2014

Rapport d'activité

Sécurité, intégrité, esprit de service

AGEPS
AGENCE GÉNÉRALE
DES ÉQUIPEMENTS ET PRODUITS DE SANTÉ

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Le Mot du Directeur et de la Présidente de CCM

Michaël COHEN,
Directeur

Docteur Annick TIBI,
Présidente de CCM

2014 a été marquée, cette année encore, d'une actualité riche et dense. C'est pour nous l'occasion de revenir sur les temps forts, les dossiers en cours ou aboutis et bien-sûr la préparation du Projet stratégique 2015-2019.

Tout d'abord, 2014 est une année où la performance achat se maintient dans « *l'ère post massification* » avec une performance consolidée à hauteur de 30 millions d'euros, évaluée selon la méthode PHARE (Programme sur la Performance Hospitalière pour les Achats Responsables) pour l'ensemble de notre activité « produits de santé ». Cette performance dans un contexte d'achats déjà massifié et professionnalisé depuis de nombreuses années est le fruit d'un travail de synergie : entre la Direction des Achats et le Pôle Pharmacie Hospitalière, les unités d'évaluation et d'achat de médicaments et de dispositifs médicaux, sans oublier les équipements, mais aussi le résultat d'une collaboration étroite avec la COMEDIMS et son Secrétariat scientifique, le CEDIT et les collégiales de spécialités de l'AP-HP.

Dans le domaine particulier des Dispositifs Médicaux, afin de faciliter l'accès à l'innovation et son évaluation avant admission au livret de l'AP-HP. 2014 a également permis de mettre en place avec le soutien de la DEFIP et de la DOMrU et en lien étroit avec le CEDIT et la COMEDIMS, un groupe de travail sur l'innovation et les achats qui a débouché, en 2015, sur la création d'un «Guichet unique innovation» à l'AP-HP.

2014 a également connu une situation inédite avec l'arrivée de nouveaux traitements contre l'hépatite C (anti VHC) qui constituent une avancée thérapeutique majeure mais qui ont profondément impacté nos dépenses et ont imposé la mise en place d'un suivi médico-économique particulier.

Dans les autres temps forts à signaler, l'obtention du Prix GALIEN pour l'ORPHACOL, une nouvelle réussite de l'établissement Pharmaceutique de l'AP-HP, dans le cadre d'un partenariat qui nous lie au Laboratoire CTRS, illustration d'une collaboration exemplaire entre secteurs public et privé, fruit d'une longue et belle histoire médicale, pharmaceutique et industrielle pour laquelle l'AGEPS a été accompagnée par l'OTTPI.

La démarche de certification de la Haute Autorité de Santé (HAS) se poursuit, désormais dans le cadre de la V2014, après une première itération positive fin 2013. L'année 2014 a permis de consolider la démarche qui préparera à la visite des experts de l'HAS, prévue en décembre 2015 ,en amont de celle des Groupes Hospitaliers de l'AP-HP. A cet égard, des comités de Direction Qualité et Gestion des Risques ont été organisés régulièrement pour structurer la démarche. L'AGEPS a finalisé en 2014 sa cartographie des macro-processus et interfaces sur le périmètre d'activités objet de la visite par l'HAS. Rappelons que cette démarche permet d'évaluer le fonctionnement global et de porter une appréciation indépendante sur la qualité des prestations et le management de la qualité.

Dans les faits marquants 2014, il faut noter aussi la poursuite de la centralisation de la gestion du référentiel et la fiabilisation des données de gestion et leur exploitation par l'unité EMER (Évaluation Médico Économique et Référentiel) qui permet de répondre à de nombreux sujets de préoccupations de l'AP-HP et aux commandes qui sont passées à l'AGEPS. En parallèle et au sein du même Service Évaluation Pharmaceutique et Bon Usage, un important travail est mené dans le cadre de l'établissement du Livret Thérapeutique unique (en lien avec le système d'information Patient).

Côté Service Approvisionnement et Distribution (SAD), les efforts ont été poursuivis pour maîtriser la valeur du stock et sa stabilisation. L'inventaire 2014 a mis en évidence la qualité de la gestion de l'exercice par les équipes avec une nouvelle diminution des écarts d'inventaire. Enfin, le SAD a mené une deuxième enquête de satisfaction auprès des utilisateurs et a engagé en 2014 un rapprochement avec les PUI des GH en les accueillant sur le site de Nanterre par une visite commentée de la plate-forme.

L'année 2014 a été une année difficile pour l'Établissement Pharmaceutique de l'AP-HP qui dû mener un travail intense dans un calendrier resserré et contraint aux écarts constatés dans les rapports finaux de l'ANSM relatifs aux inspections 2013. L'investissement et la mobilisation des équipes ont conduit à l'abrogation de la mesure de police sanitaire qui visait un secteur d'activité.

Le Département des Essais Cliniques a vu lui aussi accroître le nombre et surtout la complexité des projets pris en charge et c'est avec une rigueur, un professionnalisme et une réactivité saluée par ses interfaces que les équipes ont fait face.

2014 a vu la poursuite de la réflexion sur le schéma architectural et spatial de l'AGEPS et une modernisation des infrastructures et bâtiments rue du Fer à Moulin a été menée : modernisation électrique, purge des façades, désamiantage, mise à niveau du bâtiment de l'École de Chirurgie qui a obtenu son nouvel agrément en 2015.

Enfin après un bilan du plan stratégique 2010-2015, suite au séminaire pharmaceutique en avril 2014, puis la contribution de l'AGEPS au Livre Vert de l'AP-HP, et la construction du projet pharmaceutique, la rédaction du plan stratégique 2015-2019 s'est mise en route sous une forme collaborative et partagée.
Pour finir, l'École de Chirurgie de l'AP-HP a poursuivi en 2014 avec dynamisme l'activité d'enseignement et a contribué ainsi aux progrès des techniques et des savoir-faire en termes de maîtrise des techniques opératoires.

Michaël COHEN
Directeur

Docteur Annick TIBI
Présidente du CCM

Présentation Générale

L'AGEPS constitue un service général de l'AP-HP, prestataire de services pour ses groupes hospitaliers (GH) et hôpitaux en matière d'équipements et produits de santé. Elle a par ailleurs, des missions d'intérêt national. Elle met en œuvre la politique de l'AP-HP en matière d'équipements et de produits de santé. Constituée en pôle d'intérêt commun rattaché à la Direction Économique, Financière, de l'Investissement et du Patrimoine (DEFIP), ses équipes sont pluridisciplinaires : pharmaciens, experts, médecins, ingénieurs biomédicaux, cadres de santé, techniciens de laboratoire, préparateurs en pharmacie.

Historiquement, l'AGEPS s'appelait Pharmacie centrale des hôpitaux. Créée en 1795, elle est à l'origine d'inventions célèbres comme le chloroforme, le sirop de méthadone et le premier gant de chirurgie jetable). En 1995 elle devient PCH-AGAM en se voyant confier des missions d'achat. Elle prend ensuite en 2001 son nom d'AGEPS, suite à un changement de statut et à la création de structures médicales.

Installée sur deux sites : Paris (rue du Fer à Moulin dans le 5ème arrondissement) et Nanterre (zone industrielle, 13 rue Lavoisier), elle est riche, au premier janvier 2014, de 506 collaborateurs : 89 personnels médicaux dont 65 pharmaciens, 10 internes, 13 étudiants et 1 médecin et 417 personnels non pharmaceutiques et non médicaux.

Son budget d'exploitation s'élève en 2014 à 1 142,4 M€ dont 1 080 M€ d'achats de médicaments et 21,7 M€ de dispositifs médicaux.

MISSIONS DE L'ÉTABLISSEMENT

L'AGEPS assure les missions suivantes :

- **L'évaluation et l'achat des produits de santé** utilisés dans les 12 groupes hospitaliers de l'AP-HP. Cette mission porte sur la majeure partie des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, réactifs et consommables de laboratoire) et équipements biomédicaux utilisés à l'AP-HP. Pour ce faire, 710 marchés ont été conclus en 2014 pour un montant global de 1,2 Mds€ *(environ 2 000 marchés en cours d'exécution, représentant 170 000 références commerciales actives : 124 000 pour les dispositifs médicaux, 41 000 pour les réactifs et consommables de laboratoires et 5 000 pour les médicaments).*

- **L'approvisionnement, le stockage puis la distribution des médicaments et de certains dispositifs médicaux** sont assurés par une plateforme pharmaceutique située à Nanterre *(4 200 références ; un stock moyen de 15 jours et d'une valeur moyenne journalière de 44,9 M€ ; 1 million de lignes de commande préparées par an)*. Cette distribution est effectuée essentiellement au bénéfice des établissements de l'AP-HP (12 GH, 43 hôpitaux, 50 sites, 380 clients) et de façon plus marginale aux autres établissements de santé de la région, voire du territoire pour des produits spécifiques (notamment les médicaments de EP AP-HP) ou dans les cas de dépannage, et enfin aux particuliers sous forme de rétrocessions, sur l'ensemble du territoire (là encore pour des produits et des pathologies très spécifiques).

- **La participation à la mise en œuvre des essais cliniques de l'institution.** Le Département des Essais Cliniques de l'AGEPS assure la prise en charge pharmaceutique des essais cliniques promus par l'AP-HP, en lien avec la Direction de la Recherche Clinique et du Développement (216 essais en cours de réalisation fin 2014).

- **La recherche, le développement, la fabrication, le contrôle et la mise sur le marché de médicaments in- dispensables, non proposés par l'industrie pharmaceutique. Ces médicaments indispensables** pour répondre à certaines situations cliniques ou populationnelles spécifiques (pédiatrie, maladies rares), sont qualifiés « d'orphelins » car ne présentant pas des volumes suffisants pour pouvoir être développés par l'industrie du secteur marchand. Ce sont soit des spécialités pharmaceutiques avec Autorisation de Mise sur le Marché (AMM ou ATU), soit des préparations hospitalières. Cette mission est prise en charge par l'Établissement Pharmaceutique de l'AP-HP ouvert en 1999 *(58 préparations hospitalières au catalogue, 17 spécialités (AMM) et 2 ATU orphelines obtenues, 4 matières premières pharmaceutiques ; distribuées à plus de 1 700 clients).*

ORGANISATION ET LOCALISATION

L'AGEPS respecte les principes de l'organisation hospitalière et répond aux exigences de la réglementation pharmaceutique. Ainsi, elle dispose, pour les activités qui en relèvent, du statut de pharmacie à usage intérieur, prévu par l'article R.5126-5 du Code de la Santé Publique, et du statut d'établissement pharmaceutique prévu par l'article R.5124-68 du même code. Elle participe par ailleurs à la mise en œuvre d'essais cliniques dont l'AP-HP est promoteur, et l'École de chirurgie lui est rattachée. Pour ses activités de PUI, l'AGEPS assure un service de garde pharmaceutique 24h/24 sur le site de Nanterre.

Les missions et activités de l'AGEPS sont structurées en deux pôles, une Direction des achats et des directions fonctionnelles *(voir organigramme général page suivante)*.

Le pôle Établissement Pharmaceutique de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (EP AP-HP) est en charge de la recherche, du développement, de la production, du contrôle et de la mise sur le marché de médicaments indispensables, non pris en charge par l'industrie pharmaceutique. Il exploite certaines de ses AMM. La gestion pharmaceutique des essais cliniques de l'institution lui est rattachée.

