HAL
open science

Optimisation de la gestion de l'échantillothèque des médicaments expérimentaux dans un laboratoire pharmaceutique

Linda Bessaraoui

To cite this version:

Linda Bessaraoui. Optimisation de la gestion de l'échantillothèque des médicaments expérimentaux dans un laboratoire pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02279496

HAL Id: dumas-02279496

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02279496v1

Submitted on 5 Sep 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2019 N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2019

par

Bessaraoui Linda

Née le 16 juillet 1992 à Montivilliers (76)

Optimisation de la gestion de l'échantillothèque des médicaments expérimentaux dans un laboratoire pharmaceutique

Président du jury : Mr VERITE Philippe, Professeur des Universités

Membres du jury : Mme TRITTER Anne-Sophie, Responsable Assurance Qualité Systèmes

Mr GUERBET Michel, Professeur des Universités

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Mme Anne-Sophie Tritter, Responsable Assurance Qualité Systèmes, pour m'avoir accompagnée et guidée tout au long de mon année d'alternance, pour le temps consacré à la relecture de cette thèse et pour tous les précieux conseils.

Je souhaite également remercier Mr Philippe Vérité, Professeur de chimie analytique et responsable de la filière industrie à la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rouen, pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, pour la qualité de votre enseignement ainsi que pour votre implication pour la filière industrie.

Je tiens à remercier Mr Michel Guerbet, Professeur de toxicologie et directeur du département pharmacie de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rouen, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, pour votre disponibilité et la qualité de votre enseignement.

Je remercie mes parents qui m'ont soutenue et m'ont encouragée tout au long de mes années d'études. Merci de m'avoir donnée toutes les chances pour réussir.

Merci aux membres de ma famille et plus particulièrement à ma sœur pour son soutien inconditionnel.

Enfin, je tiens à remercier mes amis pour tous ces moments partagés.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie

M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(disponibilité)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	HCN	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Hong **LU**	Biologie

M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie **MOHAMED**	Chimie Organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Marianne **LAINE**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

Table des matières

Remerciements **2**
Liste des tableaux **15**
Liste des figures **16**
Liste des abréviations **17**
Introduction **18**
Partie 1 : Cycle de vie d'un médicament avant sa commercialisation **19**
1 La recherche de nouvelles molécules actives **19**
2 Le développement pré-clinique du médicament **22**
3 Les essais cliniques **25**
3.1 Recherche clinique : intervenants et rôles 25
3.2 Les phases des essais cliniques 27
3.2.1 Phase 1 27
3.2.2 Phase 2 28
3.2.3 Phase 3 28
3.2.4 Phase 4 ou surveillance post AMM 30
3.3 Les critères d'évaluation des effets d'un médicament 32
3.4 Limites des essais cliniques 33
3.5 Avantages et inconvénients pour un patient 33
3.6 Réglementation encadrant la recherche clinique 34
4 La fabrication des médicaments expérimentaux **38**
4.1 Le contexte réglementaire 38
4.2 L'annexe 13 et les modifications apportées par le nouveau règlement européen n°536/2014 40
4.2.1 Gestion de la qualité 40
4.2.2 Personnel 41
4.2.3 Locaux et matériel 42
4.2.4 Documentation 43
4.2.5 Production 44
4.2.6 Contrôle de la qualité 47
4.2.7 Libération des lots 48
4.2.8 Expédition 49

4.2.9 Réclamations 49
4.2.10 Rappels et retours 50
4.2.11 Destruction 50
4.2.12 Synthèse et conclusion 51
Partie 2 : L'échantillothèque des médicaments expérimentaux **54**
1 Rôle de l'échantillothèque dans un contexte pharmaceutique **54**
2 Exigences réglementaires encadrant l'échantillothèque **56**
2.1 Réglementations 56
2.2 Réglementations spécifiques des médicaments expérimentaux 57
3 Optimisation de la gestion de l'échantillothèque des médicaments expérimentaux **59**
3.1 Objectif du projet 59
3.2 Etat des lieux de l'échantillothèque des médicaments expérimentaux 59
3.2.1 Main d'œuvre 60
3.2.2 Méthode 61
3.2.3 Matière 63
3.2.4 Milieu 65
3.2.5 Matériel 66
3.2.6 Diagramme d'Ishikawa récapitulatif 67
3.2.7 Cartographie du processus existant 68
3.3 Etablissement d'un plan d'action 69
3.4 Mise en place des actions 73
3.4.1 Transfert de responsabilité 73
3.4.2 Sécurisation 76
3.4.3 Durée de conservation 76
3.4.4 Nouveau processus de destruction 76
3.4.5 Inventaire des échantillons à détruire 77
3.4.6 Modifications documentaires 78
3.5 Analyse des résultats et discussion 79
Conclusion **81**
Annexes **82**
Références bibliographiques **87**

Liste des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des quatre phases des essais cliniques 32
Tableau 2 : Dates clés dans l'évolution de la règlementation encadrant les essais cliniques 37
Tableau 3 : Synthèse des précisions apportées dans le nouveau guide 53
Tableau 4 : Durées de conservation des échantillons selon la procédure interne 64
Tableau 5 : Analyse d'impact 71
Tableau 6 : Tableau récapitulatif des responsabilités du processus de destruction 75

Liste des figures

Figure 1 : La genèse d'un médicament 19
Figure 2 : Les acteurs de la recherche clinique..... 27
Figure 3 : Diagramme d'Ishikawa 60
Figure 4 : Pyramide documentaire de la gestion des échantillons des médicaments expérimentaux..... 61
Figure 5 : Diagramme d'Ishikawa du processus de gestion de l'échantillothèque des médicaments expérimentaux 67
Figure 6 : Cartographie du processus existant de gestion des échantillons 68
Figure 7 : Logigramme récapitulatif du processus concernant les matières premières, articles de conditionnement primaires et produits semi finis..... 74
Figure 8 : Logigramme récapitulatif du processus concernant les produits finis 75
Figure 9 : Nouvelle pyramide documentaire relative à la gestion des échantillons des médicaments expérimentaux 78

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

LEEM : Les Entreprises du Médicament

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

3R : Réduire, Raffiner, Remplacer

CEVMA : Centre Européen pour la Validation des Méthodes Alternatives

CPP : Comité de Protection des Personnes

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

PGR : Plan de Gestion des Risques

CSP : Code de la Santé Publique

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

GMP : Good Manufacturing Practice

SCC : Supply Chain Clinique

AQP : Assurance Qualité Produits

MP : Matière Première

AC : Article de Conditionnement

PSF : Produit Semi Fini

DM : Dispositif Médical

PF : Produit fini

Introduction

De la découverte de la molécule jusqu'à sa commercialisation, un médicament passe par des étapes de développement complexes. Parmi ces étapes, les essais cliniques sont une nécessité en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament (AMM).

Les médicaments expérimentaux produits par l'industrie pharmaceutique et utilisés durant ces essais doivent être des médicaments de qualité, efficaces et sûrs pour garantir la sécurité des personnes se prêtant à la recherche. Cela permet également de s'assurer que les résultats de ces recherches ne sont pas affectés par de mauvaises conditions de fabrication.
Pour cela, l'industrie pharmaceutique doit se soumettre à des textes réglementaires qui définissent des conditions de fabrication précises.

L'une des demandes des autorités en matière de fabrication des médicaments expérimentaux est la mise en place d'un lieu de conservation d'échantillons représentatifs de chaque lot de matière première, d'article de conditionnement et de produits finis. Ces lieux de conservation sont appelés « échantillothèque » et nécessitent un processus de gestion robuste.

L'objectif de cette thèse est donc de répondre à la problématique suivante : « Comment optimiser la gestion de l'échantillothèque des médicaments expérimentaux ? »

Après avoir présenté les différentes étapes du développement d'un médicament avant sa mise sur le marché en s'intéressant tout particulièrement aux essais cliniques, le contexte réglementaire qui encadre les activités de fabrication des médicaments expérimentaux sera présenté.

Dans une seconde partie, un état des lieux de l'échantillothèque des médicaments expérimentaux sur site sera exposé afin d'en retirer des axes d'améliorations et d'établir un plan d'actions. Enfin, les actions mises en place seront développées pour ouvrir la discussion sur les résultats obtenus et les optimisations encore possibles pour ce processus de gestion de l'échantillothèque.

Partie 1 : Cycle de vie d'un médicament avant sa commercialisation

Si la découverte de médicaments était autrefois le plus souvent issues de la sérendipité c'est-à-dire de façon inattendue, comme lors de la découverte de la pénicilline par Fleming en 1928 (1), ce n'est plus le cas aujourd'hui. Dorénavant le développement d'un nouveau médicament provient de stratégies bien établies.

Ce développement dure environ une quinzaine d'années et représente un investissement d'environ un milliard d'euros selon les entreprises du médicament (LEEM) (2).

Différentes étapes permettent le développement d'un médicament (3) :

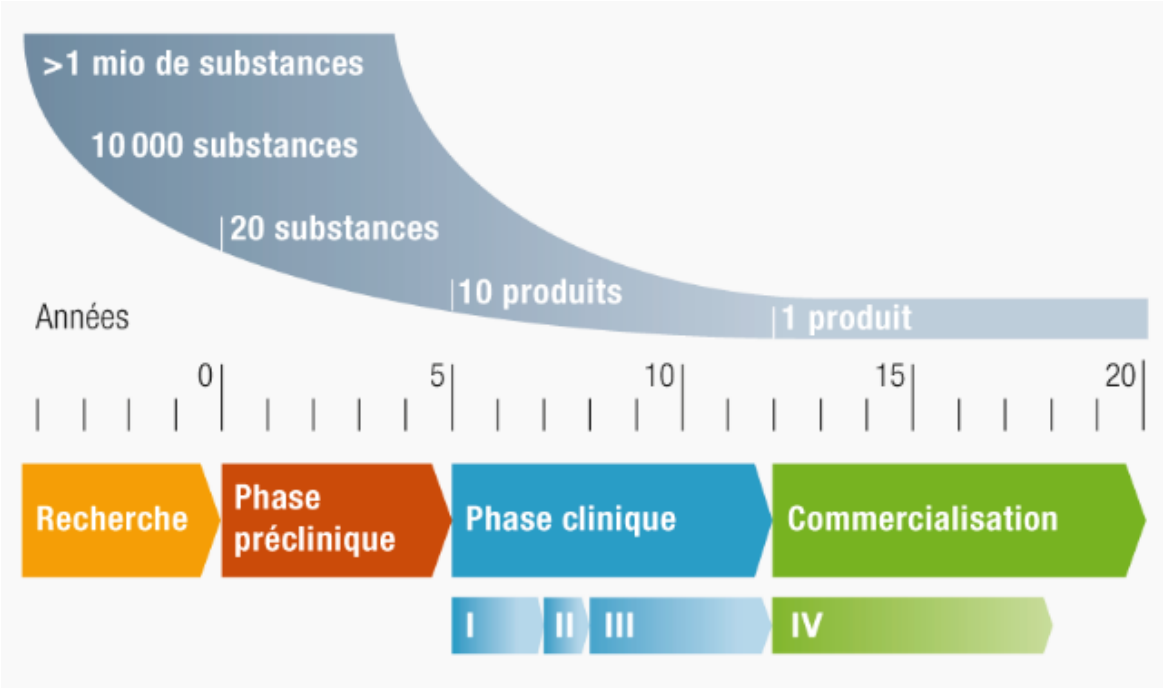

Figure 1 : La genèse d'un médicament

1 La recherche de nouvelles molécules actives

La première étape de découverte d'un médicament est la recherche et plus particulièrement la recherche fondamentale. Elle consiste à acquérir de nouvelles connaissances relatives au fonctionnement normal et pathologique de l'organisme pour ainsi mieux comprendre les

facteurs responsables d'une maladie. Il s'agit le plus souvent d'identifier une nouvelle cible thérapeutique impliquée dans les mécanismes liés à une maladie. Cette cible peut être une entité chimique ou biochimique comme par exemple un récepteur ou une enzyme. Ce travail est réalisé dans les centres publics de recherche et dans les universités mais aussi dans les laboratoires pharmaceutiques privés.

La recherche appliquée, quant à elle, consiste en des travaux originaux entrepris en vue d'acquérir des connaissances nouvelles, conduits vers un but ou un objectif pratique déterminé. Elle vise souvent à discerner les applications possibles des résultats d'une recherche fondamentale (4).
Il s'agit donc à ce niveau de rechercher des molécules susceptibles de prévenir, diagnostiquer, guérir ou traiter une maladie.

Ces molécules peuvent être issues de différentes sources :

- De l'extraction animale,
- De l'extraction minérale,
- De l'extraction végétale,
- Des biotechnologies,
- Des dérivés sanguins,
- De la synthèse chimique.

Environ dix mille substances naturelles ou synthétiques sont sélectionnées et testées le plus souvent par criblage (appelé également « screening » en anglais) afin de retenir celles pouvant être efficaces sur la cible. Ces molécules sont ainsi soumises à une batterie de tests afin d'étudier leurs propriétés chimiques et pharmacologiques. Avec les progrès de l'informatique, il est même possible de modéliser par imagerie en trois dimensions (3D) les molécules et les récepteurs pour prédire les compatibilités dimensionnelles ligand-récepteur. À ce stade, ce sont principalement les entreprises de biotechnologie privées et les grandes sociétés pharmaceutiques qui financent ou qui effectuent ce type de recherche.

Dix molécules environ, sur les dix mille initialement criblées, présentant un potentiel intérêt thérapeutique, sont retenues. Un brevet est alors déposé. Il permet de garantir à son titulaire le monopole d'exploitation durant 20 ans et peut être prolongé grâce à un certificat complémentaire de protection pour atteindre les 25 ans.

En 2017, 46 nouveaux médicaments ou associations de médicaments ont été autorisés dans l'Union Européenne, un niveau identique à celui de 2016 (2). Cela démontre le dynamisme de la recherche pharmaceutique.

Même si les stratégies de recherche divergent selon les entreprises pharmaceutiques, presque toutes axent leur recherche sur des molécules qui permettront un retour rapide sur investissement. Pour cela les molécules doivent avoir un fort potentiel de ventes.

Ainsi la recherche porte le plus souvent sur des maladies pour lesquelles la prévalence des malades est élevée et augmente sans cesse (comme les maladies liées au vieillissement) et/ou portent sur des maladies à faibles solutions thérapeutiques (cas pour le domaine de la cancérologie).
C'est pourquoi le domaine de la cancérologie occupe de loin la première place en nombre de nouveaux médicaments autorisés, viennent ensuite les domaines thérapeutiques suivants : l'infectiologie, la dermatologie et la rhumatologie.

A l'inverse certaines maladies sont délaissées. C'est le cas pour de nombreuses maladies rares puisque le développement et la commercialisation de médicaments ne sont pas rentables pour les industries pharmaceutiques du fait du nombre restreint de malades.
En Europe une maladie est dite « rare » lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2000. Ces maladies concernent 3 à 4 millions de personnes en France et plus de 30 millions en Europe (5). En l'absence de recherche et de traitements pour ces maladies rares, on parle alors de « maladie orpheline ».

La mise sur le marché de médicaments pour ces maladies reste un enjeu crucial, c'est pourquoi au niveau européen des mesures ont été mises en place pour faciliter leur accès au marché. Ces mesures sont les suivantes (6) :

- Une reconnaissance officielle du statut de médicament orphelin,
- Une aide scientifique pour le développement du médicament,
- Des exemptions de taxe
- Une exclusivité commerciale de 10 ans
- Une AMM centralisée donc valable pour l'ensemble de l'Union Européenne.

2 Le développement pré-clinique du médicament

L'étape suivante correspond aux études de développement pré-cliniques qui sont réalisées par des laboratoires pharmaceutiques ou universitaires. Les molécules sont alors testées sur deux types de modèle. D'abord « *in vitro* » c'est-à-dire en dehors de l'organisme vivant, sur des cellules mises en culture ou encore sur des organes isolés. Si les résultats sont concluants l'efficacité de la molécule doit être prouvée « *in vivo* » (sur l'animal) selon les bonnes pratiques de laboratoire qui garantissent, en plus d'un traitement éthique de l'animal de laboratoire, la qualité et l'intégrité des données recueillies. Ces essais *in vivo* sont indispensables avant l'administration chez l'Homme et toutes les informations recueillies durant ces études seront utilisées pour la demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament.

Durant ces essais, on étudie (7) :

- La pharmacologie pour mesurer la ou les activités de la molécule, comprendre et valider le mécanisme d'action lorsque cela est possible. Par ailleurs, les études de pharmacologie de sécurité permettent d'approfondir les connaissances de l'effet du médicament sur les principaux organes (cœur, cerveau, poumon).
- La pharmacocinétique qui renseigne sur le comportement et le devenir de la molécule dans un organisme vivant. Il s'agit plus précisément d'étudier les modalités d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination.
- La toxicologie pour établir la NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), dose à laquelle on n'observe pas d'effet toxique, et déterminer les organes cibles. Plus exactement, les données étudiées sont la toxicité aigüe, subaiguë, chronique, la repro-toxicologie, le pouvoir cancérigène et mutagène. Ces données, et plus particulièrement la NOAEL, serviront de base pour déterminer la première dose à administrer chez l'Homme (« *first in Human* »).

