL, POCCHIARI M, SALMONA M, FORLONI G, BRANDEL JP, TAGLIAVINI F.
  Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
  Lancet Neurol. 2014 Feb;13(2):150-8.
- ROTIVAL R, BERNARD M, HENRIET T, FOURGEAUD M, **FABREGUETTES JR,** SURGET E, GUYON F, DO B.
  Comprehensive determination of the cyclic FEE peptide chemical stability in solution.
  J Pharm Biomed Anal. 2014 Feb.