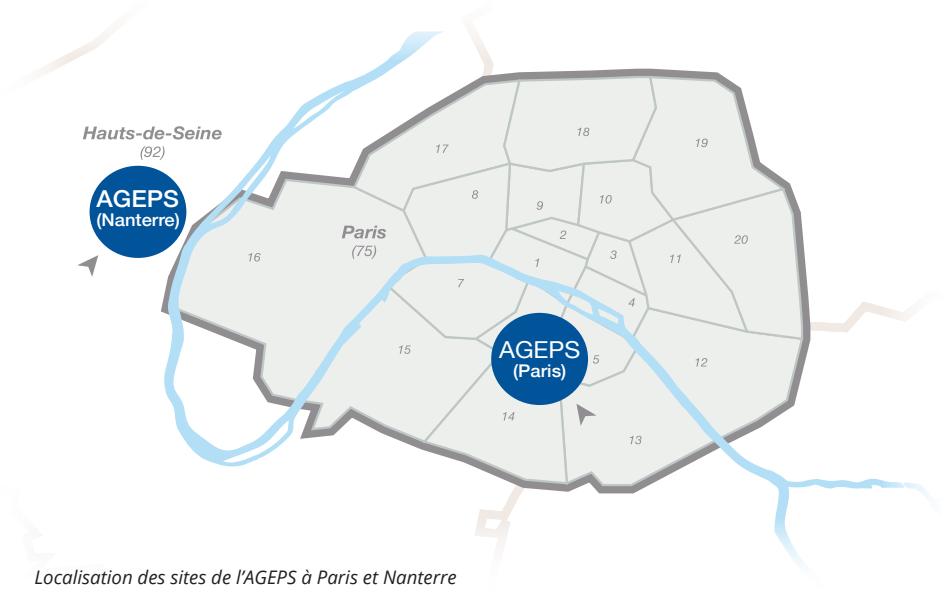
Le pôle Pharmacie Hospitalière des Hôpitaux de Paris (PH-HP) est en charge de l'évaluation, de l'achat, de l'information, du contrôle, de l'approvisionnement et de la distribution des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux).

La Direction des Achats (en lien avec le pôle PH-HP) constitue la centrale d'achat des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, réactifs et consommables de laboratoires) et des équipements médicaux utilisés à l'AP-HP.

Cet ensemble de missions est soutenu par les directions fonctionnelles nécessaires à la conduite de l'établissement : Direction des Affaires Économiques et Financières, Direction des Ressources Humaines, Direction de l'Investissement, Direction de l'informatique et Direction de la Communication qui contribuent également à la gestion administrative et fonctionnelle de l'École de chirurgie de l'AP-HP.

Sa gouvernance, outre la Direction, s'organise autour d'un Comité Consultatif Médical (CCM), d'un Comité Technique d'Établissement Local (CTEL) et d'un Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail Local (CHSCTL).

Installée sur deux sites d'exploitation, l'AGEPS occupe une superficie totale de 30 000 m² environ.



Localisation des sites de l'AGEPS à Paris et Nanterre

PARIS

À Paris (7 rue du Fer à Moulin dans le 5ème arrondissement), l'AGEPS dispose d'une surface utile d'environ 9 000 m² sur un site jadis occupé par l'amphithéâtre d'anatomie des hôpitaux de Paris.

Aujourd'hui le site abrite les services suivants de l'AGEPS :

- la Direction des Achats ;
- le Département Innovation Pharmaceutique (Pôle EP AP- HP) ;
- le Département Affaires Réglementaires Pharmaceutiques et Médicales (Pôle EP AP-HP) ;
- le Service Évaluations Pharmaceutiques et Bon Usage (Pôle PH-HP) ;
- une partie du Département Qualité (Pôle EP AP-HP) ;
- le Département Essais Cliniques (Pôle EP AP-HP) ;
- une partie du Département Laboratoires (Pôle EP AP-HP) ;
- la Direction ;
- une partie des services de soutien : Direction des ressources humaines, Direction des affaires économiques et financières, Direction informatique, Direction de l'investissement, Direction de la communication ;
- l'École de chirurgie de l'AP-HP qui est rattachée administrativement à l'AGEPS, mais dispose d'une direction scientifique autonome.

NANTERRE

Le site Nanterrois de l'AGEPS se trouve en bordure de seine, dans la zone industrielle du Port qui jouxte Rueil-Malmaison (13 et 20 rue Lavoisier).

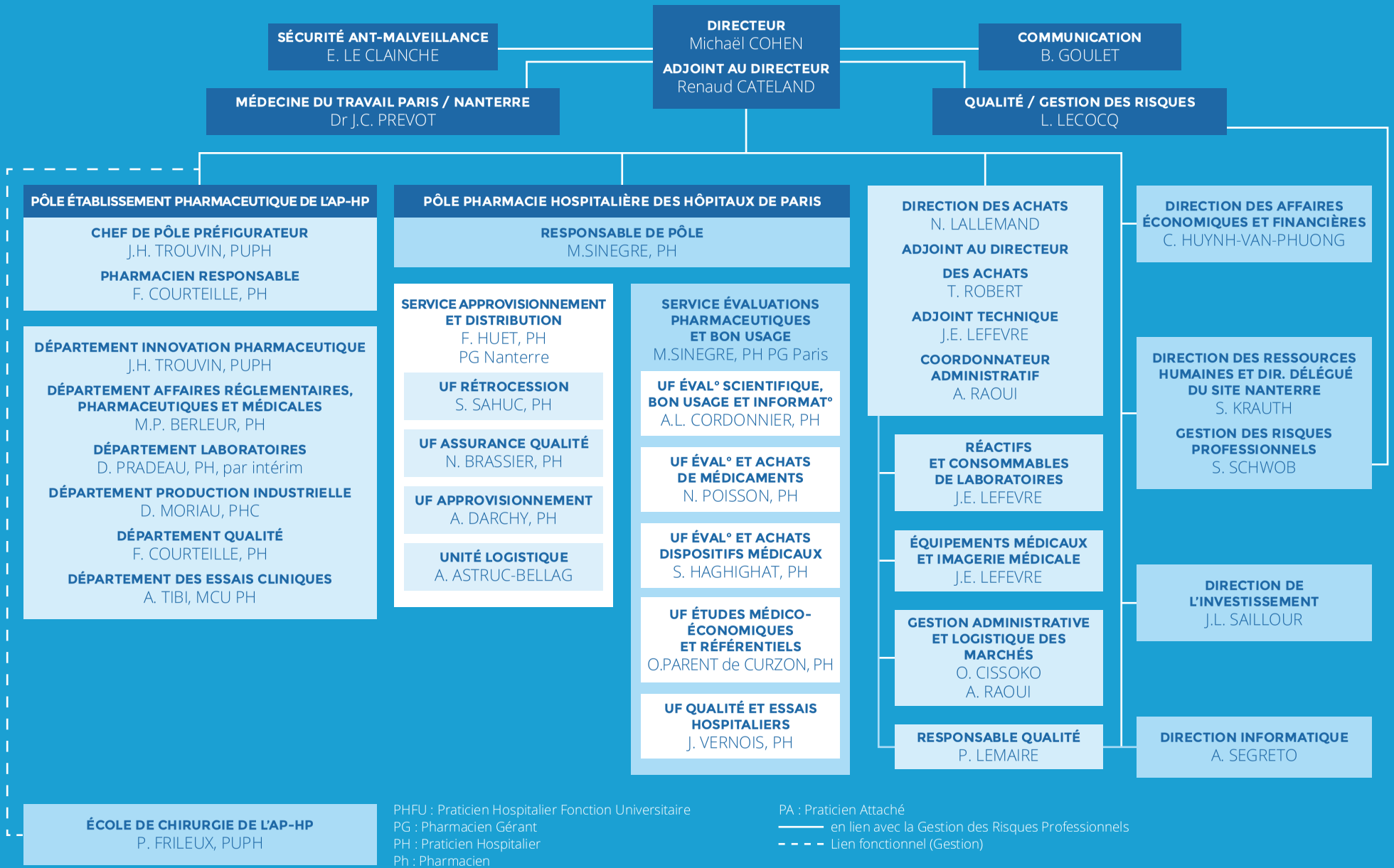
Sur une emprise acquise en 1983 lors du déménagement des activités industrielles de l'ancienne PCH auparavant installée à Courbevoie, l'AGEPS dispose d'une surface utile d'environ 20 000 m² répartie sur deux bâtiments.

Les services suivants sont implantés sur le bâtiment Lavoisier :

- le Département de Production Industrielle (Pôle EP AP-HP) ;
- une partie du Département des Laboratoires, (Pôle EP AP-HP) ;
- le Service Approvisionnement et Distribution : quais de réception, magasin central automatisé, zones de préparation des commandes, quais d'expéditions, diverses zones techniques et de bureaux (Pôle PH-HP) ;
- des services de soutien.

En outre, depuis 2004, le bâtiment Lautrec complète le site de Nanterre et abrite les produits spéciaux.

ORGANIGRAMME DE L'AGEPS



PHFU : Praticien Hospitalier Fonction Universitaire
PG : Pharmacien Gérant
PH : Praticien Hospitalier
Ph : Pharmacien

PA : Praticien Attaché
en lien avec la Gestion des Risques Professionnels
Lien fonctionnel (Gestion)

3 septembre 2014

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

Introduction 10

Département Affaires Réglementaires, Pharmaceutiques et Médicales 11

Département Innovation Pharmaceutique 15

Département Laboratoires 17

Département de Production Industrielle 20

Département Qualité 22

Département Essais Cliniques 24

Introduction

L'ensemble des secteurs du pôle EP - AP-HP a été très fortement mobilisé, directement ou indirectement, par les inspections menées par l'ANSM aux mois de septembre (Paris) et d'octobre 2013 (Nanterre), qui ont abouti à la notification d'un certain nombre d'écarts aux BPF et à une mesure de police sanitaire devant prendre effet au 1er septembre 2015.

Les travaux à réaliser pour répondre à la majorité de ces écarts et éviter la possible exécution de la décision de suspension a mobilisé tout au long de 2014 l'ensemble des acteurs de l'Établissement pharmaceutique, et a également alimenté la réflexion sur les orientations stratégiques de l'EP, au regard de ses missions de service public dédiées à la mise à disposition des patients hospitalisés de médicaments indispensables non pourvus par l'industrie pharmaceutique. En parallèle de ces activités de consolidation et réponses aux questions posées par l'inspection de l'ANSM, le pôle EP - AP-HP a continué ses activités en termes de recherche et développement pour l'amélioration ou la mise au point de nouveaux médicaments adaptés aux situations spécifiques hospitalières et plus spécialement pédiatriques et ses activités d'exploitation des médicaments inscrits au livret de l'AP-HP.

Département Affaires Réglementaires, Pharmaceutiques et Médicales

RAPPEL DES MISSIONS

Le Département des Affaires Réglementaires, Pharmaceutiques et Médicales contribue au plan de développement de nouveaux projets de préparation hospitalière ou d'AMM et assure l'enregistrement réglementaire, l'information et la pharmacovigilance sur les médicaments de l'Établissement Pharmaceutique de l'AP-HP.