L'utilisation des animaux à des fins scientifiques est très encadrée. La directive européenne 2010/63/CE (8) définit les conditions dans lesquelles l'expérimentation animale peut être pratiquée au sein de l'Union européenne. Cette directive soutient la réduction de l'utilisation des animaux de laboratoire à travers le principe éthique des 3R (Réduire, Raffiner, Remplacer) (9). Ce principe des 3R a été élaboré en 1959 et consiste à la réduction

du nombre d'animaux utilisés, au remplacement des méthodes par exemple en utilisant des méthodes *in vitro* ou des modèles numériques (« *in silico* ») et au raffinement des méthodes pour supprimer ou soulager la douleur ou la détresse des animaux. Pour cela, des procédures non invasives (imagerie) doivent être mises en place ainsi que des soins adéquats et l'utilisation d'anesthésie et d'analgésie. Il faut également réduire la durée de certaines études notamment des études toxicologiques et mettre en place des procédures d'euthanasie appropriées.

Ces principes contribuent au développement de l'utilisation de méthodes alternatives pour remplacer ou diminuer le nombre d'animaux utilisés lors ces essais (10). Pour satisfaire les besoins dans ce domaine, un centre européen pour la validation des méthodes alternatives (CEVMA) a été créé.
En plus de répondre à des principes éthiques, ces méthodes permettent une réduction des coûts et un gain de temps lié au développement du médicament. En effet, l'usage d'animaux requiert beaucoup de travail, nécessite des infrastructures réglementées, un personnel qualifié et formé aux bonnes pratiques de laboratoire et nécessite beaucoup de temps car les études sont souvent plus longues. Les expérimentations chez l'animal de laboratoire requièrent aussi la validation des protocoles par un comité d'éthique.

Si, depuis 2009, l'expérimentation animale est interdite au sein de l'Union Européenne dans le domaine des cosmétiques, cela ne peut pas être le cas dans le domaine pharmaceutique. En effet, les méthodes alternatives ne peuvent pas remplacer totalement la recherche animale car certains éléments sont trop complexes à reproduire, c'est le cas, notamment, pour les études portant sur l'organisme entier.

Les effets toxiques observés lors des études de développement pré-cliniques *in vivo* d'un médicament permettent d'identifier les organes cibles de la toxicité, mais permettent aussi d'identifier des effets indésirables provoqués par le médicament testé. L'identification de ces effets indésirables constituera une base précoce pour la mise en place de la pharmacovigilance et permettra de mettre en place des suivis particuliers lors des essais cliniques (ex : suivi de la fonction hépatique).

Les essais pré-cliniques *in vivo* présentent cependant des limites.
La durée d'observation reste limitée et certains effets qui se manifestent chez l'Homme ne se manifestent pas chez l'animal et des différences d'efficacité entre l'Homme et l'animal peuvent survenir du fait de la variabilité inter-espèces. De plus, un effet néfaste peut aussi ne pas être détecté s'il n'est pas recherché et il peut être difficile de simuler une pathologie existante.

C'est pourquoi les essais chez l'Homme sont nécessaires et qu'à l'issue de ces étapes en laboratoire, si les résultats semblent intéressants, il sera ainsi décidé de passer aux essais cliniques. L'ensemble de données non-cliniques et cliniques sont complémentaires et sont indispensables pour l'évaluation du risque lié à l'utilisation du médicament. De plus en parallèle des essais chez l'Homme, des expérimentations sur l'animal continueront de se dérouler (cas des études de toxicologie).

3 Les essais cliniques

Avant la mise sur le marché d'un médicament, des essais cliniques sont réalisés. Il s'agit d'une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales (11). Ainsi à travers ces essais, de nouveaux types de traitement ou de nouvelles stratégies thérapeutiques sont évalués afin de pouvoir juger de leur efficacité et de leur utilité par rapport aux traitements déjà disponibles sur le marché.

Ces essais sont organisés et pratiqués chez l'Homme sain et malade et poursuivent trois buts qui sont d'établir ou de vérifier, selon les cas, certaines données :

- Pharmacodynamiques (action exercée par le médicament sur l'organisme),
- Thérapeutiques (efficacité et tolérance),
- Pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament).

L'essai peut être orienté sur l'étude du médicament ou sur l'étude d'une pathologie auxquels cas le médicament servira alors d'agent réactif.

3.1 Recherche clinique : intervenants et rôles

Tout essai clinique implique différents acteurs clés (11).

Le promoteur est défini par les textes de loi comme étant la personne physique ou morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine. Il peut s'agir d'un médecin, d'une association de recherche ou encore d'un laboratoire pharmaceutique par exemple.

Le promoteur ou son représentant légal doit être établi dans l'Union Européenne. Il est garant de la qualité de l'essai et de la sécurité des participants. Il assure la gestion des aspects administratifs et financiers et a obligation de souscrire à une assurance pour les participants. Il est également de sa responsabilité de mettre à disposition les médicaments expérimentaux et il est l'interlocuteur des autorités. Un protocole est rédigé et décrit le déroulement et les détails de l'étude comme le plan expérimental, les examens prévus (signes cliniques, biomarqueurs, pathologies cliniques, etc…), la sélection des personnes participantes

(critères d'inclusion ou d'exclusion), le traitement (posologie, fréquence, voie d'administration, forme galénique), l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité, le recueil et le traitement des données, la méthode statistique, la description des systèmes de contrôle et d'assurance qualité. Ce protocole est soumis à un comité de protection des personnes (CPP) et à l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) afin d'être évalué et pour autoriser sa mise en œuvre.
Le promoteur désigne des investigateurs pour la réalisation de l'essai clinique.

Un investigateur est une personne physique qui dirige ou surveille la réalisation de l'essai clinique. L'investigateur doit être un médecin ou une personne qualifiée. Lorsque le promoteur confie la réalisation à plusieurs investigateurs sur un même lieu ou sur plusieurs lieux, le promoteur désigne parmi eux un investigateur principal. L'investigateur est notamment responsable de la conduite générale de l'étude, des conditions matérielles de l'essai et de la sécurité pour le patient. Il est également en charge de recueillir le consentement des patients. Il recueille les données et est responsable des décisions d'ordre médical liées à l'essai. De plus, il rédige le rapport final.

Le promoteur nomme également un attaché de recherche clinique qui est chargé du contrôle la qualité et de la conformité de l'essai. Il veille au respect du protocole de l'étude, des bonnes pratiques cliniques (BPC) et des procédures opératoires standards de l'essai. Il est le garant de la qualité des données recueillies.

La commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) est, quant à elle, chargée de surveiller la collecte des données relatives aux participants aux essais cliniques.

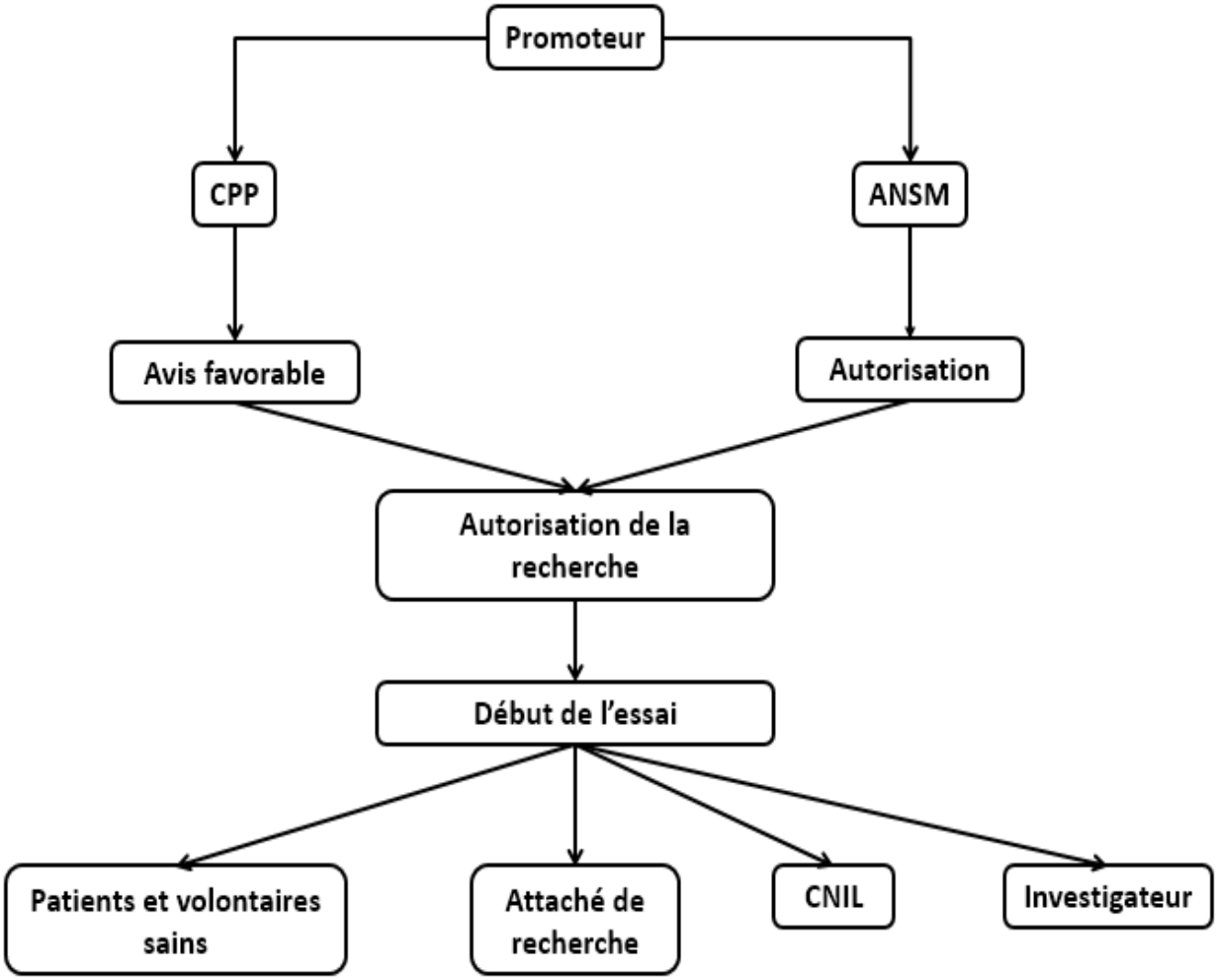

Figure 2 : Les acteurs de la recherche clinique

3.2 Les phases des essais cliniques

Les essais cliniques sont divisés en quatre phases. Les trois premières ont lieu avant la demande d'AMM tandis que la quatrième phase est réalisée a posteriori (12).

3.2.1 Phase 1

Il s'agit de la première administration chez l'Homme. Cette phase est réalisée le plus souvent chez le volontaire sain et chez un faible nombre de participants (quelques dizaines).

Elle porte sur l'innocuité de la molécule et a pour objectif d'évaluer sa tolérance chez l'Homme et d'établir un profil concernant les paramètres pharmacocinétiques. Le but est également de déterminer la dose minimale active. Elle n'a cependant pas pour but d'affirmer l'effet thérapeutique du produit.

Elle peut durer de quelques jours à quelques mois et est réalisée sous strict contrôle, dans des services habilités sous la responsabilité de médecins spécialisés.

Certains traitements peuvent faire exception à cette phase 1, c'est le cas pour les anti cancéreux qui entreront directement en phase 2 puisqu'ils présentent une toxicité trop élevée pour être administrés chez le sujet sain.

3.2.2 Phase 2

L'étude de phase 2 est conduite chez des petits groupes de patients malades et peut durer de quelques mois à deux années. Elle a pour but de mettre en évidence l'efficacité thérapeutique et de déterminer la dose optimale (posologie) du médicament dans l'indication thérapeutique revendiquée. L'objectif est également de mettre en évidence les effets indésirables à court terme.

3.2.3 Phase 3

Cette phase est également appelée phase des essais comparatifs et a pour finalité de démontrer l'efficacité du traitement par comparaison avec un autre médicament ayant la même indication ou un placebo. Un placebo est un traitement en apparence identique mais sans substance active. Cet essai est mené sur une large population de malades (quelques milliers) et peut durer de plusieurs mois à plusieurs années. Il est essentiel que les conditions soient aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation afin de déterminer les caractéristiques propres du médicament comme les interactions médicamenteuses ou encore l'influence de l'âge sur les résultats. Elle permet aussi d'évaluer le bilan sécurité/efficacité et d'étudier les effets indésirables les plus fréquents.

Le plus souvent ces essais sont multicentriques nationaux ou internationaux c'est-à-dire que l'étude se déroule simultanément dans différents centres et cela pour éviter les biais liés aux facteurs géographiques, génétiques ou encore ethniques.

De préférence, les essais sont réalisés en double insu (appelé aussi double aveugle). Cela signifie que ni le patient ni les investigateurs ne savent si le patient a reçu le placebo ou le traitement. Pour cela, l'emballage des médicaments portent uniquement des numéros de code qui sont inscrits dans le dossier médical du patient. Ceci permettra, lors de l'analyse des

données, de déterminer qui a reçu le médicament et qui a reçu le placebo. Il est nécessaire que les formes galéniques du produit actif et du placebo soient identiques (forme, couleur, aspect général).

Par ailleurs, l'étude est généralement randomisée. La randomisation est l'opération qui répartit les participants de manière aléatoire (tirage au sort) dans le groupe recevant le placebo et le groupe recevant le traitement (un médecin peut avoir tendance à donner aux patients les plus gravement atteints le traitement qu'il estime le plus actif). L'objectif de la randomisation est donc d'assurer l'absence de biais de sélection des patients.
Ainsi grâce à la procédure de double insu et à la randomisation, si des différences de résultats sont observées entre les deux groupes, elles pourront être imputées uniquement à la différence de traitements reçus.

A l'issue de la phase 3, si les résultats recueillis attestent de l'efficacité du médicament, un dossier de demande d'AMM peut être déposé auprès de l'ANSM ou de l'agence européenne du médicament (EMA) dans le cadre des procédures centralisées. Ces agences évaluent la qualité, la sécurité et l'efficacité du nouveau médicament qui doit présenter un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés. En France, l'AMM est accompagnée de deux annexes. Il s'agit en premier du résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui précise la dénomination du médicament, la composition qualitative et quantitative, la forme pharmaceutique, les indications thérapeutiques, la posologie, la forme pharmaceutique, les mises en gardes spéciales et précautions d'emploi, les interactions avec d'autres médicaments, les contre-indications, les effets indésirables et la population cible. Ce RCP est destiné aux professionnels de santé.
En second, il s'agit de la notice pour le patient qui reprend ces informations dans un vocabulaire plus accessible.

Après l'obtention de l'AMM, le médicament est commercialisé mais la surveillance des effets indésirables continue à travers la pharmacovigilance. Des essais supplémentaires peuvent également être demandés afin d'élargir l'AMM pour une autre indication ou une autre population cible.

3.2.4 Phase 4 ou surveillance post AMM

On parle de phase 4 lorsque le produit est commercialisé. Cette phase permet de recueillir les effets indésirables. Elle est réalisée sur la population traitée, dans les conditions habituelles d'emploi définies par l'AMM du médicament et donc sur un nombre de patients souvent très important. C'est ce que l'on appelle la pharmacovigilance.

Lors de cette phase, on peut détecter des effets indésirables rares qui n'auraient pas été mis en évidence dans les phases précédentes à cause du faible nombre de participants aux essais cliniques et des critères d'inclusions et d'exclusions stricts, ou encore des complications tardives liées à l'utilisation du médicament.
Cette phase a aussi pour but d'affiner la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et donc d'optimiser son utilisation sur des aspects tels que la durée d'administration ou encore le rythme de prise.

Depuis 2005, dans le cadre d'une réglementation européenne, l'AMM s'accompagne d'un plan de gestion des risques (PGR) dans le cas d'un médicament contenant une nouvelle substance active (13). Il peut aussi être mis en place après sa commercialisation si des changements importants sont effectués (comme une nouvelle indication, un nouveau dosage, un nouveau procédé de fabrication ou une nouvelle voie d'administration) ou qu'un risque est identifié. Un PGR a pour but de caractériser ou de prévenir un risque lié à un médicament, de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché et de surveiller les conditions réelles d'utilisation. En cas de besoin, des mesures complémentaires aux activités de routine sont mises en place tel que : un renforcement de la pharmacovigilance sur certains risques mis en évidence par le PGR, des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation et des mesures de minimisation du risque passant par des documents d'informations pour les professionnels de santé ou les patients.

Ces mesures de renforcement de la surveillance s'inscrivent dans la prévention des crises et des scandales sanitaires. La France a connu de nombreux scandales sanitaires tels que le scandale de la thalidomide qui a provoqué de graves malformations congénitales durant les années 60 ou plus récemment le scandale du Médiator®, un médicament ayant causé des centaines de morts.

Aussi, selon l’article R5139 du code de la santé publique (CSP) (14), le médicament peut faire l’objet d’une suspension ou d’un arrêt de sa commercialisation. Une suspension d’AMM ne peut pas excéder un an et la décision de retrait ne peut intervenir qu'après que le titulaire de l'autorisation ait été invité à fournir ses explications.

Ces décisions interviennent si (15) :

- Il apparait que la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi,
- L'effet thérapeutique fait défaut,
- La spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée,
- Il apparaît que les renseignements fournis sont erronés,
- Les conditions prévues lors de la demande de mise sur le marché ne sont pas ou plus remplies,
- L’étiquetage ou la notice du médicament ne sont pas conformes aux prescriptions générales ou spécifiques prévues.

	Effectif	Objectif	Durée
Phase I	Faible nombre de participants (quelques dizaines) Chez le volontaire sain	Evaluer la tolérance et les paramètres pharmacocinétiques Déterminer la dose minimale active	De quelques jours à quelques mois
Phase II	Petits groupes de patients malades	Mise en évidence de l'efficacité thérapeutique et des effets indésirables à court terme Déterminer la posologie optimale du médicament dans l'indication thérapeutique revendiquée	De quelques mois à deux années
Phase III	Large population de patients malades (quelques milliers)	Confirmation des propriétés thérapeutiques Evaluer le bilan sécurité/efficacité Etudier les effets indésirables les plus fréquents	Plusieurs mois à plusieurs années
Phase IV	Nombre élevé de patients malades (population)	Recueillir les effets indésirables et déterminer les éventuelles interactions médicamenteuses	Illimité

Tableau 1 : Récapitulatif des quatre phases des essais cliniques

3.3 Les critères d'évaluation des effets d'un médicament

Afin de mettre en évidence l'effet d'un traitement, il faut définir durant un essai clinique des critères pour mesurer l'efficacité et les effets indésirables.

Dans l'idéal, ces critères doivent être (16) :

- Précis,
- Issus d'un consensus dans la communauté médicale,
- Reproductibles,
- Pertinents, c'est-à-dire significatifs en terme clinique,
- Facilement mesurables,
- Disponibles chez tous les sujets,
- Ethiques.

On privilégie un critère de jugement principal, de préférence un critère clinique (comme par exemple la disparition d'un symptôme, le taux de rémission complète ou encore la survie sans rechute). Ce critère est utilisé pour le calcul du nombre de sujets nécessaires à la mise en évidence de la différence espérée entre les traitements comparés. Seul ce critère permettra de conclure sur l'efficacité ou non du traitement.

En plus de ce critère principal, d'autres critères peuvent être analysés. Ces critères sont considérés comme secondaires et il n'est pas possible de conclure sur ces types de critères (même si son analyse a été prévue d'emblée dans le protocole). Ils sont simplement présents à titre documentaire.

D'une façon générale, il ne faut pas multiplier les critères puisque cela rend l'interprétation des résultats impossibles.

3.4 Limites des essais cliniques

Les sujets se prêtant à des essais cliniques peuvent ne pas être totalement représentatifs du type de population qui recevra le médicament en raison des critères d'inclusion et d'exclusion stricts lors des essais. En effet les patients avec des comorbidités ou les sujets à risque peuvent être écartés des essais cliniques. Ces sujets à risque sont par exemple les enfants, les personnes âgées, les femmes enceintes ou les sujets présentant des insuffisances comme par exemple des insuffisances rénales ou hépatiques.

De même lors des essais, les conditions sont différentes de l'après commercialisation puisque les prises se déroulent le plus souvent en milieu hospitalier et sur des durées réduites avec un nombre de sujets limités (17).

3.5 Avantages et inconvénients pour un patient

Participer à un essai clinique présente divers avantages à titre individuel pour le patient.

Si le traitement est efficace, le patient le reçoit avant même sa commercialisation. Cela peut être particulièrement intéressant lorsque le patient ne répond pas aux traitements ou présente des effets indésirables sévères aux traitements déjà commercialisés sur le marché.

Le suivi médical est renforcé par rapport à un traitement courant ce qui est un apport non négligeable pour le patient. En effet, le patient est soumis à plus d'examens médicaux et de visites médicales à la fois pendant et après l'essai.

Si les résultats sont positifs, une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) peut être délivrée par l'ANSM à un participant pour qu'il puisse continuer à recevoir le traitement dans l'attente de l'AMM.

Le patient bénéficie également de la gratuité des soins et d'une indemnisation financière.

Toutefois, ces essais cliniques présentent aussi des inconvénients. Le patient peut ne pas recevoir le nouveau traitement mais le placebo ou le traitement de référence. Il est également possible que le patient reçoive un traitement expérimental moins efficace que prévu ou entrainant des effets indésirables inattendus. Le patient peut également avoir à se déplacer puisque les études se déroulent le plus souvent en centres spécialisés, ce qui peut engendrer des contraintes pour avoir l'accès à de nouveaux traitements.

Un essai clinique exige du temps car il impose de nombreux examens médicaux.

3.6 Réglementation encadrant la recherche clinique

Les recherches sur les personnes humaines sont soumises à un cadre juridique très strict. Les différents textes adoptés définissent le champ d'application de ce type de recherche et permettent la protection des participants.

Les premiers principes fondamentaux d'éthique à l'international ont été établis par le Code de Nuremberg en 1947 qui a constitué une réponse aux expériences médicales nazies lors de la seconde guerre mondiale (18).
Ce code a été complété par la Déclaration d'Helsinki (19) rédigée par l'association médicale mondiale en 1964. Il s'agit d'une déclaration des principes éthiques applicables à la recherche médicale et qui a pour but de fournir des recommandations aux médecins. Une des lignes principales de cette déclaration est que « les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet ». Par ailleurs, elle attache une

importance particulière à l'obtention par écrit d'un consentement éclairé. Depuis lors, cette déclaration a été révisée 7 fois, la dernière version datant de 2013.

En France, le premier texte législatif à avoir encadré les essais cliniques est la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, dite loi Huriet-Sérusclat (20). Cette loi a imposé la création de comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale pour évaluer chaque projet d'étude et a permis la mise en place de règles d'éthique. En conséquence de cette loi, les essais cliniques ne peuvent être pratiqués sur une personne sans son consentement libre et éclairé. Cela signifie que le participant doit pouvoir à tout moment, et sans encourir aucun préjudice et aucune pression, se retirer de l'essai. Ces essais doivent se dérouler sous la surveillance de médecins qualifiés qui sont tenus de présenter clairement au patient tous les risques d'une conduite thérapeutique.

Cette loi a été renforcée par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique qui transpose dans le droit français la directive européenne 2001/20/CE (21) dite « essais cliniques médicaments » de 2001. Le but était de mettre en place un cadre légal européen et par conséquent d'harmoniser les pratiques entre les états membres, de mettre à disposition des outils de surveillance et de renforcer les mesures de protection des personnes en particulier les personnes vulnérables. Des comités de protection des personnes ont été créés. Sans l'avis favorable de ce comité, une recherche biomédicale ne peut pas avoir lieu. Cette directive a placé les BPC au centre de la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

La directive européenne 2001/20/CE n'a cependant pas permis une complète harmonisation des pratiques au sein des états de l'Union Européenne. Pour faire face aux difficultés rencontrées par les industriels et les académiques, la commission européenne a élaboré le règlement UE n°536/2014 (22) qui a été publié au journal officiel de l'Union Européenne le 27 mai 2014.

L'entrée en application de ce règlement dans les différents Etats membres de l'Union européenne était initialement prévue en mai 2016 mais ne sera finalement effective qu'après la mise à disposition d'un portail informatique européen et d'une base de données

européenne. L'agence européenne du médicament sera responsable de la gestion de ce portail.

Le promoteur déposera sa demande sur ce portail qui regroupera toutes les informations et les données relatives à l'essai et qui sera, pour partie, accessible au public. Par cet accès, l'Union Européenne souhaite accorder une plus grande transparence.

Ce règlement européen devrait abroger la directive 2001/20/CE et s'appliquer sans transposition nécessaire puisqu'il s'agit d'un règlement. Il aura pour but de renforcer l'attractivité de l'Union Européenne et de permettre aux patients un accès à des traitements innovants.

Pour cela les dispositions suivantes seront mises en place :

- Un cadre juridique commun,
- Un niveau élevé de protection des personnes,
- Une évaluation indépendante par des comités d'éthique,
- Un seul dépôt de la demande,
- Un dossier de demande unique,
- Une évaluation scientifique coordonnée entre états membres,
- Des délais fixes de réponse,
- Un régime d'approbation tacite,
- Un seul protocole pour tout l'essai dans l'Union Européenne,
- Une plus grande transparence des essais,
- Un contrôle par l'Union Européenne.

Pour consolider un peu plus la protection des personnes, la loi Jardé (23) a été votée en 2012 et est appliquée depuis 2016 en France. Cette loi modifie la classification des essais en les classant selon le niveau de risque encouru par les personnes se prêtant à la recherche.

Les nouvelles catégories sont les suivantes :

- Recherches interventionnelles dites de catégorie 1 qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle,

- Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimes dites de catégorie 2 qui ne portent pas sur les médicaments et dont des risques et des contraintes figurent parmi une liste fixée par arrêté du ministère chargé de la santé,
- Recherches non interventionnelles dites de catégorie 3 qui ne présentent aucun risque ni contrainte. Il s'agit d'actes pratiqués et de produits utilisés de manière habituelle.

Pour ces trois catégories, il est nécessaire d'obtenir l'avis favorable du CPP auquel doit s'ajouter, pour la première catégorie, l'autorisation de l'ANSM.

Le tableau suivant reprend les dates clés de l'évolution de la réglementation :

1947	Code de Nuremberg
1964	Déclaration d'Helsinki
1988	Loi Huriet-Sérusclat
2001	Directive européenne 2001/20/CE
2004	Transposition de la directive dans la Loi française : Loi de Santé Publique
2012	Loi Jardé relative aux recherches impliquant la personne humaine.
2014	Règlement européen n°536/2014 relatif aux essais cliniques des médicaments à usage humain et abrogeant la Directive 2001/20/CE

Tableau 2 : Dates clés dans l'évolution de la règlementation encadrant les essais cliniques

4 La fabrication des médicaments expérimentaux

4.1 Le contexte réglementaire

D'après l'article L5121-1-1 du code de la santé publique (24), on considère un médicament expérimental comme :
« Un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris comme placebo, lors d'un essai clinique. ».

L'avantage d'une définition juridique est que ce type de produit est soumis à une réglementation très stricte.
Le document de la Commission européenne intitulée « Questions & Answers » (25) publié dans le Volume 10 d'Eudralex et disponible sur son site internet rappelle que le médicament comparateur disposant d'une AMM et utilisé conformément à son AMM dans l'essai est un médicament expérimental conformément à l'article 2(d) de la directive 2001/20/CE.
Par conséquent toutes les dispositions du code de la santé publique relatives aux médicaments expérimentaux s'appliquent pour le médicament comparateur (notamment fourniture gratuite, étiquetage, circuit de dispensation, vigilance des essais).

Conformément aux directives européennes et aux textes législatifs et réglementaires français, la fabrication de médicaments destinés à être expérimentés sur l'Homme ne peut être effectuée que dans des établissements pharmaceutiques autorisés après inspection de l'ANSM et sous la responsabilité d'une personne qualifiée. Par ailleurs, l'article L1121-13 du CSP (26) autorise la réalisation par un pharmacien des opérations d'approvisionnement, de conditionnement et d'étiquetage des médicaments expérimentaux dans les lieux de recherche.

L'ensemble de ces opérations doivent se dérouler en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF) à la fois pour garantir la sécurité des personnes se prêtant à la recherche mais aussi pour s'assurer que les résultats de ces recherches ne sont pas affectés par de mauvaises conditions de fabrication.

Les BPF constituent un référentiel légalement opposable par les autorités réglementaires comme l'ANSM en France et sont une transposition en droit français du guide EU good manufacturing practice (EU GMP) (27).

La fabrication de médicaments expérimentaux est plus complexe et peut présenter des risques supplémentaires par rapport à celle d'un produit déjà présent sur le marché du fait : qu'il peut s'agir d'un principe actif nouveau et dont la connaissance de la toxicité n'est pas complète, que la production se fait à petite échelle, que la validation des procédés peut présenter des lacunes et que ces produits nécessitent un conditionnement particulier (sous forme de coffret pour un patient pour une période de traitement précise avec le plus souvent randomisation et mise en insu). Enfin, le conditionnement et l'étiquetage des médicaments expérimentaux sont probablement plus complexes et sont susceptibles de donner lieu à davantage d'erreurs (également plus difficiles à détecter) que pour des produits commercialisés. C'est pourquoi pour garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité, une ligne directrice est dédiée exclusivement à la « Fabrication des médicaments expérimentaux » dans les GMP. Il s'agit de l'annexe 13 (28). Cette annexe est retranscrite dans les BPF en tant que ligne directrice 13.

De plus, suite à la parution du règlement UE n°536/2014, cité précédemment et qui devrait entrer en vigueur dès la mise en place d'un portail et d'une base de données européenne, un guide détaillé dédié uniquement aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain sera mis en place. Il remplacera l'annexe 13 des GMP et ainsi la ligne directrice 13 des BPF. Même s'il n'est pas encore applicable, la dernière version de ce guide a été publiée en décembre 2017 (29).
Ce règlement est complété par le règlement délégué (UE) n°2017/1569 (30) qui précise les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux à usage humain et fixe les modalités d'inspection.

Le guide s'appliquera à la fabrication et à l'importation de médicaments expérimentaux à usage humain mais exclura les médicaments expérimentaux de thérapie innovante qui sont classés en quatre catégories : les médicaments expérimentaux de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire et les médicaments expérimentaux combinés de thérapie innovante. Ces catégories de médicaments feront l'objet d'un autre guide détaillé.

De même, ce guide exclura les activités de reconstitution (dilution ou dissolution avant administration par exemple) qui ne sont pas considérées comme des activités de fabrication.

4.2 L'annexe 13 et les modifications apportées par le nouveau règlement européen n°536/2014

L'annexe 13 a la particularité de ne pas traiter uniquement des aspects relatifs à la qualité mais de toutes les étapes du circuit tel que :

- La gestion de la qualité,
- Le personnel,
- Les locaux et matériel,
- La documentation,
- La production,
- Le contrôle de la qualité,
- La libération des lots,
- L'expédition,
- Les réclamations,
- Les rappels et retours,
- La destruction.

La structuration du nouveau guide est proche de celle de l'annexe 13. Cependant, il présente quelques modifications décrites ci-dessous.

4.2.1 Gestion de la qualité

4.2.1.1 Dans l'annexe 13

Selon l'annexe 13, un système d'assurance qualité robuste doit être conçu, mis en place et contrôlé par le fabricant ou l'importateur. Ce système doit être décrit dans les procédures mises à disposition du promoteur et doit tenir compte des bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments expérimentaux.

Des modifications concernant les spécifications et les instructions de fabrication peuvent être apportées lors du développement mais il faut veiller à un contrôle et à une traçabilité stricte de ces modifications.

4.2.1.2 Modifications apportées dans le nouveau guide

Ce thème est plus largement détaillé dans le nouveau guide. Il n'est plus question de « gestion de la qualité » mais de « système qualité pharmaceutique ». Les principes présents

dans l'annexe 13 sont repris et complétés. Ainsi le fabricant se doit de mettre en place des procédures décrivant le système qualité tel que décrit dans le chapitre 1 de la partie 1 des GMP et le règlement délégué n°2017/1569.

L'ensemble des activités doit être documenté et tracé.
Les déviations liées aux spécifications et aux instructions doivent être enregistrées et examinées, et des mesures correctives et préventives doivent être mises en place, le cas échéant.

Le guide insiste particulièrement sur le niveau de surveillance qui doit être proportionnel aux risques, en prenant en compte les risques liés aux matériaux, les procédés de fabrication, l'approvisionnement, la complexité de la logistique et l'utilisation finale à laquelle le produit est destiné.

Cette partie est aussi centrée sur le dossier de spécification du médicament, contrairement à l'annexe 13 où ce thème était abordé dans la partie documentation et défini dans le glossaire.

4.2.2 Personnel

4.2.2.1 Dans l'annexe 13

Le personnel impliqué dans la fabrication doit être formé aux exigences spécifiques des médicaments expérimentaux. Comme pour un médicament déjà commercialisé, les responsables de la production et du contrôle de la qualité doivent être des personnes distinctes.

Il est également précisé que le Pharmacien Responsable (« Qualified Person » dans les GMP) veille à ce que des systèmes soient mis en place pour le respect de cette ligne directrice et doit, par conséquent, avoir des connaissances approfondies du développement pharmaceutique et des procédures relatives aux essais cliniques.

4.2.2.2 Modifications apportées dans le nouveau guide

Cette partie qui est relativement courte si on la compare à d'autres thèmes abordés, l'est également dans le nouveau guide. En effet, il n'y a pas de modifications majeures concernant le personnel mais un simple ajout de précision.

Ainsi, il est dorénavant précisé de se référer au chapitre 2 de la partie 1 des GMP et que la « Qualified Person » doit remplir les conditions de qualification requise par la directive 2001/83/EC (31) et par le règlement n°536/2014.

Toutefois, il est à noter qu'un article du règlement délégué n°2017/1569 traite également du personnel. Il reprend les principes déjà présents dans les GMP.

4.2.3 Locaux et matériel

4.2.3.1 Dans l'annexe 13

Cette partie est essentiellement axée sur la minimisation du risque de contaminations croisées notamment car la toxicité, l'activité et la potentielle sensibilité des médicaments expérimentaux ne sont pas toujours complètement connues. Pour minimiser ce risque, l'annexe 13 présente les lignes suivantes : « La conception du matériel et des locaux, les méthodes d'analyse et de contrôle et les limites d'acceptation à utiliser après nettoyage doivent refléter la nature de ces risques. La production « par campagne » doit être considérée le cas échéant. Il convient également de tenir compte de la solubilité du produit pour toute décision relative au choix du produit de nettoyage. »

4.2.3.2 Modifications apportées dans le nouveau guide

A nouveau, le guide cite comme référence la partie 1 des GMP et plus précisément, pour ce thème, les chapitres 3 et 5 et l'annexe 15 pour la validation des équipements. La totalité des lignes de l'annexe 13 ont été reprises auxquelles a été ajouté un paragraphe concernant la gestion des risques qualité.