ORGANISATION

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

Il est organisé selon une triple logique de :
- complémentarité des compétences de chacun et de répartition des responsabilités,
- coopération pour une synergie d'actions, par exemple pour l'amélioration de la qualité des étiquetages,
- 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 du pôle EP-APHP, mais aussi avec le pôle PH-HP, notamment 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 :
- des équipes médicales, notamment celles des centres de références maladies rares,
- le DRCD et des URC pour la réalisation d'essais cliniques,
- les autorités sanitaires, principalement l'ANSM,
- l'OTT&PI (office de transfert de technologie et des partenariats industriels de l'AP-HP),
- les partenaires industriels de l'AP-HP.

CHIFFRES CLÉS 2014

DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

297	études de stabilité suivies (218 en 2013)
6	rapports de validation

RECHERCHE CLINIQUE

2	études observationnelles
1	essai prospectif terminé

SUIVI RÉGLEMENTAIRE DES AMM

8	variations d'AMM

RÉVISION DE L'ÉTIQUETAGE DES MÉDICAMENTS

312	actes de validation

INFORMATION PHARMACEUTIQUE ET MÉDICALE

364	réponses à des questions sur les médicaments EP-APHP
40	courriers d'information

PHARMACOVIGILANCE

1	rapport périodique rédigé (rapport annuel de surveillance des préparations hospitalières)
55	notifications d'effets indésirables traitées

FAITS MARQUANTS 2014

Information de bon usage et évaluation des préparations hospitalières

Au cours de l'année, les **fiches d'utilisation thérapeutique ont été révisées pour 26 préparations hospitalières.** Ces fiches sont rédigées par les praticiens du département en s'appuyant sur la littérature médicale. Elles permettent une information documentée pour le bon usage des préparations hospitalières, en insistant sur les précautions d'emploi et les effets indésirables potentiels. La quasi-totalité du livret dispose maintenant d'une fiche datant de moins de trois ans.

En fin d'année 2014, une **réévaluation complète du livret des préparations a débuté au sein du pôle, selon trois axes :**

1. un axe physico-chimique incluant les impacts sur la stabilité des substances et produits finis,
2. un axe sur la qualité pharmaceutique en termes de robustesse du procédé de production, et
3. le caractère « médicament indispensable ». C'est sur ce troisième axe que le département travaille.

La méthodologie d'évaluation a été définie, ainsi qu'un ordre d'examen de la soixantaine de préparations du livret. Des critères d'évaluation du caractère indispensable des préparations ont été déterminés, incluant la revue du rapport bénéfices-risques, les preuves documentant les utilisations thérapeutiques et l'analyse des alternatives thérapeutiques possibles. La réévaluation porte en priorité sur les médicaments injectables, en lien avec la problématique de l'inspection ANSM.

La réévaluation du bien-fondé d'une préparation hospitalière, au regard du service médical rendu par rapport aux autres moyens de traitement éventuellement disponibles, peut conduire à décider d'en arrêter la fabrication. Ce fut le cas en 2014 pour plusieurs préparations hospitalières, comme les ampoules de quinine injectable, utilisées pour traiter l'accès pernicieux de paludisme (forme grave, potentiellement mortelle, du paludisme) ; les recommandations médicales internationales, notamment celles de l'OMS, préconisent désormais en première intention pour le paludisme sévère une autre substance active, l'artésunate, en raison d'un meilleur profil de tolérance ; en outre, il existe des spécialités avec AMM de quinine injectable pour les cas exceptionnels où l'artésunate serait contre-indiqué. En effet les préparations hospitalières ne peuvent être fabriquées qu'en « l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée » (article L5121-1 du code de la santé publique). La mise à disposition d'une spécialité industrielle est ainsi également la raison de l'arrêt de fabrication du collyre de **cystéamine** et des ampoules de **nicotinamide.** La très faible utilisation et l'absence de justification médicale, soigneusement vérifiée par une enquête auprès des rares cliniciens utilisateurs, furent la cause d'autres arrêts de fabrication en 2014 : arrêt des gélules de **taurine** et d'**uridine** et des ampoules de **lactate de potassium.** Enfin, des difficultés d'approvisionnement en matière première de qualité pharmaceutique et les résultats d'études d'interaction entre la solution médicamenteuse et son contenant, ont conduit à réévaluer successivement le bien-fondé du maintien des trois formules d'**oligo-éléments** encore fabriquées jusque-là (deux formules de solution à diluer pour perfusion et une formule de solution buvable) ; les formulations n'étant pas étayées sur le plan médical par des recommandations cliniques, et des risques potentiels ayant été identifiés sur le plan de la qualité pharmaceutique, il a été décidé d'arrêter leur fabrication.

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 parmi d'autres, pour 2014, **le sirop de codéine** en flacon unidose. Cette préparation est dosée à 30 mg de codéine par flacon, ce qui rend son usage strictement réservé à l'adulte, conformément à la réglementation. Les excipients à effet notoire figurent maintenant sur l'étiquette du flacon (et pas seulement sur l'étui) et la mention CODEINE ADULTE a été ajoutée sur les bouchons. Un autre exemple est l'ajout de la mention de la population cible de malades, les nourrissons, pour les **gélules de fer.** La lisibilité et la bonne compréhension des mentions d'étiquetage sont une préoccupation de nos autorités. En octobre 2014, nous avons répondu de manière circonstanciée à un courrier de l'ANSM concernant les préparations à base de sel de potassium pour la voie orale. Au jour de ce rapport, les suites de cette analyse par l'ANSM ne sont pas encore connues.

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'EP-APHP. L'année 2014 a été marquée par la récompense du Prix Galien octroyée au médicament ORPHACOL®, **acide cholique,** issu d'un partenariat entre le laboratoire CTRS titulaire de l'AMM et l'AP-HP, et destiné à traiter deux maladies hépatiques extrêmement rares et gravissimes.
L'Établissement Pharmaceutique de l'AP-HP avait mis à disposition ce médicament pendant plusieurs années sous le statut de préparation hospitalière et obtenu, en 2002, le statut de médicament orphelin. Le département avait largement contribué à la préparation du dossier et du partenariat industriel.
Le département assure la gestion de huit 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 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 avril 2014 et mars 2015.

Évolutions des spécialités de l'AP-HP

Les spécialités pharmaceutiques dont l'AP-HP est titulaire d'AMM font l'objet de mises à jour de leurs dossiers d'AMM en fonction des évolutions pharmaceutiques, cliniques et réglementaires. En 2014, plusieurs variations d'AMM ont été déposées à l'ANSM pour introduire dans le dossier **le résumé du système de pharmacovigilance** et pour modifier le RCP (résumé des caractéristiques du produit) et la notice. Il s'agissait notamment de préciser ou rendre plus compréhensibles par les malades certaines mises en garde et **recommandations d'utilisation** et de mettre à jour les informations sur les **interactions médicamenteuses.**

Depuis 2013, le département suit le développement, par une société spécialisée de chimie pharmaceutique, de **nouvelles voies de synthèse pour les substances actives de deux spécialités,** le FOMEPIZOLE AP-HP et la MEXILETINE AP-HP. Ces développements sont complexes et des difficultés techniques et scientifiques ont été rencontrées ; le travail de l'ingénieur du département a permis de lever plusieurs obstacles. En effet, la production de lots à l'échelle pilote courant 2015, et les premiers résultats analytiques observés chez le producteur de ces matières et plus récemment au laboratoire de l'AGEPS, laissent entrevoir une levée des problématiques observées initialement. Les études de stabilité sur ces deux matières premières réalisées chez le producteur permettront de confirmer la conformité des résultats et la stabilité de ces matières.

Par ailleurs, l'année 2014 a été marquée par **l'abrogation de l'AMM** de la NEOSYNEPHRINE (phényléphrine) AP-HP 5 mg/mL, solution injectable en ampoule, et la **décision d'arrêter la commercialisation des spécialités POLYIONIQUE B46 et B66 AP-HP,** solutions pour perfusion utilisées en pédiatrie. Cette dernière décision pour les polyioniques s'explique par la présence de fructose dans les solutions. Ce fructose est une impureté de dégradation qui se forme lors de la fabrication à partir du glucose, l'une des substances actives. Aucune solution technique économiquement viable n'a pu être identifiée pour éliminer cette impureté, et des solutions alternatives existent,. La poursuite de leur fabrication est de ce fait apparue réglementairement impossible.

FORMATION ET ENSEIGNEMENT EN 2014

Les pharmaciens du département sont impliqués dans la formation des étudiants.

À l'AGEPS :
- Accueil de trois étudiants de 5ème année de pharmacie de la filière industrie
- Encadrement de deux thèses d'exercice.
- Formation semestrielle des internes en pharmacie à l'activité de pharmacovigilance en garde

À la Faculté de Pharmacie Paris V ou dans d'autres structures d'enseignement :
- 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 ».
- 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

Publication nationale

Hauduroy S., Georges L., Coulon S. et la participation du comité de rédaction.
Douleur liée aux soins chez l'enfant : nouvelles voies d'administration thérapeutiques, place du MEOPA et de la kétamine.
Dossier du CNHIM 2014 ; 35(5) : 5-64.

Publication internationale

Frémont D., Berleur MP., Mégarbane B.
Loading dose of fomepizole is safe in children with presumed toxic alcohol exposure - a case-series. [Letter to the editor]
Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2014 115(3):229-30.

Communication internationale (poster)

Fresne G., D'Hayer B., Dufaÿ Wojcicki A., Boudy V., Berleur MP., Husson MC.
Paediatric injectable adrenaline: interest of low dosage.
43rd ESCP Symposium on Clinical Pharmacy (ESCP).
Copenhagen, Denmark, octobre 2014.

Département Innovation Pharmaceutique

MISSIONS ET ACTIVITÉS AVEC INDICATEURS ASSOCIÉS

Missions

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

- **l'optimisation des formules et des 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'améliorer leur production ;

- **l'innovation** orientée vers la réponse aux besoins et contraintes spécifiques des populations pédiatriques principalement, avec pour objectif d'abonder le catalogue de l'AGEPS en références médicamenteuses. 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 et sachets) capables d'apporter une solution galénique pour différents principes actifs. Fin 2014, un troisième axe d'innovation a vu le jour : la mise au point de microbilles à base d'agents gélifiants.

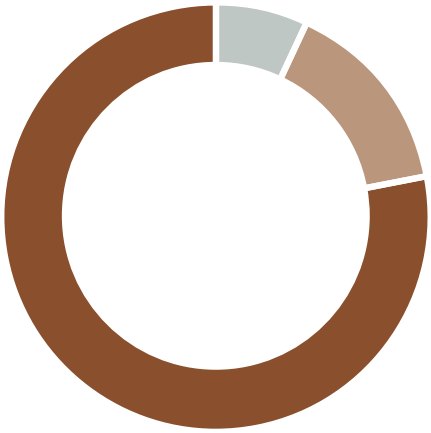
Activités en 2014 et indicateurs :

- **Optimisation des formules et des procédés de fabrication** existants : Fer sulfate (gélule), Benzoate de sodium (inj), et Chlorure de cuivre II (inj).