Il est mis en avant qu'un processus de gestion des risques qualité doit être mis en place pour évaluer et contrôler les risques de contamination croisée des médicaments expérimentaux. Il s'agit d'évaluer l'activité et la toxicologie des produits.

Les facteurs à prendre en compte sont cités. Il s'agit des facteurs suivants : la conception et l'utilisation des installations/équipements, le flux de personnel et de matériel, les contrôles microbiologiques, les caractéristiques physicochimiques de la substance active, les caractéristiques des processus, les processus de nettoyage et les capacités analytiques par

rapport aux limites pertinentes établies à partir de l'évaluation des médicaments expérimentaux.

4.2.4 Documentation

4.2.4.1 Dans l'annexe 13

Dans l'annexe 13, la partie documentation est divisée selon le type de document dont il est question : les spécifications et instructions, la commande, le dossier de spécification du médicament, les formules de fabrication et instructions de fabrication, les instructions de conditionnement.

Ces différents documents doivent être complets, tenir compte des derniers états de connaissance et doivent être réévalués périodiquement. Les modifications doivent être maitrisées conformément à une procédure écrite. La responsabilité du promoteur est mise en avant notamment pour les commandes puisque celles-ci doivent être autorisées et passées par le promoteur ou une personne agissant pour son compte.

La traçabilité des documents est également au centre de ce chapitre sur la documentation.

4.2.4.2 Modifications apportées dans le nouveau guide

La même structuration de texte est présente dans le nouveau guide. Toutefois en préambule des sous parties, il est indiqué de se référer au chapitre 4 de la partie 1 des GMP et à l'article 8 du règlement délégué n°2017/1569.
Par ailleurs, deux paragraphes sont présents.

Le premier paragraphe traite de la durée de conservation des instructions et enregistrements qui démontrent la conformité aux GMP.
Ainsi la durée de conservation doit être définie en fonction du type de document et dans le respect des exigences de l'article 8 du règlement délégué n°2017/1569 de la Commission Européenne.
Selon cet article, le fabricant doit conserver le dossier de spécification et la documentation liée au lot pendant au moins cinq ans après la fin ou l'interruption du dernier essai clinique dans lequel le lot a été utilisé.

Le second paragraphe concerne la responsabilité du promoteur vis-à-vis de la documentation. Le promoteur est responsable de la conservation des documents liés aux essais cliniques et se doit de les conserver pendant au moins 25 ans après la fin de l'essai clinique. Si le promoteur et le fabricant ne sont pas la même entité, le promoteur doit prendre les dispositions appropriées avec le fabricant afin de satisfaire à son obligation de conservation.
Ces modalités doivent être définies dans le contrat écrit entre le promoteur et le fabricant.

A l'issu de ces deux paragraphes, on retrouve les sous parties qui portent le nom des différents types de document, à l'exception de la partie traitant du dossier de spécification du médicament qui est dorénavant décrite dans la partie gestion de la qualité.

Il n'y a pas de modifications majeures toutefois les précisions suivantes ont été apportées :

- Le processus d'approbation des instructions doit inclure le personnel responsable du site fabricant,
- Le fabricant doit conserver la commande de médicaments expérimentaux,
- Des procédures doivent décrire les modes d'obtention, de sécurisation, de diffusion, d'utilisation et de conservation de tout code de randomisation utilisé pour le conditionnement des médicaments expérimentaux ainsi que le système de levée de l'insu. Il convient de conserver les enregistrements correspondants.

4.2.5 Production

4.2.5.1 Dans l'annexe 13

Il s'agit du sujet le plus développé de l'annexe 13 du fait de la complexité des opérations de fabrication d'un médicament expérimental. Des sujets spécifiques sont abordés tels que : les articles de conditionnement, les opérations de fabrication, les principes applicables au médicament utilisé comme référence, les opérations de mise en insu, le code de randomisation, le conditionnement et l'étiquetage.

Face aux difficultés supplémentaires de la production d'un médicament expérimental, il est nécessaire de faire preuve d'une grande vigilance et de s'adapter en permanence à l'expérience acquise lors de la production. Comme pour un médicament déjà commercialisé,

il convient d'identifier les paramètres critiques et les contrôles à effectuer en cours de fabrication, les procédés doivent être validés et documentés, les locaux et matériels doivent être qualifiés et le personnel formé. En ce qui concerne les produits stériles, la validation des procédés de stérilisation répond aux mêmes normes que pour les médicaments déjà pourvus d'une autorisation de mise sur le marché.

Néanmoins, la production d'un médicament expérimental présente certaines spécificités. Les procédés de production des médicaments expérimentaux ne sont pas toujours validés de façon aussi développés que dans la production de routine.

La formation du personnel et la validation de techniques aseptiques doivent faire l'objet d'une attention particulière car les opérations de remplissage et de fermeture sont souvent des opérations manuelles ou semi-automatisées avec par conséquent des risques supplémentaires de compromettre les conditions aseptiques.

Il existe également une spécificité pour les médicaments utilisés comme référence (comparateur). En effet, en cas de modifications, des données doivent démontrer que la qualité n'a pas été altérée. De plus, la date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine du médicament utilisé comme référence peut ne plus être valable si le produit a été reconditionné dans un conditionnement différent.

Les opérations de mise en insu et de randomisation sont abordées dans l'annexe 13. Des systèmes doivent être mis en place afin de garantir la procédure de mise en insu mais aussi pour l'identification rapide du produit en cas d'urgence. De même, des procédures doivent décrire les opérations de randomisation.

Une des étapes critiques est l'étiquetage, c'est pourquoi l'annexe 13 s'attarde sur cette opération du fait que l'étiquetage garantit la traçabilité du produit mais aussi la protection de la personne qui se prête à la recherche. Ainsi, les informations qui doivent être présentes sur les différents types de conditionnement sont citées sous forme de liste. Ces informations doivent être écrites dans la langue officielle du pays dans lequel le médicament expérimental sera utilisé.

4.2.5.2 Modifications apportées dans le nouveau guide

La structure de texte avec les différentes sous parties est reprise dans le nouveau guide à l'exception de la partie concernant le code de randomisation qui a été transférée dans la partie documentation. L'intégralité du contenu de ces sous parties a été conservée et complétée avec de nouvelles indications.

Pour les opérations de validation, en plus du texte déjà présent dans l'annexe 13, il est maintenant écrit de se référer à l'annexe 15 des GMP et à l'article 9 du règlement délégué n°2017/1569 de la Commission Européenne.

Il a été également ajouté que pour éviter toute contamination croisée, des procédures de nettoyage écrites et des méthodes d'analyse permettant de vérifier le processus de nettoyage doivent être disponibles.

Un des principaux ajouts concerne les médicaments commerciaux utilisés comme référence, puisque dorénavant il est précisé qu'un échantillon de référence du médicament doit être prélevé à un point représentatif de la transformation supplémentaire et conservé lorsqu'il a été reconditionné ou encapsulé lors de la mise en insu. Ceci en supplément de l'échantillon de référence du médicament commercial puisque ces modifications pourraient avoir un impact sur la stabilité du produit. Il aura aussi pour finalité l'identification en cas d'investigation pour défaut qualité.

Lorsque la responsabilité de générer les codes de randomisation a été déléguée au fabricant, ce dernier doit permettre au responsable du site investigateur de disposer des informations avant que les médicaments expérimentaux ne soient fournis. Lorsqu'il y a mise en insu, la date de péremption doit correspondre à la date de péremption la plus courte du produit afin que l'insu soit maintenu.

Il a été ajouté que la documentation concernant le conditionnement doit être suffisante pour démontrer qu'une répartition appropriée a été maintenue pendant toutes les opérations de conditionnement. De plus, les opérations de reconditionnement peuvent être effectuées par du personnel autorisé dans un hôpital, dans un centre de santé ou une clinique selon les exigences de l'article 61 du règlement européen n°536/2014.

La modification la plus importante concerne l'étiquetage puisque la majeure partie du contenu de l'annexe 13 sur ce sujet a été remplacée. Le nouveau guide renvoie aux différents articles du règlement européen n°536/2014. On retrouve par exemple dans ce règlement les informations devant se trouver sur l'étiquetage, d'où la disparition des listes auparavant présentes dans l'annexe 13. Un paragraphe concernant le ré-étiquetage a été ajouté. Celui-ci précise que l'opération de ré-étiquetage doit être effectuée par du personnel formé conformément aux principes de GMP et aux procédures spécifiques et que cette opération doit être vérifiée par une seconde personne. Cet étiquetage supplémentaire doit être correctement documenté dans les enregistrements de lot. Pour éviter les erreurs, l'étiquetage supplémentaire doit être effectué dans une zone divisée ou séparée des autres activités.

Un vide de ligne en début et à la fin de l'activité doit être effectué ainsi qu'une réconciliation des étiquettes. Toute anomalie observée durant la réconciliation doit donner lieu à une investigation et à une justification avant la libération.

4.2.6 Contrôle de la qualité

4.2.6.1 Dans l'annexe 13

Dans le cadre de la fabrication de médicaments expérimentaux, les procédés n'étant pas nécessairement normalisés ni totalement validés, les contrôles sont d'autant plus importants pour garantir la conformité de chaque lot aux spécifications du produit. L'annexe 13 donne pour consigne d'effectuer le contrôle de la qualité conformément au dossier de spécification du médicament et conformément aux informations notifiées dans le cadre de la demande d'autorisation de la recherche. Le reste des paragraphes s'attarde sur la gestion de l'échantillothèque des médicaments expérimentaux puisqu'il existe des spécificités si on compare cette gestion à celles des échantillons de médicaments commerciaux. Il est ainsi question des types d'échantillons à conserver, de durées de conservation ou encore de quantités à conserver.
Ces points seront détaillés dans la partie 2 « L'échantillothèque des médicaments expérimentaux » de cette thèse.

4.2.6.2 Modifications apportées dans le nouveau guide

Il n'y a pas de changements significatifs par rapport à l'annexe 13, il est indiqué de se référer aux articles des règlements européens n°2017/1569 et n°536/2018.

Tout comme dans la partie production, il est précisé que le contrôle de la qualité doit être sous la responsabilité d'une personne qualifiée et indépendante de la production. Ce contrôle de la qualité, incluant les produits de référence, doit être effectué selon les informations présents dans le dossier de spécification.

Le nouveau guide s'attarde ensuite essentiellement sur la gestion des échantillons de médicaments expérimentaux. A nouveau, on ne note pas de changements significatifs mais des ajouts. Dorénavant, à la demande du fabricant, l'autorité compétente peut accorder une dérogation concernant l'échantillonnage et la conservation de l'échantillon pour certains produits fabriqués individuellement ou en petites quantités, ou lorsque leur stockage pourrait poser des problèmes particuliers. Par ailleurs, pour les échantillons modèles, il est acceptable de stocker les informations relatives à l'emballage final sous forme d'enregistrements écrits, photographiques ou électroniques, si ces enregistrements fournissent une information suffisante.

4.2.7 Libération des lots

4.2.7.1 Dans l'annexe 13

La libération des lots consiste en une revue complète du dossier de fabrication des lots et en un contrôle de chaque lot avant sa mise sur le marché. La liste des documents à évaluer pour la libération des lots est détaillée dans cette annexe. Il s'agit d'une démarche identique à la libération d'un médicament possédant une autorisation de mise sur le marché. La particularité pour un médicament expérimental est que le promoteur intervient pour veiller à ce que les éléments pris en compte par le Pharmacien Responsable lors de la certification du lot sont bien conformes aux informations notifiées dans le cadre de la demande d'autorisation.

4.2.7.2 Modifications apportées dans le nouveau guide

On ne note pas de modifications significatives dans le nouveau guide. Cependant de nouveaux points sont abordés au travers du règlement n°536/2014. Les points importants sont les suivants :

- Les enregistrements doivent être mis à jour durant toute la durée des opérations et doivent être mis à disposition des autorités compétentes pendant au moins 5 ans après l'arrêt ou la fin de la recherche biomédicale dans lequel le lot a été utilisé.
- Lorsque la libération des lots est sous traitée au fabricant, les modalités de libération doivent être définies dans un accord entre le promoteur et le fabricant.

4.2.8 Expédition

4.2.8.1 Dans l'annexe 13

Il existe quelques spécificités lors de l'expédition d'un médicament expérimental comme la nécessité de mettre en place des dispositions relatives à la levée de l'insu. Ces dispositions doivent être disponibles auprès du personnel responsable désigné par le promoteur. Par ailleurs, les médicaments expérimentaux restent sous le contrôle du promoteur tant que la procédure de libération n'a pas été effectuée. Quant aux transferts des médicaments expérimentaux d'un lieu de recherche à un autre, ceux-ci restent exceptionnels et font l'objet de procédures opératoires standards.

4.2.8.2 Modifications apportées dans le nouveau guide

Cette partie n'est plus présente dans le nouveau guide et a été remplacée par une partie concernant les activités externalisées. Un seul paragraphe est présent, il indique que les activités externalisées doivent être définies dans les contrats écrits entre les différentes parties, que le sous-traitant se doit de respecter les GMP et ne peut lui-même sous-traiter sans l'accord du donneur d'ordre. De même, le sous-traitant doit se soumettre aux inspections des autorités compétentes.

4.2.9 Réclamations

4.2.9.1 Dans l'annexe 13

Selon l'annexe 13, dans le cas de réclamation qualité, une discussion entre le promoteur et le fabricant doit avoir lieu. Au vu de ces conclusions, la personne qualifiée (Pharmacien Responsable en France) et les personnes responsables de la recherche concernée évaluent les conséquences sur la recherche, sur le développement et sur les personnes se prêtant à la recherche.

A noter que des paragraphes supplémentaires sont présents dans la ligne directrice 13 des BPF donnant pour directive d'informer l'ANSM lorsque la sécurité des participants ou la conduite de la recherche est affectée.

4.2.9.2 Modifications apportées dans le nouveau guide

Il est indiqué de se référer au chapitre 8 de la partie 1 des GMP.
Des procédures doivent être mises en place y compris pour garantir que le promoteur est en mesure d'évaluer les réclamations et ainsi déterminer si elles nécessitent d'informer les autorités compétentes. Dans ce cas, le promoteur doit les notifier de la réclamation dans une limite de 7 jours. Ce délai est la principale nouveauté concernant les réclamations.

4.2.10 Rappels et retours

4.2.10.1 Dans l'annexe 13

La particularité des rappels et des retours pour les médicaments expérimentaux est que le promoteur est le principal responsable de ces opérations.

En effet, le promoteur fixe les procédures de rappel en collaboration avec le fabricant et l'importateur, il s'assure que le fournisseur possède un système de rappel et il définit les conditions de retour.

Des procédures doivent être mise en place notamment pour la levée de l'insu lorsque cela est nécessaire pour un rappel rapide. L'investigateur et le moniteur doivent par ailleurs avoir connaissance de ces procédures.

4.2.10.2 Modifications apportées dans le nouveau guide

Le nouveau guide indique de se référer au chapitre 8 de la partie 1 des GMP. Les paragraphes de l'annexe 13 sont repris et on ne note pas de modifications significatives.

4.2.11 Destruction

4.2.11.1 Dans l'annexe 13

La destruction des médicaments expérimentaux non utilisés est sous la responsabilité du promoteur qui donne son autorisation par écrit. Il conserve également les dossiers afférents

aux destructions. Ces destructions sont enregistrées et comptabilisées et un certificat ou une attestation de destruction est remis au promoteur.

4.2.11.2 Modifications apportées dans le nouveau guide

Dans le nouveau guide, la partie destruction a été transférée dans la partie « rappels et retours ».
Des clarifications ont été apportées concernant les responsabilités dans ce processus de destruction. Il est dorénavant précisé que le fabricant ou une personne agissant pour le compte du promoteur sont responsables des destructions après autorisation par écrit.

De plus il a été ajouté que les dispositions prises pour la destruction doivent être décrites dans le protocole et que tout arrangement entre le promoteur et le fabricant doit être défini dans le contrat entre les deux parties. Le dernier ajout concerne la traçabilité puisqu'il est indiqué de conserver les enregistrements des opérations de destruction.

4.2.12 Synthèse et conclusion

Le tableau suivant présente une synthèse des modifications apportées dans le nouveau guide selon les différents chapitres abordés :

Chapitre	**Précisions apportées dans le nouveau guide**
Système qualité pharmaceutique	L'ensemble des activités doit être documenté et tracé. Les déviations liées aux spécifications et aux instructions doivent être enregistrées et examinées, et des mesures correctives et préventives doivent être mises en place, le cas échéant. Le niveau de surveillance doit être proportionnel aux risques.
Personnel	Pas de modifications majeures.
Locaux et matériel	Un processus de gestion des risques qualité doit être mis en place pour évaluer et contrôler les risques de contamination croisée des médicaments expérimentaux. Les facteurs de risques à prendre en compte sont cités dans le guide.
Documentation	Le fabricant doit conserver le dossier de spécification et la documentation liée au lot pendant au moins cinq ans après la fin ou l'interruption du dernier essai clinique dans lequel le lot a été utilisé.