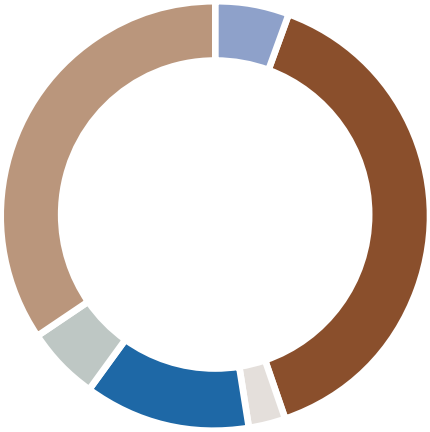
Les différents projets présentent un état d'avancement différent : une classe de projet en est au stade de la recherche et mise au point, tandis que d'autres sont plus avancés, en phase de développement pharmaceutique, voire de développement industriel avec la mise en œuvre d'essais de transposition au DPI ou en sous-traitance.

- **Innovation pour de nouvelles présentations médicamenteuses :**

  - Amélioration de l'observance et de la qualité de vie par diminution du nombre d'administration et/ou édulcoration : Benzoate de sodium, L-Citrulline, Glycine (projet sachets puis microgranules en deux étapes).
  - Mise au point d'un dosage adapté à la posologie en pédiatrie pour éviter les risques liés aux dilutions d'un médicament disponible uniquement au dosage adulte : Adrénaline.
  - Amélioration d'un antidote pour une application cutanée facilitée et rapide, augmentant ainsi l'efficacité du traitement : Gluconate de calcium sous forme d'un « Sol/Gel ».



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



Adrénaline tartrate : 6 %
L-Citruline : 41 %
Glycine : 3 %
Benzoate de sodium : 13 %
Ketamine chlorhydrate (sol/gel) : 6 %
Fer sulfate (cpr) : 36 %

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

- Développement de la solution gélifiante « sol-gel » : Kétamine pour administration sublinguale en vue de la prise en charge de la douleur aiguë aux urgences pédiatriques (projet en recherche jusqu'au 30/09/14).
- Développement d'un médicament à base de Metformine pour une application locale et action prolongée.
- R et D sur des projets de formes galéniques classiques :
  - Mise au point d'un comprimé dispersible de sulfate de fer ferreux heptahydraté
  - Mise au point de comprimés matriciels à base de Benzoate de sodium et de L-Citrulline.

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.

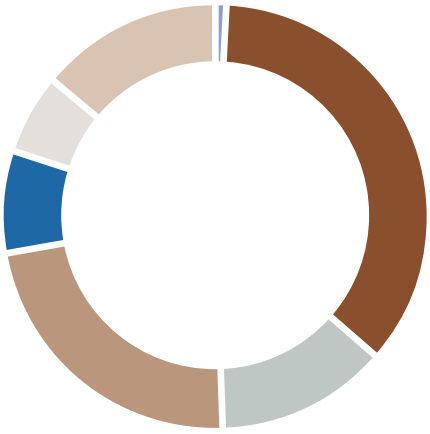
PARTENARIATS

Des collaborations ont été poursuivies ou mises en place en 2014 :
- avec des hôpitaux de l'AP-HP : Necker, Robert Debré;
- des universités : Université Paris Descartes, Université Bordeaux II ; CNAM Paris
- des industriels : Unither, SOTAX, Ethypharm.

DISTINCTIONS

Communication / Publication : Le poster « Amélioration de la sécurité lors de la réalisation de préparation dans l'unité de mise au point galénique de l'AGEPS » réalisé par les préparateurs en pharmacie hospitalière du service a été primé lors des Journées Nationales de Formation des PPH.

Obtention de financement : Contrat de Recherche Clinique (CRC) de 100 k€.



Encapsulation : < 1 %
Ketamine chlorhydrate (sol/gel) : 36 %
Calcium gluconate (sol/gel) : 13 %
Étude génériques sur sol/gel : 23 %
Metformine (microgranules) : 13 %
Benzoate de Sodium (microgranules) : 6 %

Recherche : répartition de l'activité projet (en % du volume horaire pour l'activité de recherche)

ENCADREMENT TECHNIQUE ET FORMATION DE STAGIAIRES

- Encadrement technique au sein de l'unité: 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, 1 étudiant en BTS, 7 externes, 2 internes, 1 doctorant en thèse d'université. 6 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, DPPH (Diplôme de Préparateur en Pharmacie Hospitalière).

AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ

- **Suivi procédure :**
  Au 31 décembre 2014, le service n'a aucune procédure périmée dans la base documentaire (GED).

Département Laboratoires

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

MISSIONS DU DÉPARTEMENT

- 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 la chimie analytique et de la microbiologie industrielle pour élaborer des projets collaboratifs pour le développement de médicaments.

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

- Les dosages et analyses chimiques : HPLC, GC, UV/Vis, IR, spectrométrie de masse, SAA/SEA, ICP-AES, volumétrie potentiométrique, etc.
- L'identification des principes actifs et des impuretés
- Les déterminations physiques et physico-chimiques : pH, viscosité, température de fusion, osmolalité et osmolarité, perte à la dessiccation, microdosage de l'eau (Karl Fischer)
- La réalisation des essais limites : métaux lourds, cendres, anions
- La recherche de solvants résiduels : composés organiques volatils, impuretés organiques volatiles
- La qualification des matières premières
- Les analyses physiques et études thermodynamiques des substances actives à l'état solide
- Les contrôles pharmacotechniques, et les études de stabilité
- L'évaluation des dispositifs médicaux et des produits diététiques dans le cadre des appels d'offres
- Les analyses microbiologiques (dénombrement des germes et moisissures et levures et identification, essai de stérilité en isolateurs, identification des contaminants microbiens, 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 Département Laboratoire, documentation et rapports nécessaires aux activités du département).

BILAN D'ACTIVITÉS 2014

Nombre de lots ou de dossiers traités

	Nb de lots ou dossiers reçus en 2014	Nb de lots ou dossiers traités en 2014	Réalisation (%)
Matières premières	145	108	68 dont 1 non- conformité entraînant un refus
Articles de conditionnement	68	51	73
Produits finis	207	185	70 dont 14 non- conformité entraînant 6 refus
Eaux pharmaceutiques	749	742	99
Environnement de fabrication	48	48	100
Essais cliniques	139	139	100
Prospection des MP	74	4	5
Dispositifs médicaux	9	8	89
Formatage pour essais cliniques	230	230	100

Autres activités

Nature des activités	Nombre de dossiers
Qualification et mise en place de nouvelles substances chimiques de référence	7
Validation nettoyage/qualification et rapports	27
Validation de méthodes analytiques et rapports	5
Analyses particulaires, réclamations, investigations	25
Validation des procédés de fabrication	6
Études de stabilité	98
Interactions contenant/contenu	29
Aide au développement de nouvelles formes et à l'amélioration de formules médicamenteuses actuelles	3

FORMATIONS ET ENSEIGNEMENTS

Activités	Établissement de formation	Type de formation ou nature des interventions	Quantification
Enseignements universitaires	Faculté Paris Descartes (V.PLANAS) Unités d'enseignement Paris V et Paris XI (D. PRADEAU) DES Internat (D. PRADEAU) Diplômes d'université Paris V	Cours magistraux et ED	24 h
		Participation à l'UE Analyse du Médicament	30 h
		Participation à l'UE Pharmacie Clinique	30 h
		Co-responsable du DU de pharmacies hospitalières (Conférences H. MOISSAN)	30 h
Autres enseignements	ASPEC, ENCPB, centre de formation des préparateurs en pharmacie hospitalière (V. PLANAS - M. BERNARD) IFTLM (T. HENRIET)	Cours magistraux	15 h
Accueil et formation de stagiaires	Lycée	Stage	1 étudiant
	ENCPB	BTS	2 étudiants
	IRFA - APISUP	Ingénieur	1 étudiant
	ETSL		3 étudiants
	ENS Cachan	Doctorat	1 étudiant
	IFTLM	2ème et 3ème année	3 étudiants
	ESCOM	Ingénieur 1ère année	2 étudiants
	Agro Paris tech	Master 2	1 étudiant
	Paris Descartes/Pitié salpêtrière	Master/AHU	2 étudiants
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)	Participation à des groupes de travail sur la veille de l'antibiorésistance (V.PLANAS)	15 h
	Académie Nationale de Pharmacie (V. PLANAS, D. PRADEAU)	Président de la 1ère section (D. PRADEAU)	80 h

TRAVAUX TECHNIQUES

Communications affichées

- **Qualification de performance d'un isolateur utilisé pour le contrôle de stérilité au sein d'un laboratoire de contrôle biologique.**
  M. Le Barbu, C. Faucherand, V. Planas et D. Pradeau.
  S.N.P.H.P.U., Septembre 2014, Antibes

- **Méthode alternative de contrôle du temps de validation post-stérilisation d'un isolateur.**
  M. Le Barbu, C. Faucherand, V. Planas et D. Pradeau.
  S.N.P.H.P.U., Septembre 2014, Antibes

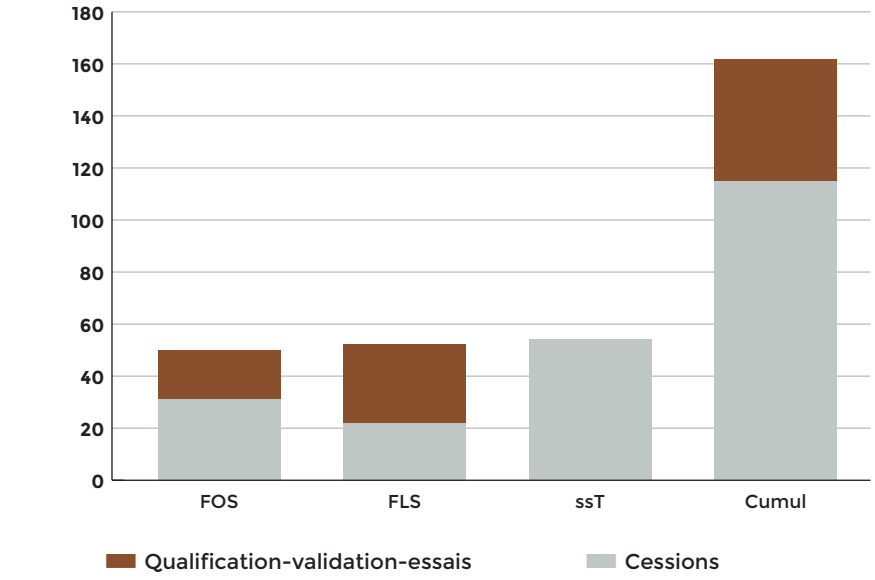
Publications

- **Optimising concentration of antimicrobial agents in pharmaceutical preparations : case of an oral solution of glycerol and an ophthalmic solution containing cysteamine.**
  A. Chew Hai, P. Becasse, S. Tworski, D. Pradeau et V. Planas.
  Ann. Pharm. Fr, 2014, 72, 415-421