	Le promoteur est responsable de la conservation des documents liés aux essais cliniques et se doit de les conserver pendant au moins 25 ans après la fin de l'essai clinique. Si le promoteur et le fabricant ne sont pas la même entité, le promoteur doit prendre les dispositions appropriées avec le fabricant afin de satisfaire à son obligation de conservation. Ces modalités doivent être définies dans le contrat écrit entre le promoteur et le fabricant.
Production	Pour éviter toute contamination croisée, des procédures de nettoyage écrites et des méthodes d'analyse doivent être disponibles. Un échantillon de référence du médicament doit être prélevé à un point représentatif de la transformation supplémentaire et conservé. Lorsque la responsabilité de générer les codes de randomisation a été déléguée au fabricant, ce dernier doit permettre au responsable du site investigateur de disposer des informations avant que les médicaments expérimentaux ne soient fournis. La documentation concernant le conditionnement doit être suffisante pour démontrer qu'une répartition appropriée a été maintenue pendant toutes les opérations de conditionnement. Les opérations de reconditionnement peuvent être effectuées par du personnel autorisé dans un hôpital, dans un centre de santé ou une clinique. L'opération de ré-étiquetage doit être effectuée par du personnel formé conformément aux principes de GMP et aux procédures spécifiques. Cette opération doit être vérifiée par une seconde personne et correctement documenté dans les enregistrements de lot. L'étiquetage supplémentaire doit être effectué dans une zone divisée ou séparée des autres activités. Un vide de ligne en début et à la fin de l'activité doit être effectué ainsi qu'une réconciliation des étiquettes. Toute anomalie observée durant la réconciliation doit donner lieu à une investigation et à une justification avant la libération.
Contrôle de qualité	Le contrôle de la qualité doit être sous la responsabilité d'une personne qualifiée et indépendante de la production. A la demande du fabricant, l'autorité compétente peut accorder une dérogation concernant l'échantillonnage et la conservation de l'échantillon

	pour certains produits fabriqués individuellement ou en petites quantités, ou lorsque leur stockage pourrait poser des problèmes particuliers. Par ailleurs, pour les échantillons modèles, il est acceptable de stocker les informations relatives à l'emballage final sous forme d'enregistrements écrits, photographiques ou électroniques, si ces enregistrements fournissent une information suffisante.
Libération des lots	Les enregistrements doivent être mis à jour durant toute la durée des opérations et doivent être mis à disposition des autorités compétentes pendant au moins 5 ans après l'arrêt ou la fin de la recherche biomédicale dans lequel le lot a été utilisé. Lorsque la libération des lots est sous traitée au fabricant, les modalités de libération doivent être définies dans un accord entre le promoteur et le fabricant.
Activités externalisées	Les activités externalisées doivent être définies dans les contrats écrits entre les différentes parties, le sous-traitant se doit de respecter les GMP et ne peut lui-même sous-traiter sans l'accord du donneur d'ordre. Le sous-traitant doit se soumettre aux inspections des autorités compétentes.
Réclamations	Des procédures doivent être mises en place y compris pour garantir que le promoteur est en mesure d'évaluer les réclamations et ainsi déterminer si elles nécessitent d'informer les autorités compétentes. Dans ce cas, le promoteur doit les notifier de la réclamation dans une limite de 7 jours.
Rappels et retours	Ce chapitre inclut dorénavant les destructions. Le fabricant ou une personne agissant pour le compte du promoteur sont responsables des destructions après autorisation par écrit. Les dispositions prises pour la destruction doivent être décrites dans le protocole et tout arrangement entre le promoteur et le fabricant doit être défini dans le contrat entre les deux parties.

Tableau 3 : Synthèse des précisions apportées dans le nouveau guide

Le nouveau guide conserve ainsi les principes majeurs de l'annexe 13. Il permet cependant d'apporter des précisions, notamment, concernant les responsabilités du fabricant et du promoteur, concernant la traçabilité des documents liés aux essais ou encore en mettant en exergue l'importance du processus de gestion du risque qualité. Le chapitre traitant de la production est celui dans lequel de nombreux détails ont été apportés, du fait de la complexité des étapes de production d'un médicament expérimental.

Partie 2 : L'échantillothèque des médicaments expérimentaux

1 Rôle de l'échantillothèque dans un contexte pharmaceutique

L'échantillothèque est définie par l'académie nationale de pharmacie (32) comme : une collection d'échantillons de matières premières (sauf solvants, gaz et eau), d'articles de conditionnements et de produits finis (dans leur conditionnement final) conservés pour tout médicament, dans l'industrie pharmaceutique, à l'intention des autorités de tutelle mais aussi de certains de ses propres services (assurance qualité, enregistrement dans de nouveaux pays, marketing…).

En matière de médicaments, des textes réglementaires précisent la durée de conservation des échantillons nécessaires au suivi de leur stabilité. Placée sous la responsabilité du contrôle de qualité, l'échantillothèque doit répondre à un certain nombre de conditions (régies par des textes règlementaires) concernant le local, la formation du personnel, le respect de procédures écrites, la gestion des échantillons (modalités de prélèvement, traçabilité, conditions et durée de stockage…).

Les BPF européennes et françaises différencient deux types d'échantillon :

- L'échantillon de référence : « échantillon d'un lot de matière première, d'article de conditionnement, de produit dans son conditionnement primaire ou de produit fini, conservé pour être analysé si nécessaire. Quand leur stabilité le permet, les échantillons de référence des étapes intermédiaires critiques (par exemple celles nécessitant un contrôle analytique et une libération) ou des produits intermédiaires qui ne sont pas restés sous le contrôle effectif du fabricant (par exemple au cours du transport), doivent également être conservés. »

- L'échantillon modèle : « échantillon d'un lot de produit fini dans son conditionnement final pour chaque campagne de conditionnement et chaque période de recherche. Il est conservé pour identification si nécessaire par exemple pour la présentation, du conditionnement, de l'étiquetage, de la notice, du numéro de lot, de la date de péremption. »

Le but est de répondre aux éventuelles demandes de prélèvement des autorités réglementaires et de pratiquer des analyses dans le cadre d'enquêtes sur des produits pour lesquels une anomalie est suspectée après expédition. Cela peut être le cas pour donner suite à une réclamation ou à un problème de pharmacovigilance. L'objectif est également de conserver un échantillon du produit fini dans son conditionnement final pour identification si nécessaire.

2 Exigences réglementaires encadrant l'échantillothèque

2.1 Réglementations

La gestion des échantillons est soumise à des exigences réglementaires qui sont décrites dans de nombreux textes opposables et non opposables tels que les BPF européennes, les référentiels de la FDA, l'ICH Q7A GMP ou encore le guide IPEC.

La gestion des échantillons est largement décrite dans les BPF. La ligne directrice 19 « Echantillon de référence et échantillon modèle » donne des directives relatives à la gestion de ces échantillons.
En voici les principales lignes :

- « Le site fabricant, le site importateur ou le site libérateur du lot doit conserver des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles de chaque lot de produit fini. Le site fabricant doit également conserver un échantillon de référence de chaque lot de matière première et/ou de chaque lot de produit intermédiaire. Des échantillons de référence de chaque lot d'article de conditionnement primaire et imprimé doivent être conservés dans chaque site de conditionnement. Les articles de conditionnement imprimés faisant partie des échantillons de référence et/ou des échantillons modèle du produit fini peuvent être acceptés. »

Concernant la durée de conservation :

- « Les échantillons de référence et les échantillons modèles de chaque lot de produit fini doivent être conservés pendant au moins un an après la date de péremption. L'échantillon de référence doit être contenu dans son conditionnement primaire ou dans un conditionnement composé du même matériau que le conditionnement primaire dans lequel le produit est mis sur le marché. »
- « Les échantillons de matières premières (autres que les solvants, les gaz ou l'eau utilisés dans les procédés de fabrication) doivent être conservés pendant au moins deux ans après la libération du produit, sauf lorsque la législation de l'Etat Membre où a lieu la fabrication exige une période plus longue. »

A propos de la taille des échantillons :

- « L'échantillon de référence doit être d'une taille suffisante pour permettre de réaliser au moins deux analyses complètes en conformité avec le dossier d'autorisation de mise sur le marché, évalué et approuvé par les autorités compétentes. Si nécessaire, chaque série d'analyse sera effectuée sur des unités de conditionnement non ouvertes. »
- « Lorsqu'un lot est conditionné en plusieurs opérations distinctes de conditionnement, au moins un échantillon modèle doit être prélevé pour chaque opération de conditionnement. »

Sur les conditions de conservation :

- « La conservation d'échantillons de référence de produits finis et de substances actives doit être réalisée en conformité avec les recommandations relatives aux conditions de stockage des médicaments et des substances actives. »
- « Les conditions de conservation doivent être en conformité avec l'autorisation de mise sur le marché (par exemple : stockage réfrigéré si nécessaire). »

Concernant les contrats de sous-traitance :

- « Quand le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas la même entité légale que celle(s) du (des) responsable(s) de la libération de lot dans l'Espace Economique Européen, la responsabilité du prélèvement et de la conservation des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles doit être définie par contrat écrit entre les différentes parties. »

Les mêmes exigences sont requises dans les textes réglementaires américains (US GMP).

2.2 Réglementations spécifiques des médicaments expérimentaux

Les médicaments expérimentaux sont soumis aux mêmes réglementations que les médicaments présents sur le marché et doivent, par conséquent, être fabriqués selon les BPF à la fois pour garantir que les personnes se prêtant à la recherche ne sont pas mises en danger

mais aussi pour s'assurer que les résultats de ces recherches ne sont pas affectés par de mauvaises conditions de fabrication.
Dans la version du 30/12/2016 des BPF, des précisions ont été ajoutées concernant les échantillons des médicaments expérimentaux à usage humain à travers la ligne directrice 13 « Fabrication des médicaments expérimentaux » :

- « Il est recommandé de conserver des échantillons modèles jusqu'à ce que le rapport de la recherche biomédicale ait été rédigé pour permettre, le cas échéant, la confirmation de l'identité du produit dans le cadre d'investigations portant sur des résultats d'essais incohérents. »

De plus :

- « Les échantillons de référence et les échantillons modèles du médicament expérimental, sont conservés pendant au moins deux années après la fin ou l'arrêt anticipé des recherches biomédicales dans lesquelles le lot a été utilisé y compris pour les produits mis en insu. »

Les US-GMP requièrent les mêmes exigences que les BPF à l'exception des quantités à conserver et de la durée de conservation pour les études de biocompatibilité et de biodisponibilité. En effet d'après les US GMP 21 CFR 211.170 « Reserve samples » et 21 CFR 320.38 et 63, il est nécessaire de conserver au moins deux fois la quantité pour une réanalyse complète (à l'exception du test de stérilité pour lequel on ne garde qu'une fois la quantité maximum) et cinq fois la quantité nécessaire à une ré analyse complète si les lots sont destinés à une étude de biodisponibilité et/ou bioéquivalence.
Pour ces études, les échantillons doivent être conservés au moins 5 ans après la fin ou l'arrêt de la recherche et non plus 2 ans.

3 Optimisation de la gestion de l'échantillothèque des médicaments expérimentaux

3.1 Objectif du projet

L'objectif premier a été de faire un état des lieux de la gestion des échantillons des médicaments expérimentaux au sein d'un laboratoire pharmaceutique à la fois pour s'assurer de l'efficacité de ce processus mais aussi pour vérifier l'alignement avec les réglementations en vigueur.

Le but a été également d'améliorer le processus déjà en place pour le rendre le plus simple et le plus robuste possible dans le but, entre autres, de prévenir les éventuels incidents.

Dans un premier temps, le périmètre à étudier a été défini et un état des lieux a été réalisé ce qui a permis de mesurer et d'analyser l'ensemble du processus. Un plan d'action a ensuite été établi pour permettre le suivi de la mise en place de ces actions. Par la suite, les modifications mises en place seront contrôlées et des ajustements auront lieu si besoin.

3.2 Etat des lieux de l'échantillothèque des médicaments expérimentaux

Le but de l'état des lieux a été d'analyser tous les éléments entrant dans le processus de gestion des échantillons des médicaments expérimentaux.

Pour cet état des lieux la méthode des 5M (33) a été utilisée. Cet outil qualité a été établi par le Docteur Karou Ishikawa en 1962 afin de mettre en évidence les relations causes-effets d'un processus et donc favoriser la résolution de problèmes.

Les 5M représentent les éléments suivants :

- Main d'œuvre : ce qui est lié à l'action humaine, les compétences, les formations,
- Méthode : les référentiels internes, les procédures, les instructions, les formulaires, les procédés,
- Matière : les consommables c'est-à-dire les matières premières, articles de conditionnement, produit fini,
- Milieu : les infrastructures, les locaux, l'environnement,
- Matériel : les équipements, les systèmes informatisés.

Ces 5M peuvent être recensés sur ce que l'on appelle le diagramme d'Ishikawa (ou « diagramme en arêtes de poisson ») qui donne une visualisation synthétique de la relation causes-effets.

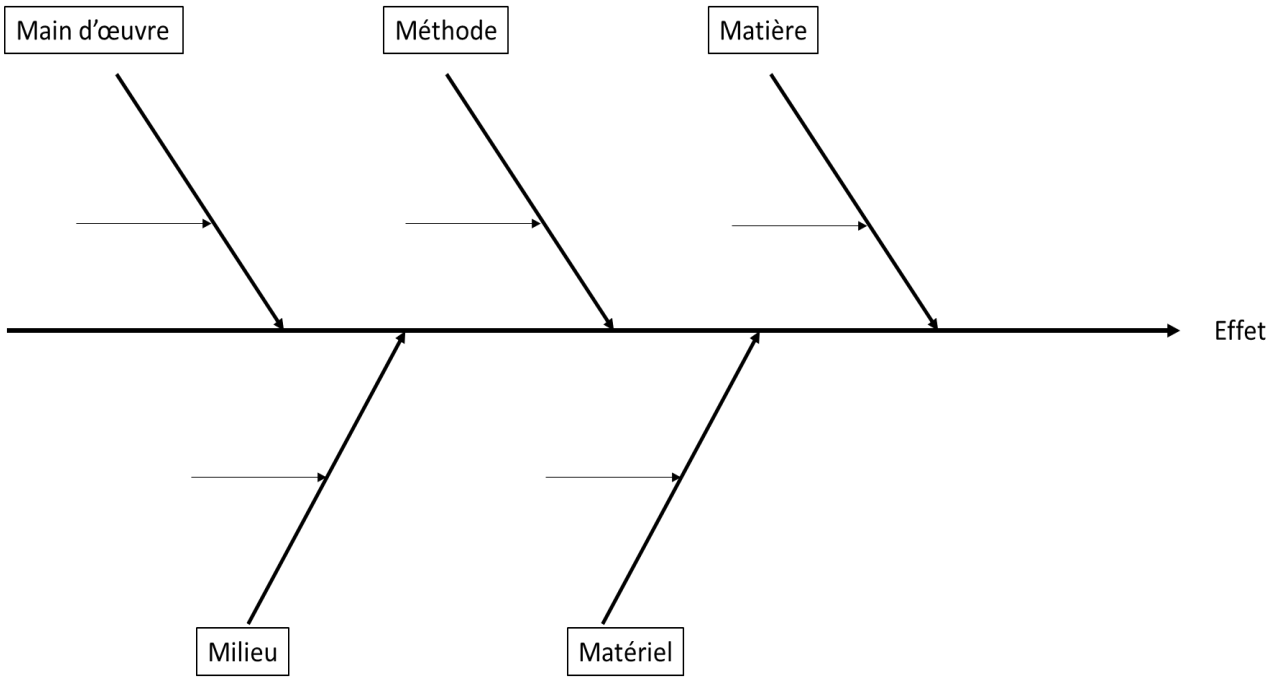

Figure 3 : Diagramme d'Ishikawa

Dans le cadre de ce projet d'optimisation, cet outil permettra la caractérisation du processus et des risques liés à son fonctionnement afin de déterminer des axes prioritaires d'action.

3.2.1 Main d'œuvre

3.2.1.1 Responsabilités

Les échantillons sont conservés sous la responsabilité du service supply chain clinique (SCC). Les magasiniers de ce service sont responsables du rangement des échantillons.
Ce service est donc responsable à la fois du conditionnement des médicaments expérimentaux mais aussi de la conservation/gestion des échantillons.

Les prélèvements des échantillons de référence des matières premières, articles de conditionnement primaires et de produits finis sont effectués par les personnes autorisées selon une liste de délégation d'échantillonnage.

Le service assurance qualité produits (AQP) n'intervient que lors des contrôles des échantillons modèles avant leur mise en échantillothèque.

Dans les textes règlementaires, l'échantillonnage est décrit en partie dans le chapitre 6 « contrôle de la qualité » :

- « Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage »,
- « L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement ».

Il a été conclu que la responsabilité de la gestion des échantillons nécessite d'être modifiée afin d'obtenir un réalignement avec les exigences réglementaires.

3.2.2 Méthode

3.2.2.1 Documentation relative à l'échantillothèque

La figure suivante représente la pyramide documentaire relative à l'échantillothèque. Les documents internes au laboratoire sont classés selon une hiérarchisation précise : procédures, instructions puis formulaires.