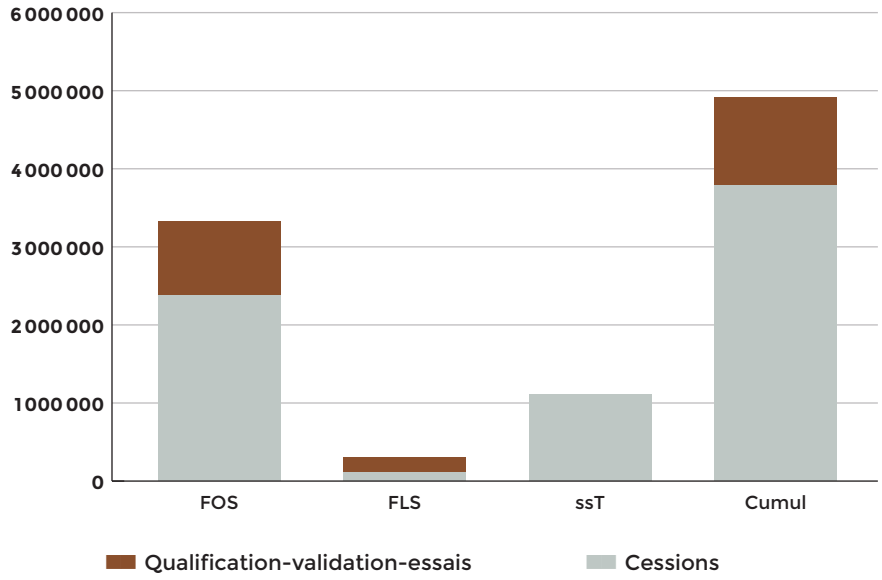
- **Contrôle de l'environnement et des utilités : du plan d'échantillonnage à l'analyse des tendances**.
  S. Lebret, K. Ludger-Latil, C. Michalski, C. Niewiaski, V. Planas.
  STP Pharma Pratiques, 24, n°2, mars-avril 2014

Département de Production Industrielle

Nombre de lots produits



Nombre d'unités fabriquées



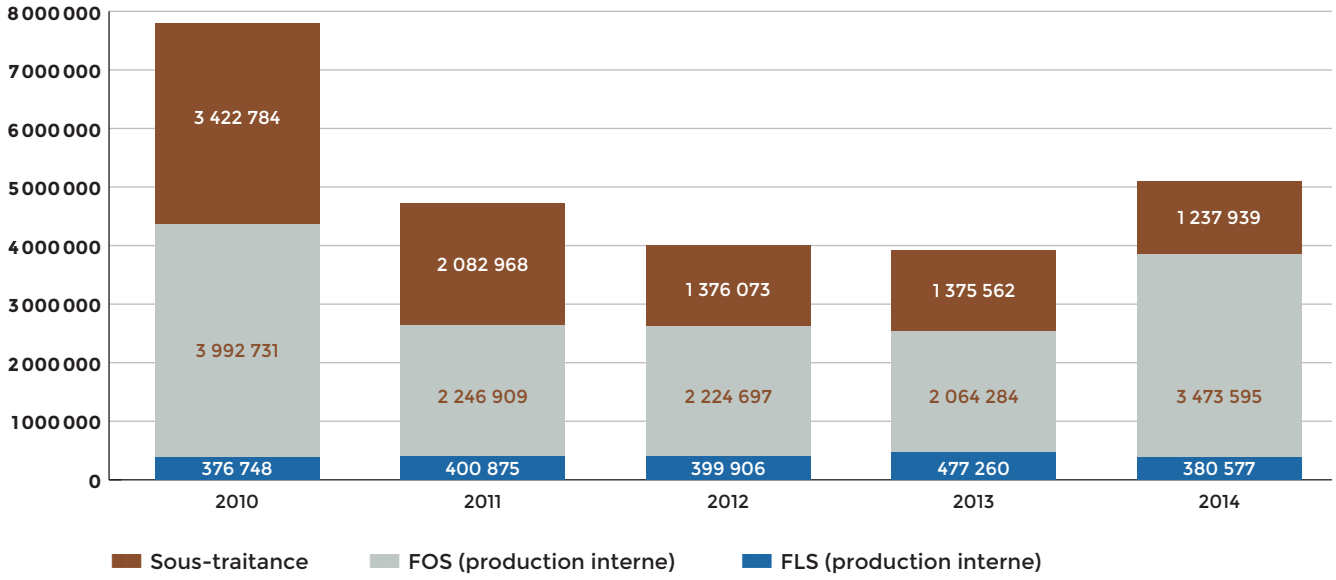
Avec 117 lots de médicaments fabriqués pour répondre aux besoins des hôpitaux, pour les 3 secteurs d'activité, le volume de production de l'année 2014 destiné aux cessions représente une stabilité par rapport à 2013 en nombre de lots et d'unités produites.
Mais ce chiffre ne prend pas en compte les 48 lots fabriqués pour les **qualifications des équipements** et les **validations des produits,** destinés à démontrer la **maîtrise des procédés** et répondre ainsi à **l'inspection de l'ANSM.**

Ainsi 30 lots supplémentaires ont été fabriqués pour le seul **secteur FLS,** objet d'une mise en demeure par l'autorité de tutelle. Ces lots s'intègrent dans la poursuite des actions déjà engagée en 2013, à savoir réduire le taux des rejets, et cibler une grande régularité des rendements des productions.

Une action analogue avec la production de 18 lots supplémentaires est engagée par le **secteur FOS** pour compléter la qualification des équipements. Ce travail élargit la démarche de validation concomitante puisque le secteur réalise des lots destinés uniquement à démontrer la maîtrise des outils et des procédés.

Le volume des productions réalisées par **l'Unité sous-traitance** avec 57 lots est en légère baisse en nombre d'unités, en raison des abandons de références pour un volume de 1,237 million d'unités.
L'unité poursuit en parallèle les actions de rédaction de cahiers des charges, d'audit des prestataires et de sécurisation des niveaux de stocks.

Quantité d'unités produites en 2014

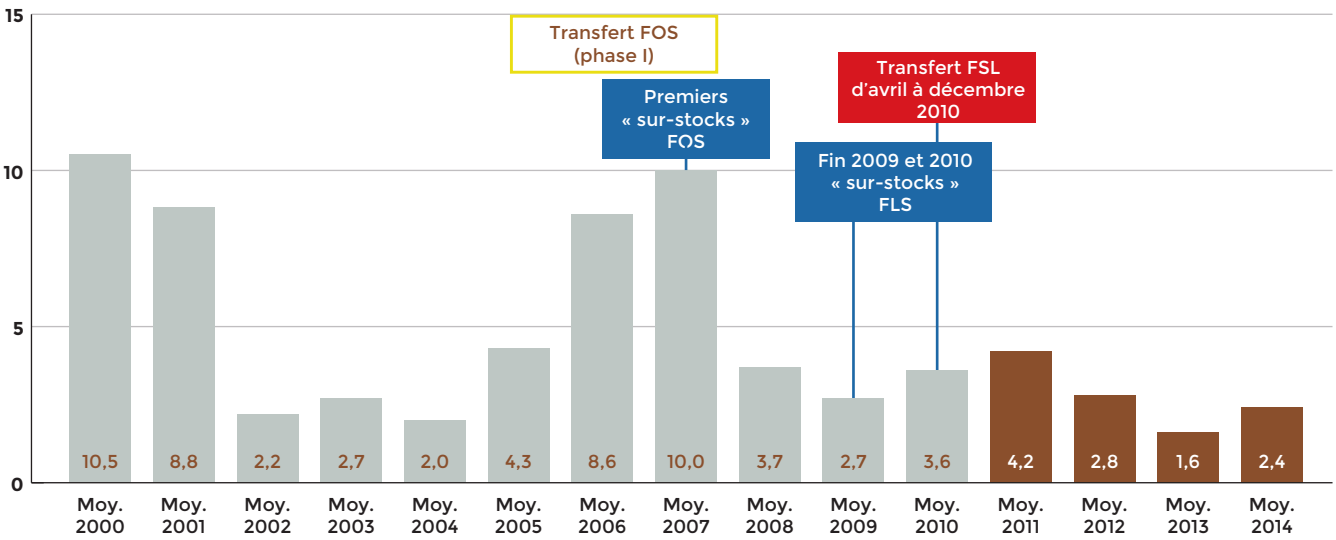


Globalement, les chiffrages en unités et en lots de l'année 2014 ne révèlent que peu l'impact des abandons de références survenus courant 2013, abandons qui se sont poursuivis au cours de l'année 2014 avec l'arrêt de 7 références pour les 3 secteurs d'activités confondus FLS, FOS et Sous-traitance.

Au cours de cette année le département poursuit également les actions correctives vis-à-vis des écarts internes et des écarts notifiés à l'EP de l'AP-HP lors des inspections ANSM d'octobre 2013.
La mobilisation du personnel des différents secteurs est totale dans cette démarche de validation (qualification des équipements, validation des produits et des procédés, inspection visuelle, et validation de nettoyage).
Ainsi, le Département de Production industrielle signe un très fort engagement pour résoudre les difficultés et améliorer encore le niveau qualité et de validation des activités tant pour ses secteurs internes, Logistique, Méthodes, FLS et FOS que pour l'unité de sous-traitance.

Le département de Production Industrielle reste attaché à mettre à disposition un stock de médicaments disponible pour les cessions aux hôpitaux, et termine l'année avec un taux moyen de références en rupture par semaine sur l'ensemble de l'année 2014 égal à 2,4 références en rupture sur les 61 références inscrites au catalogue fin décembre 2014.

Transfert FOS



Département Qualité

MISSIONS DU DÉPARTEMENT

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.

LES PROJETS RÉALISÉS EN 2014

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

1. **AQ-Opérationnelle et qualifications / validations :** productions internes et externes, laboratoires, essais cliniques, utilités, suivi des matériels à risque et systèmes d'information associés.
2. **AQ-Système :** documentation, indicateurs qualité, demandes de modification, revues qualités produits et systèmes d'information associés.
3. **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 88% de réalisation pour les FOS et 96% de réalisation pour les FLS, en progression pour les deux secteurs par rapport à l'exercice précédent.
Fin 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 finalisation de sa qualification.

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

Vérification des matériels à risque de l'AGEPS :
350 interventions en 2014 suivies par le Département Qualité et validation de 945 certificats et/ou rapports (soit 23% d'interventions en plus comparativement à 2013 et un nombre équivalent de certificats).
Poursuite des internalisations d'activités (en 2014, 37% des interventions sont effectuées en interne).

- **Systèmes d'information :**

Poursuite de la qualification du logiciel de la centrale de pesée et des magasins (XFP) et démarrage de la qualification de CODESOFT (logiciel d'édition des étiquettes).

AQ – Système

· **Système d'information (action AGEPS)**
Poursuite de la validation de la GED (Gestion Electronique de la Documentation Qualité) avec entrée de nouveaux types (évaluation et matrice de dossiers de lot) et extension de la GED à l'ensemble de l'AGEPS, notamment, les directions fonctionnelles.

· **Action de rédaction et de validation/ approbation des documents qualité**
Renouvellement de 14% des documents correspondant à 167 documents qualité.
Validation et approbation de 27% de procédures et 27% de documents techniques correspondant à 1180 documents et de 35 matrices de production.

· **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 2014, 150 dossiers évalués au regard des risques
- sur les 1255 dossiers ouverts depuis 2003, 65% 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 (41 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 410 réunions en 2014 (dont les réunions d'amélioration continue de la qualité pris en charge par la Direction)

· **Autres actions :**
Permanences de sécurité (réponses aux clients, cas d'alertes sanitaires).

AQ – Évaluation

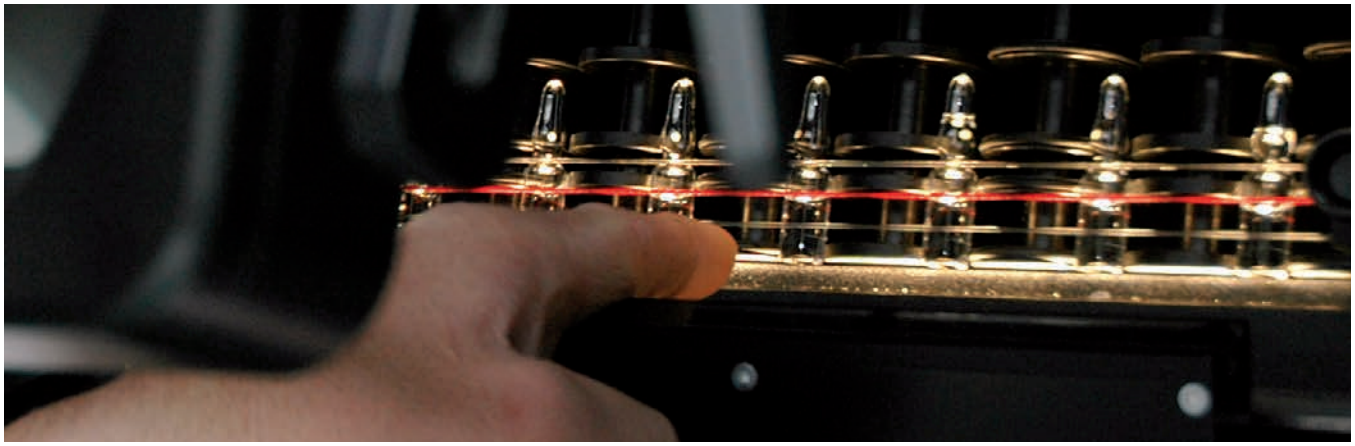
· **Actions d'évaluations qualité :**

4 évaluations en 2014 :
- 4 audits internes
- Suivi des écarts suite aux inspections ANSM

· **Autres actions :**
Libération : 40 lots de médicaments, soit 40 % des lots libérés en 2014.

LES ACTIVITÉS DE RECHERCHE ET D'ENSEIGNEMENT

- 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 ; 5AHU et ingénieurs/apprentis



Département Essais Cliniques

MISSIONS

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

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 :

1. Intervention en amont de la promotion AP-HP

Dans le cadre de l'appel à projet PHRC (national, cancer et interrégional), mais aussi, plus ponctuellement, pour la préparation d'autres appels d'offres (ANR, européens…), dès la rédaction des lettres d'intention, puis pour tous les projets présélectionnés, les 12 URC demandent une évaluation (approximative à ce stade) de la faisabilité et des coûts prévisionnels pharmaceutiques. Cette activité mobilise l'ensemble des personnels du secteur sur près de 2 mois.

Selon une logique similaire, le DEC contribue, sur demande du DRCD, à l'évaluation

- de projets soumis à promotion « hors appel d'offre »,
- de projets soumis à l'appel d'offre institutionnel CRC.

Ainsi, pour l'année 2014 :

- **75** projets ont été évalués dans le cadre de l'AO PHRC (National, INCA et inter régional) et CRC.
- **18** projets ont fait l'objet d'une analyse dans le cadre d'une demande de promotion Hors Appel d'offre

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

Pour chacun des projets soumis par le DRCD, un pharmacien référent est 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 : 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.

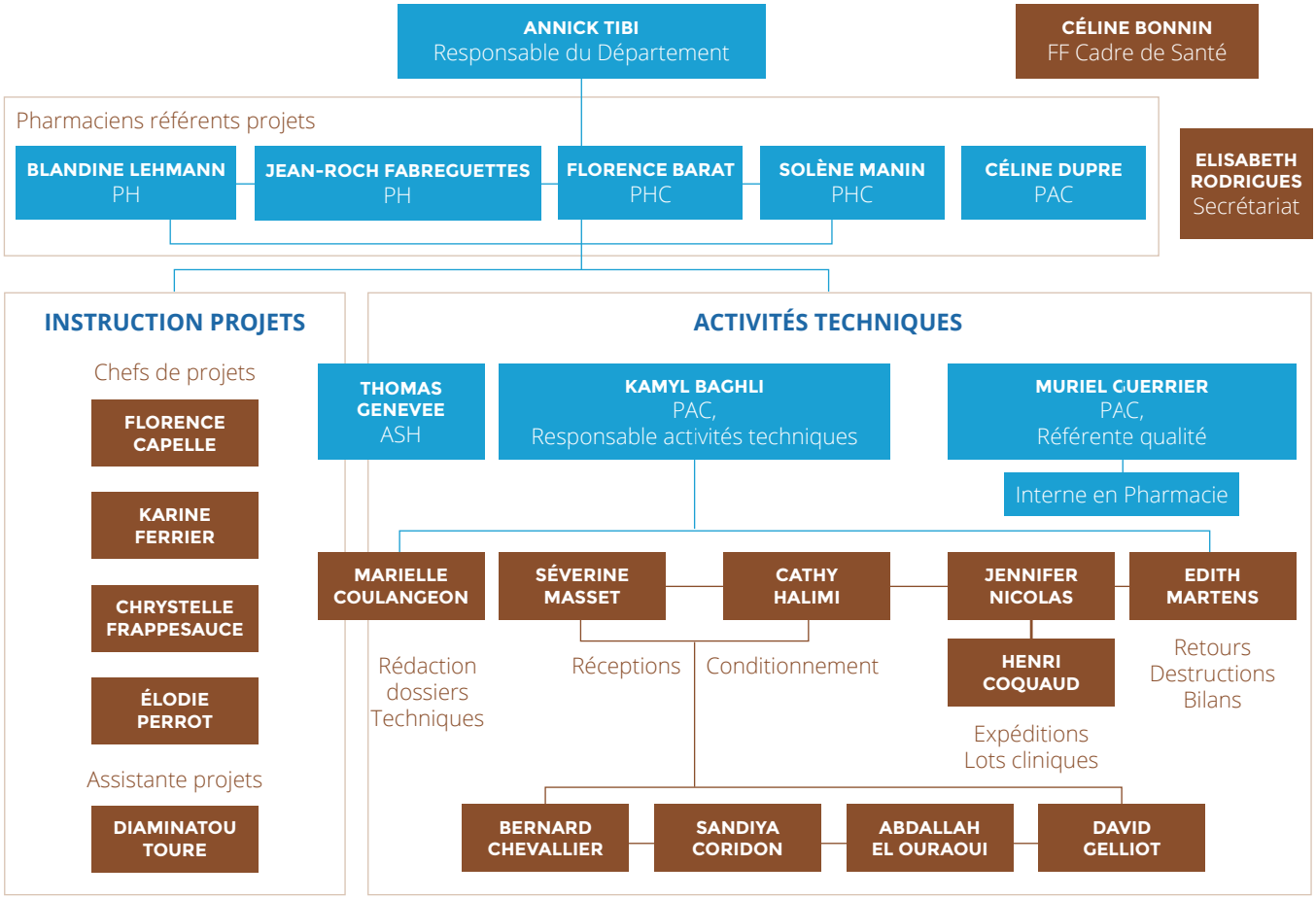
L'instruction de chaque projet intègre le choix d'une logistique externalisée (sous-traitance) par rapport à une prise en charge interne (médecine de ville, essais internationaux, essais de gros volumes). Le suivi en termes de production / contrôle qualité / approvisionnements des essais gérés en sous-traitance 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 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 :

> commandes, 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 et/ou de la complexité des projets pris en charge alerte sur les limites atteintes structurellement depuis plusieurs années par le DEC, pour certaines activités techniques, en particulier au regard des contraintes imposées par le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.



Légende :

: Personnel médical - : Personnel non médical

LE MOT DE LA RESPONSABLE DU DÉPARTEMENT ESSAIS CLINIQUES

Le Département Essais Cliniques, du fait de sa mission transversale de prestation de service en matière de volet pharmaceutique des essais cliniques, 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 imposent une réactivité et une adaptabilité maximale, alors même que l'activité est complexe et que les référentiels opposables sont de plus en plus rigides et contraignants.
Face à cette situation, des axes de progrès, dans des domaines très variés, nous paraissent essentiels à rappeler :

- sensibilisation des porteurs de projet à la nécessité d'une anticipation accrue : la préparation des appels à projets relève encore, le plus souvent, de l'urgence,
- fluidification des liens contractuels avec les industriels du médicament et du dispositif médical, intégrant la déclinaison des responsabilités pharmaceutiques : l'existence de contrats types reste exceptionnelle,
- gain en souplesse dans la formalisation des procédures d'achat,
- prise en considération des conséquences majeures des prolongations de durée d'inclusion sur les organisations et les coûts pharmaceutiques,
- travaux autour de la qualité et la gestion des risques associés à nos processus, avec une vigilance particulière sur les interfaces fonctionnelles.

Sur le plan des perspectives, nous considérons comme prioritaire :

- la fluidification de la prise en charge des **projets de dimension internationale :** le positionnement de l'AP-HP dans ces projets est très variable et l'étape initiale de contractualisation avec les autres partenaires est fondamentale,
- le renforcement des **liens avec les pharmaciens de PUI en charge des essais cliniques,** dont l'implication est indispensable pour de nombreux essais, en particulier pour des préparations / mises en insu extemporanées,
- l'accompagnement de l'institution dans les évolutions réglementaires en cours par exemple sur le financement des médicaments expérimentaux disponibles commercialement, les médicaments de thérapie innovante…

CHIFFRES CLÉS

Les tendances pour 2014 peuvent être résumées de la façon suivante :

- **Nouvelle augmentation notable** après la pose relative de 2013 du nombre de nouveaux projets reçus,
  - des URC, dans le cadre de la préparation des appels d'offre,
  - du DRCD pour prise en charge,
- **importance du nombre de recherches achevées ou arrêtées** au cours de l'année,
- **une légère diminution du nombre de nouveaux projets débutés**, mais de complexité plus grande avec pour conséquences :
  - une importance persistante du nombre d'essais en cours d'instruction,
  - une activité technique toujours en progression sur certains paramètres, malgré un recours accru à la sous-traitance.