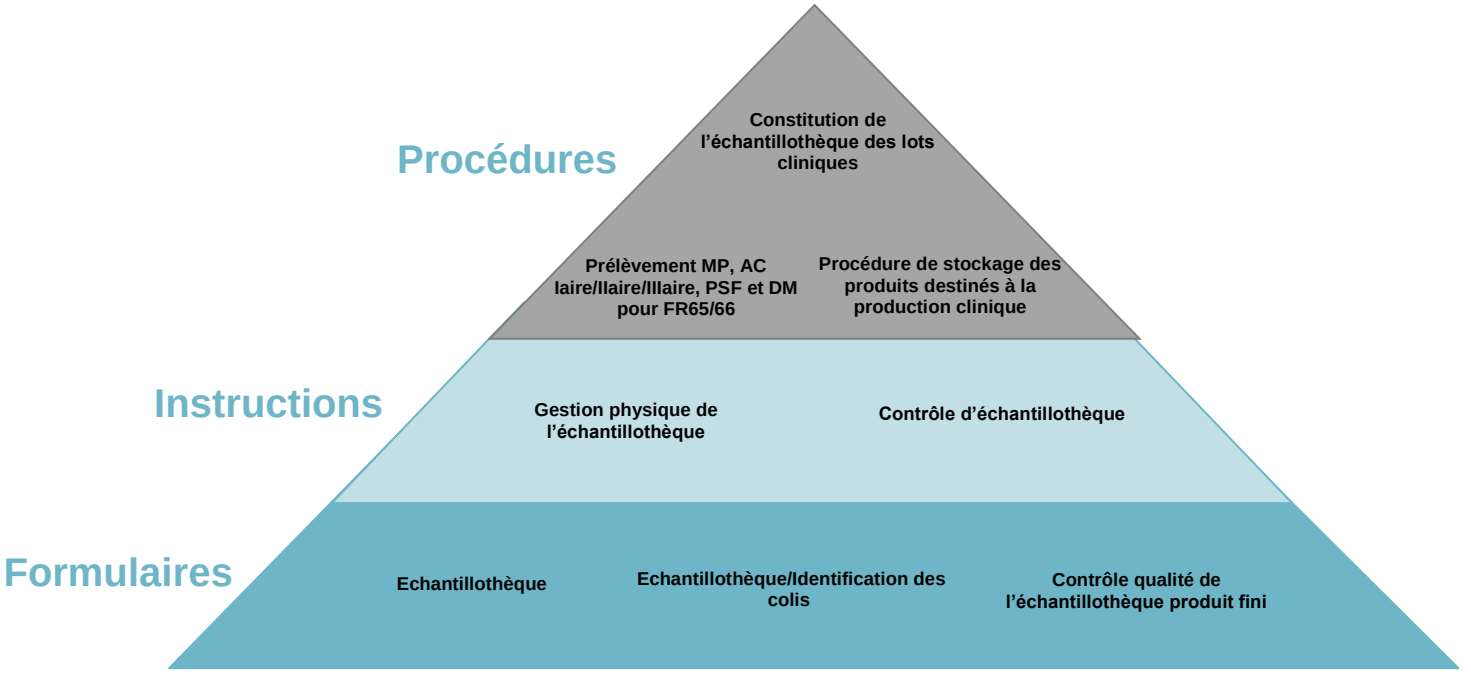

Figure 4 : Pyramide documentaire de la gestion des échantillons des médicaments expérimentaux

Il existe une procédure principale dédiée uniquement à la constitution de l'échantillothèque des lots cliniques et deux autres procédures concernant les prélèvements et le stockage et qui impactent elles aussi la gestion des échantillons.

On retrouve deux instructions, l'une complémentaire de la procédure de constitution de l'échantillothèque et l'autre concernant le contrôle des échantillons avant stockage.
Pour compléter ces documents, trois formulaires sont présents, un qui est apposé sur les cartons permettant leur identification, un deuxième qui est à l'intérieur du carton contenant la liste des produits présents et le dernier qui est complémentaire de l'instruction « contrôle d'échantillothèque ».

La hiérarchisation de la pyramide documentaire est correcte. Cependant il est à noter qu'il y a des incohérences et des redondances d'informations notamment entre le contenu de la procédure « constitution de l'échantillothèque des lots cliniques » et l'instruction « gestion physique de l'échantillothèque ».
De plus, certains intitulés de documents ne sont pas adaptés au vu de leur contenu.

Le suivi de la mise en échantillothèque est aussi assuré par un fichier Excel présenté sous forme d'une liste et contenant l'ensemble des produits présents en échantillothèque. Ce fichier précise entre autres le numéro d'article, le libellé du produit, le numéro de lot, le numéro d'archive, les quantités, le type de produit, les conditions de stockage, le lieu de stockage, le numéro d'emplacement et le numéro du carton. De même, ce fichier est composé de trois onglets en fonction des périodes suivantes : avant 2009, de 2009 à novembre 2015 et depuis novembre 2015. Il existe une incohérence dans le contenu de ces différents onglets. Par exemple, l'onglet 2009 ne contient pas la date de fermeture du carton contrairement aux deux autres. De plus sont présents dans ce fichier les onglets des échantillons de lots non cliniques.

En outre la date d'entrée en échantillothèque, qui est une donnée importante pour la traçabilité, n'apparait pas. Ce fichier est sécurisé par un mot de passe et, est donc à accès restreint.

Des améliorations doivent donc être à envisager à la fois sur le fichier de suivi Excel mais aussi dans les documents internes à l'entreprise.

3.2.3 Matière

3.2.3.1 Types d'échantillons conservés

Sont conservés en échantillothèque les matières premières (MP), articles de conditionnement (AC) primaires et produits semi finis (PSF) à l'exception des produits volatils.
Les dispositifs médicaux (DM), articles de conditionnement secondaires et tertiaires ne sont pas conservés en échantillothèque individuellement, en effet ils entrent dans la composition des produits finis qui sont, eux, conservés en échantillon modèle.

Il n'y a donc pas de modifications à envisager concernant les types d'échantillons conservés.

3.2.3.2 Quantités conservées

Un échantillon modèle est conservé pour chaque lot de produit fini.
Pour les autres types de produit (MP, AC primaires et PSF), les quantités à conserver sont décrites dans la procédure :

- Pour les matières premières et articles de conditionnement primaires : les quantités à conserver sont indiquées dans les feuilles de prélèvement. Elles sont au moins égales à la quantité nécessaire pour réaliser 2 analyses complètes,
- Pour les produits semi finis : pour répondre aux demandes possibles des autorités contrôlant les activités de fabrication d'une part et les études cliniques d'autre part, on conserve 7 fois la quantité d'échantillons nécessaire à l'analyse (2 pour les analyses selon US-GMP 211.170/EU-GMP et 5 pour les analyses selon US-GMP 320.38 et 63 pour les études de biodisponibilités et de bioéquivalences).

De plus afin de simplifier les règles de prélèvement, on garde, en complément la quantité maximum pour le test de stérilité quelle que soit la taille du lot.

Il n'y a, par conséquence, pas de modifications à envisager puisque les quantités conservées couvrent bien les demandes éventuelles.

3.2.3.3 Durée de conservation

D'après la procédure, les échantillons sont conservés au moins 10 ans à compter de la date de prélèvement. Pour les études qui durent exceptionnellement au-delà de 8 ans, il convient de proroger la durée de conservation des échantillons, au moins 2 ans après la fin de l'étude.

Le tableau ci-dessous présent dans la procédure décrit les durées de conservation en fonction du type de produit :

	BPF LD 13 / point 36, version du 30/12/2016	**BPF LD 19 / point 3, version du 30/12/2016**
MP		2 ans après libération du lot
AC		Jusqu'à péremption du produit fini
PSF	Au moins 2 ans après la fin de l'étude.	Au moins 1 an après péremption
PF	Au moins 2 ans après la fin de l'étude.	Au moins 1 an après péremption

Tableau 4 : Durées de conservation des échantillons selon la procédure interne

Quant à l'instruction, elle stipule que les produits finis (PF) seront détruits seulement si les études sont terminées depuis au moins deux ans. Il n'y a pas d'autres notions de durée de conservation notamment pour les autres types d'échantillons pourtant conservés.

Par conséquent, il y a des incohérences dans les documents et surtout un non alignement par rapport aux exigences réglementaires. Des améliorations sont donc à envisager.

3.2.3.4 Conditions de sortie

L'instruction stipule que la sortie d'un échantillon nécessite l'accord préalable du responsable du service supply chain clinique et que les échantillons peuvent être sortis :

- Soit pour destruction, après la durée de conservation fixée,
- Soit à la demande des autorités compétentes,
- Soit pour analyses supplémentaires, dans le cadre d'enquête à la suite d'une anomalie.

Les conditions de sortie sont à revoir notamment au niveau de la responsabilité.

3.2.3.5 Destruction

Une fois par an, le magasinier supply chain clinique effectue un inventaire des colis à détruire.
Les cartons sont détruits dix ans après leur fermeture. Depuis trois ans, les destructions sont à l'arrêt car en raison des modifications des réglementations, il faut maintenant s'assurer que les études sont terminées depuis plus de deux ans pour la réglementation européenne et cinq ans aux Etats Unis pour les études de bioéquivalence et de biodisponibilité. Ne pouvant pas prouver la fin ou l'arrêt anticipé des études, le service en charge des destructions a donc suspendu cette activité. Ceci n'a pas d'incidence réglementaire puisque les échantillons sont conservés mais le processus n'est plus optimisé.

3.2.3.6 Echantillons provenant des fournisseurs ou autres sites de l'entreprise

Les échantillons des produits fabriqués par un autre site sont généralement conservés par le fabricant (dans le cas contraire, les quantités devant être conservées par l'entreprise sont définies dans le Quality Technical Agreement entre l'entreprise et le site fabricant).
Pour les médicaments commercialisés qui sont utilisés comme comparateurs lors des études, un échantillon modèle est conservé auxquels est ajouté l'étiquetage spécifique à l'essai clinique. Ces échantillons de médicaments commercialisés sont conservés par le fabricant.

Il n'y a pas de modifications à envisager pour la gestion des échantillons provenant des fournisseurs ou des autres sites de l'entreprise.

3.2.4 Milieu

3.2.4.1 Conditions de conservation

Les échantillons sont conservés dans les conditions de stockage adéquates selon la procédure de stockage des produits destinés à la production clinique.

Les emplacements sont définis selon le type d'échantillon et la température de conservation. Ils sont conservés dans deux bâtiments distincts.

Ces zones de stockage sont accessibles aux seules personnes autorisées. Chaque intervention de maintenance et d'entretien dans les zones de stockage est notée sur le cahier de route.

Les échantillons sont stockés dans les mêmes salles de stockage que les autres produits mais dans une zone dédiée et identifiée « échantillothèque ». Une zone grillagée est également dédiée pour les microorganismes et toxines. Ces conditions de conservations correspondent bien aux demandes des autorités.

Cependant les cartons non complets conservés à une température comprise entre 15°C et 25°C sont à une hauteur facilement accessible, tandis que les cartons fermés sont en hauteur sur le dernier palettier donc mieux sécurisés.

Les conditions de conservation sont donc conformes aux demandes des autorités mais la conservation peut être optimisée notamment au niveau de la sécurisation.

3.2.5 Matériel

Toutes les zones de stockage de l'échantillothèque sont monitorées par un système de supervision qui permet une surveillance continue des conditions environnementales (température et humidité).
L'ensemble des équipements servant à l'échantillonnage ou à la gestion des échantillons sont qualifiés.

Il n'y a pas de modifications à envisager.

3.2.6 Diagramme d'Ishikawa récapitulatif

Le diagramme suivant reprend les observations des 5M faites précédemment. Ainsi les éléments en rouge sont ceux nécessitant des modifications pour être en conformité avec les textes réglementaires tandis que les éléments en italiques sont ceux pouvant être améliorés ou simplifiés. Les autres éléments ne nécessitent pas de modifications.

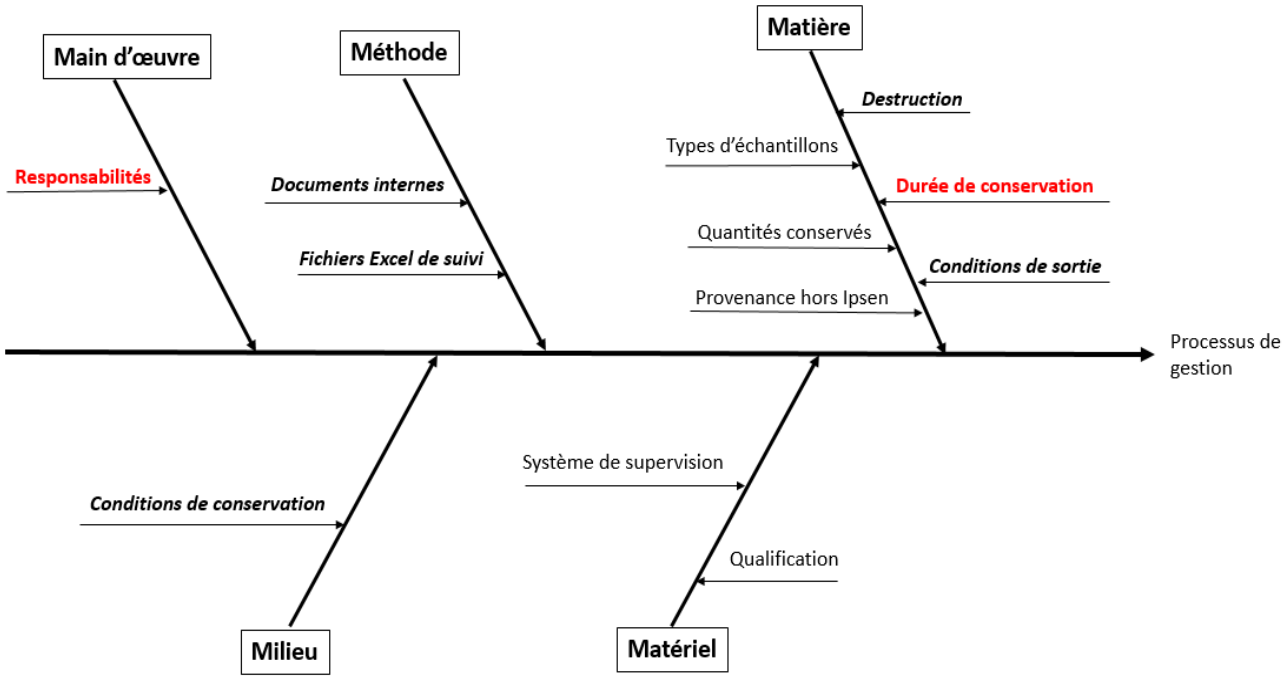

Figure 5 : Diagramme d'Ishikawa du processus de gestion de l'échantillothèque des médicaments expérimentaux

3.2.7 Cartographie du processus existant

Cette cartographie permet de clarifier les étapes fonctionnelles du processus existant de gestion des échantillons des médicaments expérimentaux ainsi que les personnes responsables de ces étapes.

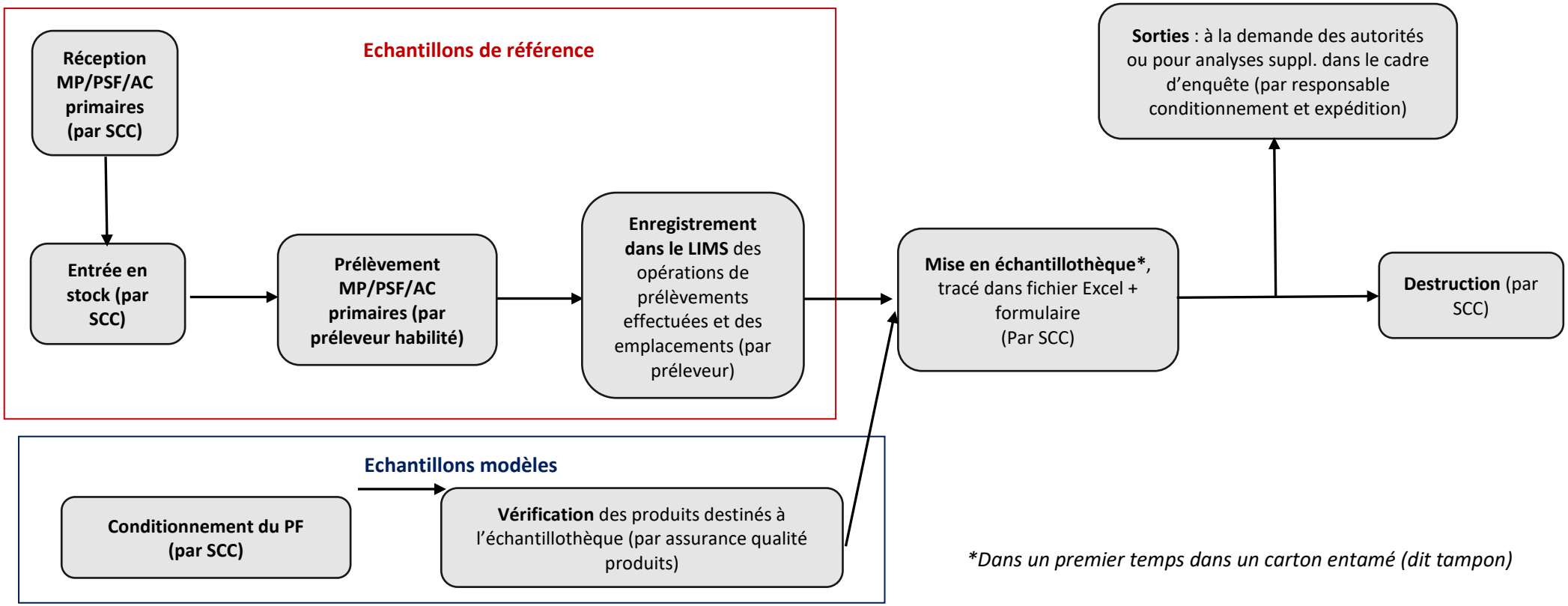

Figure 6 : Cartographie du processus existant de gestion des échantillons

3.3 Etablissement d'un plan d'action

À la suite de cet état des lieux et de plusieurs réunions avec les membres des différents services concernés, trois grands axes d'amélioration ont été définis :

- Une redéfinition des responsabilités du processus avec un transfert de responsabilité du service supply chain clinique vers le service qualité produits,
- Une amélioration de la sécurisation des zones passant par la mise en place de cadenas sur les bacs contenant des cartons entamés avec une clé conservée par l'AQ produits pour les échantillons stockés entre 15°C et 25°C. De plus les échantillons stockés entre 2°C et 8°C seraient mieux sécurisés s'ils étaient conservés dans la chambre froide d'un autre bâtiment qui ne contient que des échantillons et dont la porte est verrouillée par clé. Ainsi seule l'assurance qualité produits aurait accès à cette échantillothèque 2°C-8°C,
- Une mise à jour de la documentation afin d'intégrer les modifications et de supprimer les redondances et potentielles incohérences. Un nouveau fichier de suivi Excel pourrait être mis en place afin d'ajouter des mentions importantes comme par exemple la date d'entrée en échantillothèque, le statut de l'étude, la date de fin d'étude ou encore la date de sortie pour destruction.