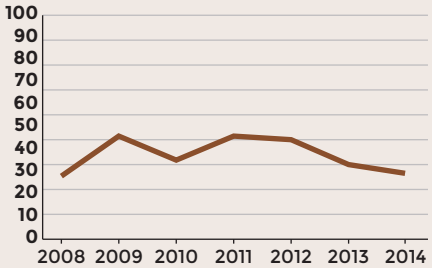
75 (29 en 2013) nouveaux projets de recherche ont été reçus du DRCD (dont 65 impliquant une participation effective du DEC)

30 nouveaux essais cliniques impliquant le DEC ont débuté

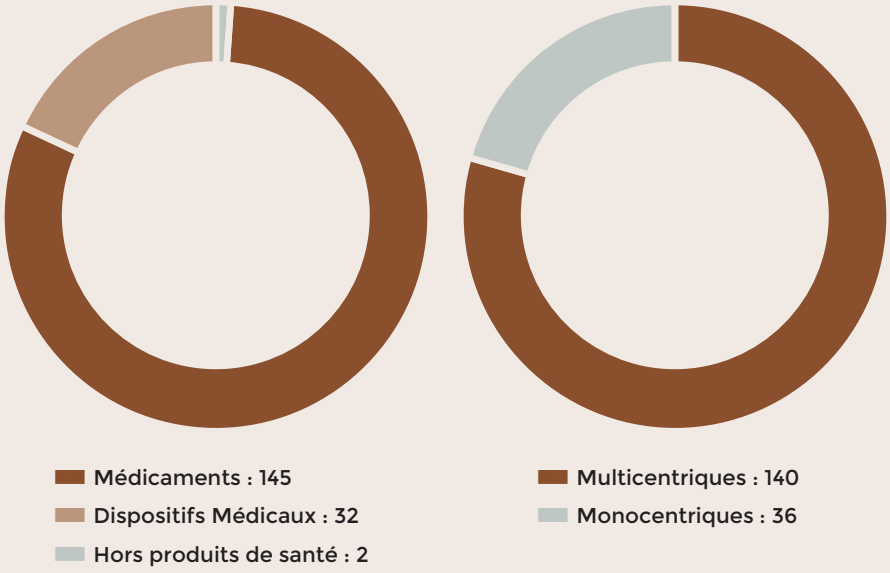
FIN 2014

176 essais sont en cours de réalisation

Essais débutés au cours de l'année



Caractérisation des essais en cours de réalisation fin 2014



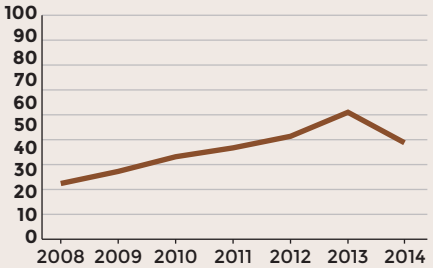
En termes de contractualisation, ces projets ont fait l'objet, pour l'organisation des approvisionnements, de :

21 nouveaux contrats de dons (médicaments ou DMS) et/ou de prêts (équipements)

15 marchés publics d'achat spécifiques (ou avenants)

9 marchés de sous-traitance (ou avenants)

Évolution du nombre de projets en cours de réalisation (2007-2014)



Parallèlement, **50** (40 en 2013) **« 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.

La prise en charge technique, en interne au DEC, des essais en cours de réalisation, a généré une activité encore croissante sur certains secteurs :

253 opérations de commandes et réceptions

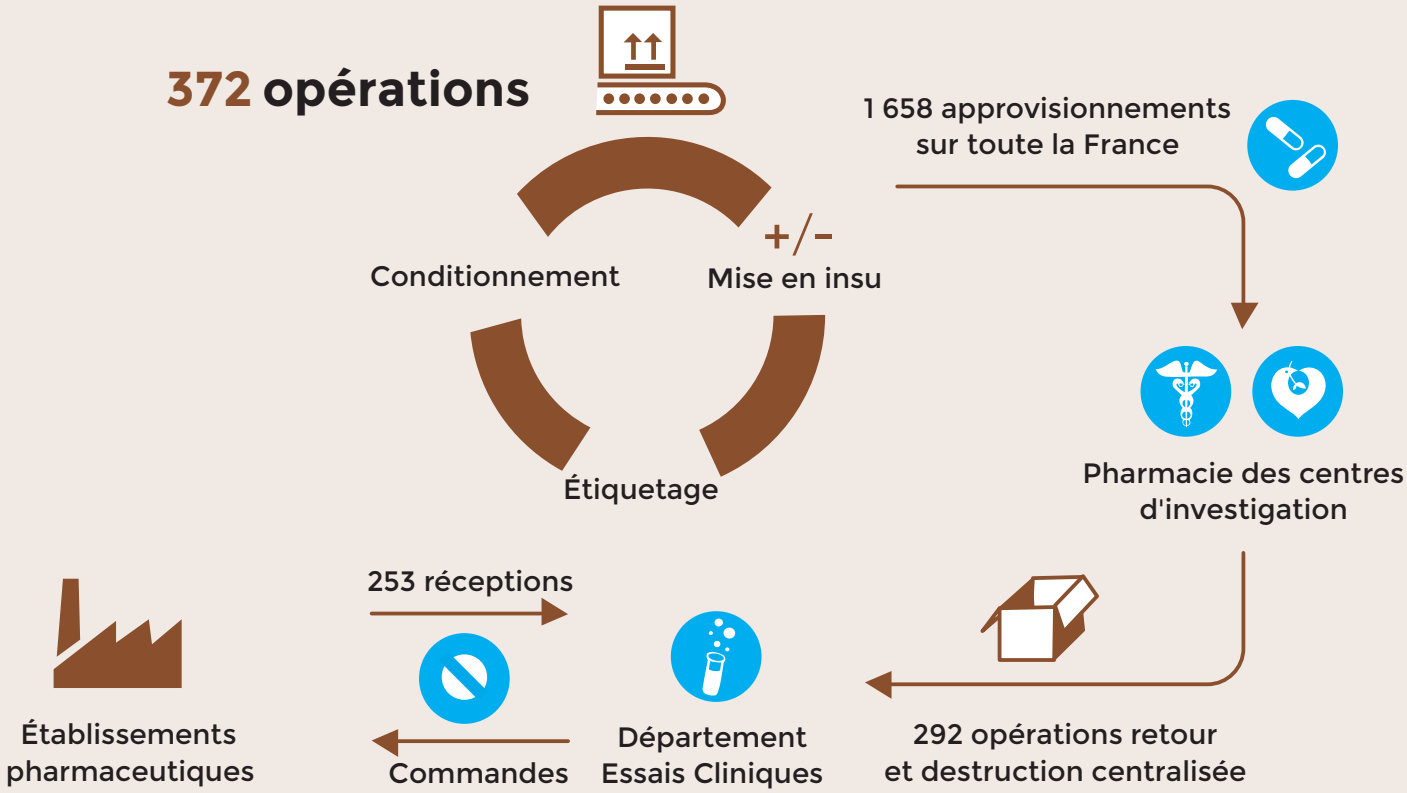
372 opérations de conditionnement / étiquetage des produits expérimentaux (mise en aveugle, coffrets patients adaptés...)

1 658 opérations d'approvisionnement des centres d'investigation sur le territoire national

292 opérations de récupération des produits non utilisés en fin d'étude et destruction centralisée

Année	Commande/Réception		Conditionnement		Expéditon	Retour	Destruction
	nb d'UT	nb d'opération	nb d'UT	nb d'opération	nb d'opération	nb d'opération	nb d'UT
2014	290 315	253	18 906	372	1 658	292	1 049 625
2013	152 239	300	20 908	368	2 356	420	732 846

Les chiffres clefs de l'activité technique en 2014



RECHERCHES PHARES EN 2014

Depuis 2012, le département accompagne l'équipe du Pr. D. Klatzmann dans son travail de recherche sur l'utilisation de l'**IL-2 à faible dose dans le traitement de pathologies auto-immunes.** Cet effort s'est poursuivi en 2014, puisque fin décembre 2014, deux essais multicentriques sont en cours de réalisation **(TRANSREG et DFIL2-CHILD)** et deux autres en instruction. L'essai européen **DIABIL-2,** qui devrait débuter au premier semestre 2015, correspond à un challenge particulièrement important, avec des facteurs de complexité à plusieurs niveaux :

- forme d'IL-2 adaptée à l'administration faible dose, développée, spécifiquement pour cet essai, par une start-up n'ayant pas le statut d'établissement pharmaceutique,
- complexité de l'élaboration du circuit pharmaceutique, non seulement liée à la prise en compte des spécificités des différents états participant, mais également à la méthodologie de l'essai (en double insu, portant sur plusieurs groupes de patients (enfants/adolescents et adultes, 2 régimes de traitement, adaptation de dose en fonction de la surface corporelle...), à une utilisation en ambulatoire, malgré les contraintes de la chaîne du froid, impliquant des « flying nurses » formés à la recherche...

Un nouvel essai en médecine générale de ville, **BECOMEG,** a été lancé au cours de l'année 2014. Retenu au PHRC 2013, il vise à évaluer, en double aveugle contre placebo, l'efficacité et la tolérance d'une corticothérapie orale pour la prise en charge des exacerbations aiguës de BPCO. Les expériences antérieures (BIVIR, BACLOVILLE) nous ont permis de proposer une prise en charge optimisée dans des délais courts, malgré un nombre de patients (1043) et de centres (300) importants.

L'essai **PREMELIP,** ciblant la neuroprotection du grand prématuré en prépartum, en double insu contre placebo, a nécessité le développement et la fabrication d'une solution injectable de mélatonine faiblement dosée. Son instruction est achevée fin 2014 sur les aspects pharmaceutiques et il devrait pouvoir débuter au premier trimestre 2015.

Certains projets, débutés ou poursuivis en 2014, 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…) :

- **ALLOZITHRO :** essai multicentrique en double insu contre placebo, visant à évaluer l'efficacité d'un traitement de deux ans par azithromycine dans la prévention du syndrome de bronchiolite oblitérante au décours de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez 460 patients : l'activité de conditionnement « à façon » de coffrets pré-randomisés correspond à un volume d'activité technique majeur.

- **LORACLOFT :** essai en double insu contre placebo en SAMU/SMUR, trois bras de traitement intégrant quatre médicaments expérimentaux injectables, et des dispositifs médicaux spécifiques. L'un des médicaments est importé et fait l'objet de ruptures de stock récurrentes, un autre a une péremption extrêmement courte ; l'essai a été interrompu en juillet 2014 pour des motifs d'impossibilité d'approvisionnement.

- **LIPS :** essai visant à évaluer, en double insu contre placebo, l'effet du lanréotide sur le ralentissement du déclin de la fonction rénale chez les patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante. Ce projet complexe et ambitieux a débuté en 2014 et fait l'objet d'une gestion particulièrement tendue.

Mais aussi **HYFACO** dont le rythme d'inclusion très rapide impose un investissement technique majoré sur une courte période, **FOLOTOX** et **TRANSPHIL** dont les circuits sont complexes, les supports nombreux, la présentation des UT très particulière…

Des recherches portant sur des médicaments radiopharmaceutiques sans AMM, pour examen TEP **(MLAPOCHI, AVILL,…)** ont vu leur instruction s'achever en 2014 et les inclusions devraient pouvoir débuter au premier trimestre 2015.

De façon très positive, l'année 2014 a été celle de la fin des inclusions pour plusieurs essais particulièrement lourds et/ou complexes à accompagner au plan pharmaceutique **(STERNOCAT, EPO-TBI, ASTER, MYACOR,…).**

A l'inverse, il nous faut rappeler que des recherches débutées depuis plusieurs années et présentant des lenteurs d'inclusion **(PENTOCLO, NEBIDYS, ANASILPRA, BEZURSO, MUCOCRAV , ANTARCTIC, OREX, STAVAS…)** impactent l'activité pharmaceutique. 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/ou mise en forme pour assurer les échanges de stocks sur site en évitant tout risque de rupture de traitement de patients et/ou d'interruption des inclusions dans les recherches concernées.

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.

Les essais **CSM Ssc, PRISME et Paste ES** restent en cours d'instruction fin 2014.

AUTRES FAITS MARQUANTS EN 2014

1. **Sur le versant Qualité et gestion des risques :** la déclinaison des objectifs qualités 2014 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 (QUALILAB)
     - en interne (atelier thématique)
     - un premier CREX

   – Création/mises à jour de 8 procédures, 14 documents techniques, 11 fiches emplois

   – Rédaction et transmission au DRCD pour aval d'un rapport d'analyse des risques associés aux modalités de transport des médicaments expérimentaux (Température ambiante / chaine du froid)

   – **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 conduit à la formalisation de certains liens avec le « Promoteur AP-HP ». **Fin 2014, les écarts relevés sont clôturés.**

2. En 2014, 8 essais en double insu 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 tests et de validation. Ces tests, toujours plus nombreux compte tenu du nombre croissant d'essais nécessitant une gestion informatisé du circuit des unités de traitement, participent à l'augmentation d'activité de notre équipe sur ce périmètre. Parallèlement une optimisation de l'utilisation des e-CRF est en cours.

FORMATION

Au plan des enseignements, le Département Essais Cliniques 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 :
    - « 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 ».

> **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 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).
  – Première formation des personnels de recherche aux aspects pharmaceutiques des RBM (URC Paris Nord, Hôpital Sainte Anne)

DOSSIERS PRIORITAIRES EN 2015

Projets de recherches particuliers :

Pour l'année 2015 plusieurs projets d'envergure nécessiteront impérativement la participation des PUI pour la mise en insu des médicaments expérimentaux injectables **(EXAFIP, ESBAM, REOVAS…).**

D'autres projets retenus au PHRC 2014 seront d'impact majeur sur l'activité du DEC en 2015

METFOVIR : essai en double aveugle contre placebo, visant à évaluer l'efficacité préventive d'un traitement de longue durée par metformine sur la survenue d'un cancer hépatique sur cirrhose VHC. Son volume est hors norme au regard de l'activité du DEC.

SELNAC : essai pilote portent sur un faible nombre de patients mais ayant nécessité la mise en œuvre d'un marché d'importation, le développement d'une formule de placebo dispersible et aromatisée.

SUBNIGAV : essai en double insu versus placebo évaluant la substitution nicotinique en garde à vue sur 1000 sujets, nécessitant, au-delà des contraintes liées à la mise à disposition de patch placebo, une organisation des circuits intégrant des lieux inhabituels (commissariats…).

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.

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.

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 (traça alternative..).

L'instruction du projet **SHEN,** portant sur un médicament issu de la médecine traditionnelle chinoise et devant se dérouler sur le territoire chinois reste en cours en 2014. Une première visite, en Chine, des structures pharmaceutiques impliquées a eu lieu au premier trimestre 2014. De façon réciproque, le département a accueilli une délégation de médecins et d'industriels chinois sur son site.

Cependant, il faut admettre que notre visibilité sur les projets « phares » de l'année à venir reste assez faible du fait du calendrier des résultats des appels à projets 2014 d'une part, et du nombre non négligeable de promotions « Hors Appel d'offres » d'autre part.
Les délais de mise en œuvre sont parfois terriblement longs pour des motifs indépendants du processus institutionnel d'instruction et quelques exemples méritent d'être présentés :

- Contractualisation difficile pour l'obtention d'un médicament expérimental retiré du marché, puis questionnements de l'ANSM autour des pré-requis à son utilisation pédiatrique (C-HLC)

- Usage pédiatrique d'un médicament récent ayant fait l'objet d'une « exemption » à l'obligation de développement pédiatrique lors de son enregistrement : refus par l'ANSM des modalités d'administration proposées **(HANDI-PTH)**

- Retard du dépôt pour cause de modification du protocole pour l'essai **KEFI** du fait de la publication de données imposant une modification de l'hypothèse évaluée.

Démarches transversales :

- Nous poursuivrons en 2015 notre contribution à la démarche qualité déployée par le DRCD tant sur son versant documentaire (intégration des documents contributifs à la GED) que sur ses aspects plus organisationnels en lien avec le déploiement d'un système d'information partagé.
- Nous finaliserons les travaux initiés en 2014 sur les spécificités de prise en charge pharmaceutique des essais portant sur des dispositifs médicaux, des essais portant sur des produits frontière (ADDFMS, compléments alimentaires…)

Fonctionnement de la plateforme PARTNERS labélisée par E-CRIN

L'année 2015 devrait voir le lancement des premiers projets instruits. Parallèlement, un groupe de travail, constitué en 2014, poursuivra ses travaux visant à formaliser le processus de prise en charge de ces projets internationaux particuliers.

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS DE L'ANNÉE 2014

Publications

FABREGUETTES J.R. est co-auteur des 3 publications suivantes :

- **Comprehensive determination of the cyclic FEE peptide chemical stability in solution.**
  J Pharm Biomed Anal. Vol 89, 15 Feb 2014, 50–55

- **Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.**
  Lancet Neurol. 2014 Feb; 13(2):150-8. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70307-7. Epub 2014 Jan 8.

- **Towards a clinical use of human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors: a translational experience.**
  Eur Heart J. 2015 Mar 21;36(12):743-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehu192. Epub 2014 May 16.

Communications affichées

- CISSE A, MANIN S, KOLSKI M, BAGHLI K, EMPANA BARAT F, TIBI A
  Respect de la chaine du froid lors du transport de médicaments expérimentaux: "qualification de caisses isothermes"
  HOPIPHARM 2014, 13 au 16 mai 2014

- K BAGHLI, M GUERRIER, S MANIN, A TIBI
  Preliminary risk analysis applied to pharmaceutical management in clinical trials: experimental drugs reception
  43th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy - Copenhagen, Denmark, 22-24 October 2014

Communications orales

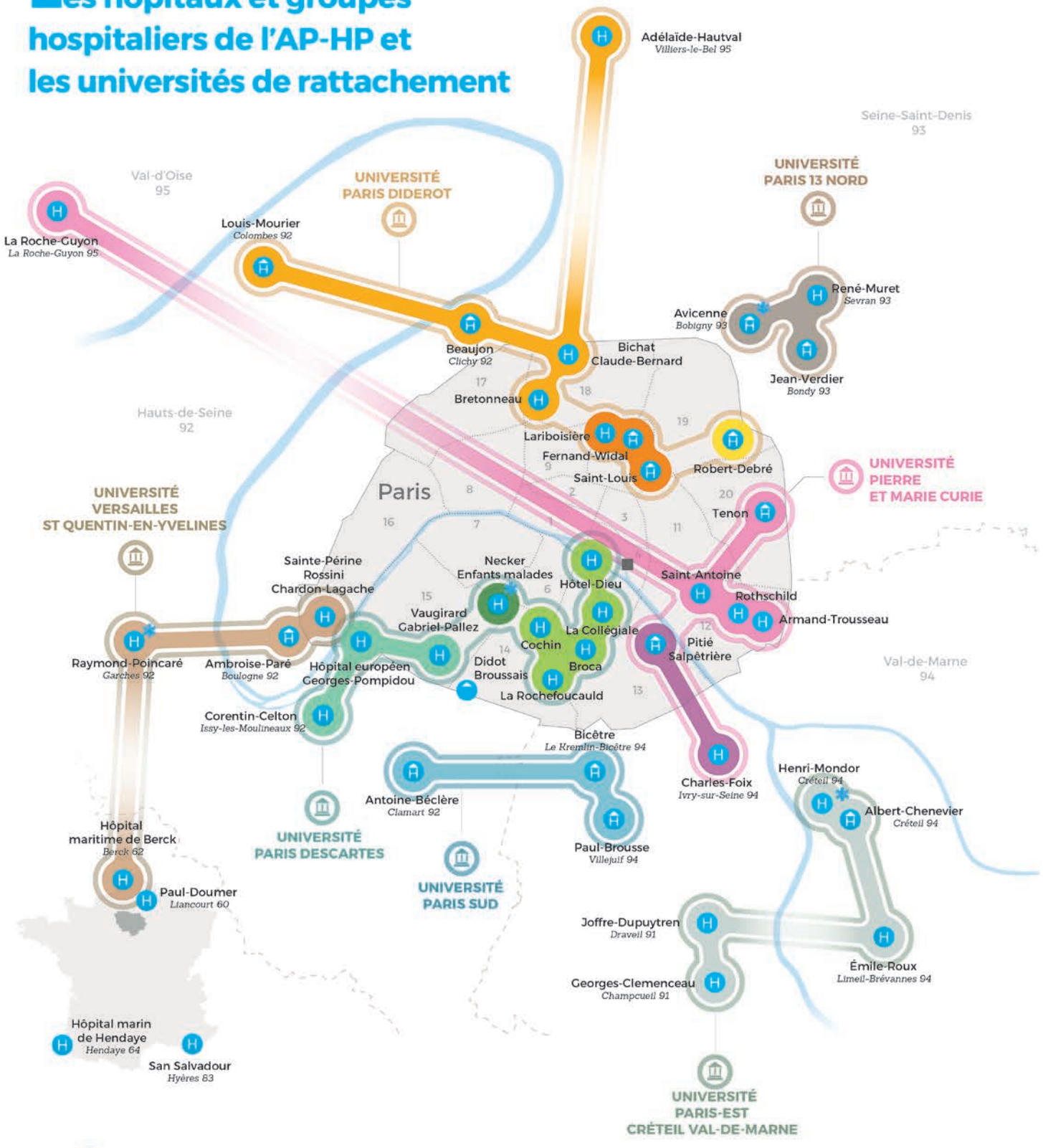
- A. TIBI
  De la pré-clinique à la première administration à l'Homme
  Journée Recherche & Santé « Biologie cellulaire, développement, recherche clinique et translationnelle » AVIESAN – ITMO Santé Publique – 23 janvier 2014, Paris

- R. TANG, A. TIBI
  Questions propres à l'étude de la pharmacopée chinoise : le point de vue d'un industriel chinois et de l'AGEPS
  Colloque Médecines complémentaires, Médecine chinoise - Pour une pratique basée sur les preuves, 15 mai 2014, Paris

- B. GRAZ, J. HU, L. GAMBOTTI, A. BAUMELOU, A. TIBI
  Comment aller vers des recommandations méthodologiques communes ? Vers l'élaboration en commun d'un guide de bonnes pratiques
  Colloque Médecines complémentaires, Médecine chinoise - Pour une pratique basée sur les preuves,
  15 mai 2014, Paris

- JH TROUVIN, F. LEMARRE, I. MADELAINE, A. TIBI
  Médicaments de thérapie innovante (thérapie génique, thérapie cellulaire, ingénierie tissulaire) – essais cliniques, circuit du médicament hospitalier
  Journée FMC - AP-HP - 26 novembre 2014, Paris

Les hôpitaux et groupes hospitaliers de l'AP-HP et les universités de rattachement



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

AGEPS

AGENCE GÉNÉRALE
DES ÉQUIPEMENTS ET PRODUITS DE SANTÉ

7, rue du Fer à Moulin - 75005 Paris
13, rue Lavoisier - 92000 Nanterre
Tél : 01 46 69 13 13 - Fax : 01 46 69 13 01
www.ageps.aphp.fr

Design graphique et mise en page : Siquant - Photos AP-HP : Patricia Simon, FreeImages.com/Marcin Jochimczyk/ Jeff Hire/Thier Aquino/sasha dunaevski/Pawel Kryj/Jean Scheijen/Adam Ciesielski/jaylopez - Novembre 2015