Concernant la durée de conservation des échantillons relatifs aux études menées aux Etats-Unis, il pourrait être décidé de se baser sur une durée de 5 ans minimum après la fin de l'étude clinique pour tous les échantillons car il serait fastidieux de différencier la durée de conservation de chaque échantillon selon le type d'étude ou le pays de destination. Cette durée de conservation permettrait ainsi de répondre aux exigences réglementaires européennes et américaines.

En ce qui concerne le processus de destruction, au lieu de détruire carton par carton, les destructions seraient effectuées échantillon par échantillon. En effet dans un carton, des échantillons de différentes études peuvent être stockés. Par conséquent, les dates de fin d'études ne sont pas concomitantes et les échantillons ne peuvent pas être détruits en même temps. Il est aussi nécessaire de se remettre à jour sur les destructions. Cela passe par un inventaire physique des échantillons présents et ceux pouvant être détruits. Il faut donc également définir ce qu'est la date de fin d'étude (le dernier patient injecté, la date de signature du rapport final ?).

Une des actions doit consister à informer le personnel de ces changements. Cela peut passer par des réunions d'information, des prises de connaissance de documents ou encore un mail informatif.

Les conditions de sortie des échantillons peuvent être renforcées notamment lors d'une sortie pour analyse avec un contrôle destructif. Dans ce cas, il faudrait évaluer la nécessité de ce contrôle et obtenir l'autorisation formelle du directeur qualité qui deviendrait obligatoire.

En conséquence de cet état des lieux et de ces propositions d'amélioration, il est nécessaire de gérer les changements en ouvrant un « change control ».
Pour ce faire, une demande de modification via Trackwise a été initiée : il s'agit d'un système informatisé dans lequel les modifications sont gérées. Il permet d'éviter d'avoir une demande de modification au format papier. La demande de modification peut ainsi être approuvée électroniquement. La maitrise des changements en industrie pharmaceutique est une exigence réglementaire et un élément clé du système qualité. Ce système de maitrise a pour but de s'assurer qu'un produit, un procédé, un local, un équipement par exemple ne pourra être modifié, remplacé, déplacé, sans analyse d'impact préalable et approbation des fonctions en charge de garantir la qualité des produits. De plus ce système permet une traçabilité des modifications réalisées et permet de maintenir l'état validé.

Un expert technique a été désigné. Le rôle de l'expert technique est primordial. Il est, notamment, chargé d'évaluer le changement proposé, de formaliser l'analyse d'impact et de renseigner le plan d'action qui en découlera. Il s'assure aussi de l'avancement de la demande du changement dans le processus Trackwise.

L'étape d'initiation comprend également une description de l'état actuel et de l'état proposé ainsi que la justification du changement proposé. Dans le cas présent, la justification est la mise en conformité avec les réglementations et l'amélioration continue.
Cette demande de changement a été classée comme ayant un impact qualité majeur du fait des modifications des rôles et responsabilités.

L'étape suivante est l'analyse d'impact (annexe 1) qui doit être menée pour déterminer les actions à engager et identifier les ressources nécessaires à la mise en place du changement.

Cette analyse d'impact est réalisée à partir d'un formulaire type : elle doit impérativement être menée avant l'implémentation du changement.

En se basant sur ce formulaire et en consultant les personnes concernées par les domaines potentiellement impactés, il a été conclu que les domaines suivants étaient concernés :

	Justification/Rationnel si impact	**Action requise**
Impact sur les locaux	Sécurisation des zones d'échantillothèque	Mise en place de cadenas sur les bacs plastiques stockant des cartons entamés
Impact sur le personnel	Modification du processus de gestion de l'échantillothèque et de la documentation associée	Information du personnel des changements concernant l'échantillothèque des lots cliniques.
Impact sur la documentation	Clarification et harmonisation de la documentation. Suppression des redondances dans les documents pour éviter les incohérences. Nouvelle définition des responsabilités.	Modification des instructions : « Gestion physique de l'échantillothèque » et « Contrôle d'échantillothèque ». Modification des procédures : « Constitution de l'échantillothèque des lots cliniques » et « Procédure de stockage des produits destinés à la production clinique ». Modification des formulaires : « Echantillothèque » et « Echantillothèque / Identification des colis ».

Tableau 5 : Analyse d'impact

Il a également été déterminé qu'il n'y avait pas d'impact :

- Réglementaire,
- Sur l'environnement, l'hygiène et la sécurité,
- Sur les équipements,
- Pour les fournisseurs,
- Sur les matières,
- Analytique,

- Sur la formulation,
- Sur la production, la fabrication et le conditionnement.

Ce formulaire d'analyse d'impact a été approuvé par le service qualité et joint dans l'enregistrement Trackwise.

L'étape suivante a consisté en une description des actions à réaliser. Pour chaque action à réaliser, une « tâche » est créée et est associée à l'enregistrement principal, toujours informatiquement. Ces tâches sont alors attribuées aux personnes responsables de leur réalisation. Des dates limites de réalisation sont fixées pour chaque action. Le suivi du plan d'action est de la responsabilité de l'initiateur du change control, mais chaque personne est responsable de son action.

Les tâches créées pour ce projet ont été les suivantes :

- Modification de la procédure « Constitution de l'échantillothèque des lots cliniques »,
- Modification de l'instruction « Gestion physique de l'échantillothèque »,
- Modification de la procédure « Procédure de stockage des produits destinés à la production clinique »,
- Modification du formulaire « Echantillothèque / Identification des colis »,
- Modification du formulaire « Echantillothèque »,
- Modification de l'instruction « Contrôle d'échantillothèque »,
- Information du personnel concerné,
- Sécurisation des cartons entamés stockant des échantillons,
- Mesure de la satisfaction client.

Une mesure de la satisfaction client devra être réalisée plusieurs mois après la mise en place de ces améliorations. Il s'agit d'une vérification d'efficacité pour s'assurer que les modifications sont bien en place, qu'elles sont respectées et efficaces mais aussi pour s'assurer de l'absence d'effets inattendus tels que la génération de déviations. Dans le cas où la vérification d'efficacité conclurait à un changement non efficace, un nouveau change control serait ouvert pour établir une nouvelle analyse d'impact et proposer d'autres actions.

Le délai de réalisation de ces actions est dépendant de l'impact qualité du change control. Selon la procédure interne, pour un change control avec impact majeur, les actions doivent être réalisées dans les six mois à compter de l'approbation du plan d'action. Cette

approbation est obligatoire et donne le feu vert à la réalisation des actions. Le choix des approbateurs se fait en fonction des domaines impactés par les changements. Ainsi pour couvrir ces domaines, le directeur qualité, le responsable qualité systèmes et le responsable conditionnement et expédition ont été désignés comme approbateurs. En plus de ces approbateurs, une personne du département qualité est systématiquement en charge d'approuver le plan d'action.

Du fait de sa nouvelle responsabilité, le personnel du service assurance qualité produits sera peut-être amené à manipuler des échantillons de médicaments contenant des toxines. Depuis 2001, une réglementation très stricte a été mise en place par l'ANSM pour assurer la traçabilité de ce type de produits. En effet deux risques principaux y sont associés : le risque de sécurité biologique qui est involontaire et correspond à un accident et le risque de sûreté biologique qui lui correspond à un détournement du médicament dans le cadre de bioterrorisme par exemple. C'est pourquoi ces personnes doivent être déclarées auprès de l'ANSM pour obtenir leur habilitation.

Après l'approbation du change control, les actions ont pu être mises en place.

3.4 Mise en place des actions

3.4.1 Transfert de responsabilité

Il a été principalement question d'accompagner le nouveau service responsable de l'échantillothèque (assurance qualité produits) en organisant des réunions, en favorisant les échanges entre le service supply chain clinique et l'assurance qualité produits avec notamment l'observation des flux associés à la mise en échantillothèque des produits.

Les formulaires, qui précisent les produits présents dans les cartons, ont aussi été transférés et conservés dans le bureau du service assurance qualité produits. Un tri a été effectué afin d'archiver une partie de ces formulaires.

Dorénavant, le service supply chain clinique prévient par appel le service assurance qualité produits qu'une matière première, un article de conditionnement ou un produit semi fini doit être mis en échantillothèque. Le service supply chain clinique laisse l'échantillon provisoirement dans un bac sous scellé en attendant l'arrivée d'une personne du service

assurance qualité produits. Dans le cas d'un échantillon modèle, le service assurance qualité produits procédera à la mise en échantillothèque directement après le contrôle de cet échantillon. La communication entre les services est donc un point essentiel pour le bon fonctionnement de ce processus.

Les logigrammes suivants précisent les responsabilités de chacun concernant les principales activités dans la gestion des échantillons (prélèvement, mise en échantillothèque et destruction) :

- Cas des matières premières, articles de conditionnement primaires et produits semi finis

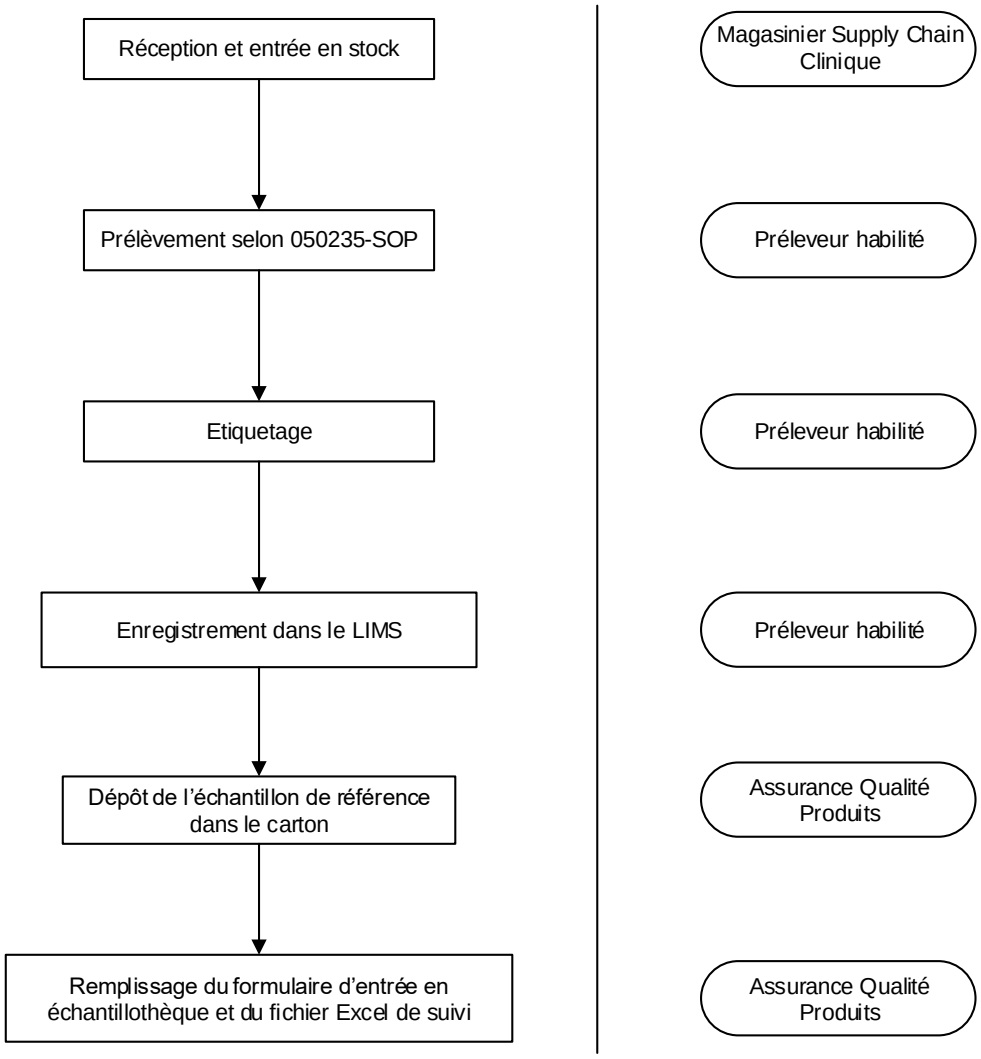

Figure 7 : Logigramme récapitulatif du processus concernant les matières premières, articles de conditionnement primaires et produits semi finis

- Cas des produits finis

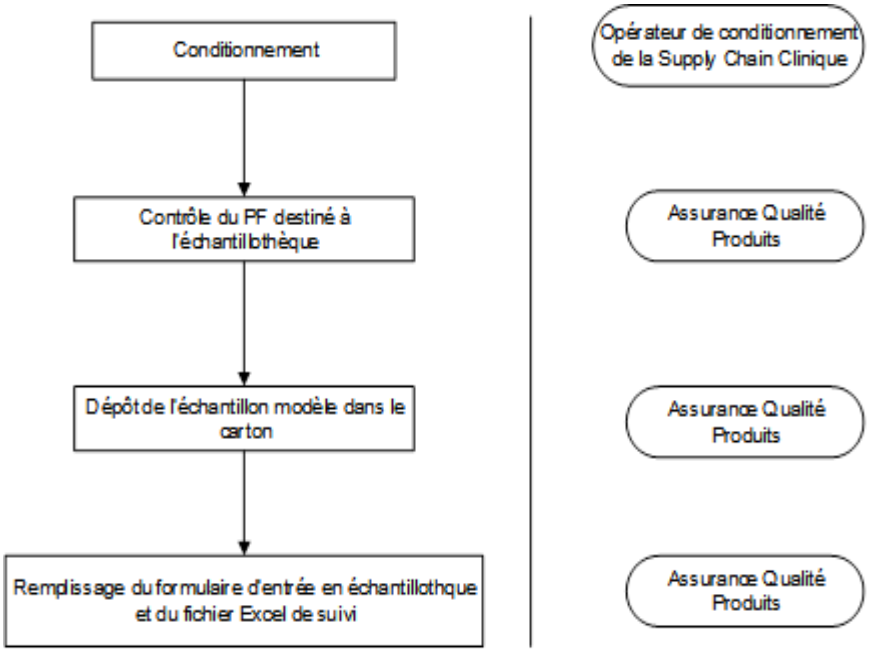

Figure 8 : Logigramme récapitulatif du processus concernant les produits finis

Le tableau suivant représente les nouvelles responsabilités concernant les destructions :

	Supply Chain Clinique	**Assurance Qualité Produits**	**Responsable Assurance Qualité Produits**
Inventaire des échantillons à détruire		**X**	
Autorisation de destruction			**X**
Mise en destruction		**X**	

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des responsabilités du processus de destruction

Il a été important de tenir compte des remarques des différents interlocuteurs pour faciliter ce transfert de responsabilité.

3.4.2 Sécurisation

Des cadenas ont été installés sur les bacs contenant les cartons entamés d'échantillons avec une clé commune à tous les bacs. Cette clé est conservée dans une boite sécurisée dans le bureau du service assurance qualité produits. Pour les cartons fermés dans les zones 15°C-25°C, ceux-ci doivent rester sur les derniers niveaux des palettiers afin de limiter l'accès. Ce mode de fonctionnement est temporaire : un projet va être lancé pour définir et organiser un lieu de stockage dédié à l'échantillothèque.

L'encadrement des sorties des échantillons pour analyse a été renforcé en ajoutant de nouvelles conditions pour autoriser la sortie d'un échantillon. En effet, dorénavant, en cas de contrôle destructif, il faut évaluer la nécessité de ce contrôle et obtenir l'autorisation formelle du directeur qualité.

3.4.3 Durée de conservation

Afin de répondre aux exigences réglementaires, les échantillons modèles et les échantillons de référence sont à présent conservés pendant au moins cinq ans après la fin où l'arrêt anticipé de l'étude clinique.

3.4.4 Nouveau processus de destruction

Un nouveau processus de destruction a été mis en place.

Ainsi, une fois par an, le service assurance qualité produits effectue un inventaire des colis à détruire.

Afin de s'assurer que les études sont terminées depuis au moins 5 ans, il est nécessaire de contacter le Data Review Tool Administrator, personne faisant partie des Opérations Cliniques et basée sur un autre site de l'entreprise, qui fournira une liste comportant le statut des études. Une étude est considérée comme terminée lorsque le rapport final de la recherche biomédicale a été signé ou que l'étude a été arrêtée.

En parallèle, à partir du logiciel SAP ou du logiciel Wilbur (pour les lots avant 2009), on récupère les informations sur le numéro d'étude que l'on complète, si cela n'a pas déjà été fait, dans le fichier Excel de suivi. En recoupant les informations sur la date de fin de la

recherche et sur le numéro d'étude, les échantillons pouvant être détruits sont listés. Cette liste doit être vérifiée puis l'accord doit être donné par le responsable assurance qualité produits.

Lors de la sortie physique des échantillons à détruire, le service assurance qualité produits contrôle l'aspect et l'intégrité des échantillons restants dans le carton. La sortie de l'échantillon doit être tracée à la fois sur le fichier Excel et sur le formulaire présent à l'intérieur du carton.

Avant toute destruction, il est nécessaire de prévenir le service environnement, hygiène et sécurité notamment pour qu'il évalue le risque à manipuler des produits et la nécessité de porter des équipements de protection. Ainsi il peut être décidé de rendre obligatoire le port d'un masque, de lunettes ou la manipulation sous protection collective en plus des gants, de la blouse et chaussures de sécurité déjà obligatoire.

3.4.5 Inventaire des échantillons à détruire

Afin de se remettre à niveau en ce qui concerne les destructions, cette démarche a été effectuée. Il a été établi que 238 lots d'échantillons pouvaient être détruits sur 2003 présents en échantillothèque. La quantité d'unité par lot est très variable, en effet certains lots sont composés de seulement une unité mais d'autres de plus de deux cents par exemple.

La destruction de ces échantillons a permis un gain de place non négligeable. Environ 2600 unités ont été détruites, essentiellement des seringues, flacons et gélules.

3.4.6 Modifications documentaires

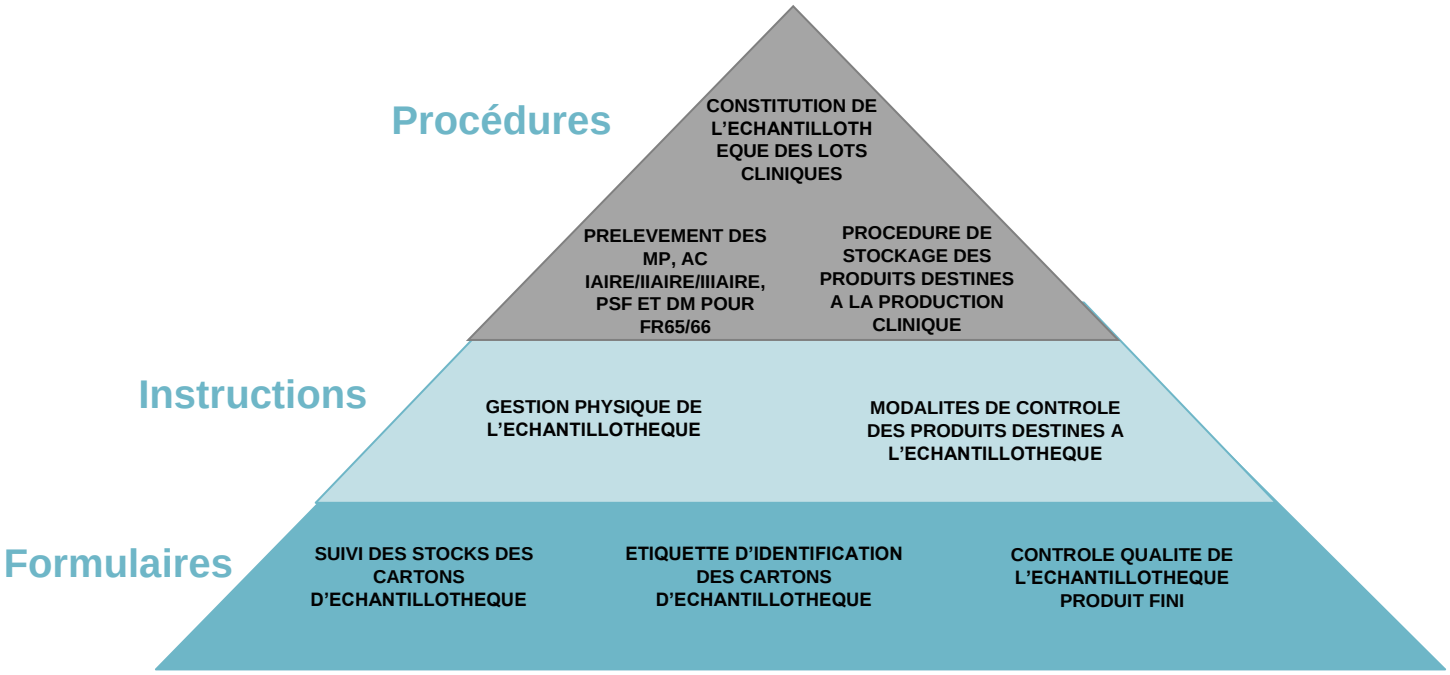

Figure 9 : Nouvelle pyramide documentaire relative à la gestion des échantillons des médicaments expérimentaux

La hiérarchisation des documents n'a pas été modifiée cependant leur contenu l'a été très largement. Ainsi la procédure de constitution de l'échantillothèque et l'instruction de gestion ont été harmonisées. Des précisions ont été apportées sur différents thèmes comme les responsabilités, les prélèvements, l'étiquetage, le processus de destruction ou encore les lieux de conservation. Des logigrammes ont été insérés afin d'améliorer la compréhension du processus. Les intitulés de certains documents ont été modifiés.

Le contenu de l'instruction concernant les modalités de contrôles des produits destinés à l'échantillothèque a également été renforcé en décrivant plus précisément les éléments à contrôler.

Les formulaires (annexe 2 et 3) ont quant à eux été optimisés pour les rendre plus simples et efficaces avec par exemple l'ajout d'une colonne pour la date de mise en destruction.

Un nouveau fichier Excel (annexe 4) de suivi a été mis en place. Au moment de la mise en échantillothèque, l'assurance qualité produits renseigne les informations suivantes : numéro d'article, numéro de lot, libellé, date d'entrée en échantillothèque, numéro d'archive,

quantité, unité, type de produit, condition de stockage, lieu de stockage, numéro d'emplacement, numéro d'étude, statut/date de fin d'étude, date de sortie pour destruction et justification/temps d'excursion en cas de sortie.
Ce fichier Excel a été sécurisé par un mot de passe, ainsi seule l'assurance qualité produits peut le modifier. Pour les lots antérieurs à ce nouveau processus, la gestion se fera dans l'ancien fichier Excel.

3.5 Analyse des résultats et discussion

Cette démarche a permis un alignement avec les textes réglementaires mais aussi :

- Une amélioration du processus de gestion des échantillons,
- Une refonte du processus de destruction,
- Une reprise des destructions qui avaient été stoppées jusque-là,
- La mise en place d'un nouveau fichier Excel pour le suivi des échantillons,
- Une mise à jour documentaire,
- Une sécurisation des zones d'échantillothèque,
- Un archivage des formulaires.

Les destructions ont permis de libérer de la place dans la chambre froide qui ne contient que des échantillons. Il pourrait donc être intéressant pour aller plus loin de transférer les échantillons conservés à température 2°C-8°C dans cette chambre froide afin de les sécuriser un peu plus puisque l'accès n'est possible que pour le service assurance qualité produits. Toutefois un projet va démarrer, il s'agit de transférer l'ensemble des zones d'échantillothèque dans un autre bâtiment où des pièces seront dédiées exclusivement au stockage des échantillons. Il faut rappeler que les textes réglementaires n'exigent pas d'avoir des pièces séparées pour la conservation des échantillons mais cela permettrait une plus grande sécurisation.

Les échantillons conservés dans la zone dédiée aux toxines n'ont pas pu être détruits puisque ce tri demande des formations spécifiques ainsi qu'une déclaration préalable auprès de l'ANSM. La destruction de ces produits pourra donc être effectuée une fois ces démarches effectuées.

Pour certains échantillons il n'a pas été possible de prouver que l'étude était bien terminée du fait du manque d'information sur la fin d'étude ou de l'impossibilité à trouver le numéro

d’étude. Cela signifie que des échantillons sont conservés alors qu’ils pourraient probablement être détruits. Il serait donc intéressant de se pencher sur cette problématique.

Les documents internes sont un élément essentiel du système qualité, c’est pourquoi il est important de continuer à les mettre à jour périodiquement et ainsi les améliorer continuellement.

Les améliorations liées à la gestion des échantillons de lots cliniques sont en place. Mais, comme pour tout processus, celui-ci devra être surveillé par des audits internes et par une vérification d’efficacité. Il sera nécessaire d’interroger tous les acteurs de ce processus et de s’assurer que ces modifications n’ont pas généré des déviations ou impactés d’autres processus.

De nouveaux axes d’améliorations pourront être formulés par le service assurance qualité produits mais aussi par tous les services concernés.

Conclusion

Parmi les différentes étapes du développement d'un médicament telles que la recherche de nouvelles molécules actives ou encore le développement pré-clinique, les essais cliniques s'inscrivent comme une étape clé. Ces essais sont très encadrés par des réglementations qui, de plus en plus, visent à harmoniser les pratiques notamment administratives au niveau européen.

La fabrication de médicaments expérimentaux, pour supporter ces essais cliniques, est plus complexe et peut présenter des risques supplémentaires par rapport à celle d'un produit déjà présent sur le marché. C'est pourquoi, la connaissance de la réglementation relative à la fabrication de ces médicaments expérimentaux est essentielle pour garantir au patient des médicaments de qualité, efficaces et sûrs.
C'est dans ce contexte que la gestion de l'échantillothèque des médicaments expérimentaux nécessite un processus de gestion robuste.

Ce projet d'optimisation de la gestion de l'échantillothèque a permis, dans un premier temps et à la suite d'un état des lieux, de lister les modifications nécessaires afin de se remettre en conformité avec les exigences réglementaires mais aussi celles nécessaires pour améliorer diverses étapes de ce processus.
Dans un second temps, des actions ont été proposées et mises en place comme une redéfinition des responsabilités de la gestion, une reprise des destructions, la mise en place d'un nouveau fichier pour le suivi des échantillons, une sécurisation des zones d'échantillothèques ou encore un nouveau processus de gestion des destructions concernant les échantillons.
Toutes ces modifications ont été intégrées dans les documents internes au laboratoire.

Ce nouveau processus est en place et devra être surveillé par des audits internes et par une vérification d'efficacité. Il sera alors nécessaire d'interroger tous les acteurs de ce processus et de s'assurer que ces modifications n'ont pas généré des déviations ou impactés d'autres processus.

Annexes

Annexe 1 : Evaluation technique – analyse d'impact

Pour chaque item listé ci-dessous, cocher la case « Oui » si impact, « Non » si absence d'impact ; justifier si nécessaire et définir les actions requises en conséquence.

	Justification / Rationnel si impact	Action requise
1 – IMPACT REGLEMENTAIRE Oui ☐ Non ☒	NA	NA
2 – IMPACT EHS Oui ☐ Non ☒	NA	NA
3 – IMPACT SUR LES EQUIPEMENTS Oui ☐ Non ☒	NA	NA
4 – IMPACT SUR LES LOCAUX **Oui ☒ Non ☐**	Sécurisation des zones d'échantillothèque.	Mise en place de cadenas sur les bacs plastiques des cartons entamés.
5 – IMPACT SUR LE PERSONNEL **Oui ☒ Non ☐**	Modification de la documentation et du processus de gestion de l'échantillothèque.	Informer le personnel des changements concernant l'échantillothèque des lots cliniques.

	Justification / Rationnel si impact	Action requise
6 – IMPACT SUR LA DOCUMENTATION **Oui** ☒ **Non** ☐	Clarification et harmonisation de la documentation. Supprimer les redondances dans les documents pour eviter les incohérences. Nouvelle définition des responsabilités.	Modification de l'instruction 051717-INS, des procédures 050535-SOP et 050225-SOP. Modification de l'instruction 133179-INS et des formulaires 050533-FOR et 051164-FOR.
7 – IMPACT SUR LES FOURNISSEURS / CMO **Oui** ☐ **Non** ☒	NA	NA
8 – IMPACT SUR LA PRODUCTION / FABRICATION / CONDITIONNEMENT **Oui** ☐ **Non** ☒	NA	NA
9 – IMPACT MATIERE **Oui** ☐ **Non** ☒	NA	NA
10 – IMPACT ANALYTIQUE **Oui** ☐ **Non** ☒	NA	NA
11 – IMPACT FORMULATION **Oui** ☐ **Non** ☒	NA	NA

Annexe 2 : SUIVI DES STOCKS DES CARTONS D'ECHANTILLOTHEQUE

Carton d'échantillothèque N°: ❒ MP/AC ❒ PSF ❒ PF

Conditions de stockage: ❒ +15°C/+25°C ❒ +2/+8°C ❒ -20°C ❒ -80°C

Date	Produit	Tox [1]	Actif/Placebo	N° article	N° lot	Groupe de conditionnement (pour PF) A _ _ _ / P _ _ _	Quantité	VISA + Signature	Commentaires si sortie	Date de sortie pour destruction

Carton vérifié et fermé le : Par :

[1] Cocher s'il s'agit d'un échantillon de toxicologie. Par défaut, il s'agit d'un échantillon lot clinique

Annexe 3 :

ETIQUETTE D'IDENTIFICATION DES CARTONS D'ECHANTILLOTHEQUE

Conditions de stockage :	+15°C/+25°C	+2°C/+8°C	-20°C	-80°C
	B	C	D	E

Type d'échantillothèque :	MP/AC	PSF	PF
	1	2	3

N° d'identification du carton :

Date de fermeture du carton : _____/_____/_____ Visa : _____

Annexe 4 : Nouveau fichier Excel de suivi des échantillons

P27

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
1	N°Article	N° Lot	Libéllé	Date d'entrée en échantillothèq	N° Archive	Quantité	Unité	Type produit	Condition de stockage	Lieu de stockage	Emplacement N°	Carton archive N°	N° Etude	Statut/Date de fin d'étude	Date de sortie pour destruction	Justification et temps d'excursion en cas de sor
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																

Références bibliographiques

1. Hérodote. 3 septembre 1928 Alexander Fleming découvre la pénicilline. https://www.herodote.net/3_septembre_1928-evenement-19280903.php, consulté le 12 septembre 2018.

2. Les entreprises du médicament (LEEM). Recherche et développement. https://www.leem.org/recherche-et-developpement, consulté le 12 septembre 2018.

3. Interpharma. La longue naissance d'un médicament. https://www.interpharma.ch/fr/faits-et-statistiques/2830-la-longue-naissance-dun-medicament, consulté le 12 septembre 2018.

4. La filière des maladies hémorragiques constitutionnelles (MHEMO). La recherche fondamentale et appliquée - Définitions. https://mhemo.fr/la-recherche/la-recherche-fondamentale-et-la-recherche-appliquee/definitions/, consulté le 18 septembre 2018.

5. Assistance hôpitaux publiques de Paris. Maladie rare définitions. http://maladiesrares-paris-sud.aphp.fr/maladie-rare-definition/, consulté le 8 octobre 2018.

6. Les entreprises du médicament (LEEM). Les médicaments orphelins : une mise sur le marché facilitée. https://www.leem.org/les-medicaments-orphelins-une-mise-sur-le-marche-facilitee, consulté le 8 octobre 2018.

7. Les entreprises du médicament (LEEM). Le développement préclinique ou la première évaluation. https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation, consulté le 12 octobre 2018.

8. Directive 2010/63/UE du parlement européen et du conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques. https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:fr:PDF, consulté le 5 janvier 2019.

9.INSERM. Qu'est-ce que la règle des 3R ? https://www.inserm.fr/recherche-inserm/ethique/utilisation-animaux-fins-recherche/qu-est-regle-3-r, consulté le 5 janvier 2019.

10. Sciences et avenir. Les techniques alternatives à l'expérimentation animale les plus prometteuses. https://www.sciencesetavenir.fr/animaux/biodiversite/les-techniques-alternatives-a-l-experimentation-animale-les-plus-prometteuses_115446, consulté le 12 octobre 2018.

11. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Qu'est-ce qu'un essai clinique ? https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/1, consulté le 16 octobre 2018.

12. Les entreprises du médicament (LEEM). Les études cliniques en 20 questions. https://www.leem.org/sites/default/files/EtUDES%20CLINIQUES20questionsmai200%5B1%5D.pdf, consulté le 20 octobre 2018.

13. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Médicaments faisant l'objet d'un Plan de Gestion des Risques. https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2, consulté le 20 octobre 2018.

14. Code de la santé publique. Article R5139. Modifié par Décret n°99-144 du 4 mars 1999 - art. 1 JORF 5 mars 1999.

15. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). L'AMM et le parcours du médicament. https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0, consulté le 22 octobre 2018.

16. Association de recherche, de communication et d'action pour l'accès aux traitements (Arcat). Méthodologies des essais thérapeutiques. http://www.arcat-sante.org/a/essais/annexes/methodologie.html, consulté le 17 octobre 2018.

17. Organisation mondiale de la santé (OMS). La vie d'un médicament. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/1vie_medicaments.pdf, consulté le 22 septembre 2018.

18. INSERM. Code de Nuremberg. Traductions et adaptations en français. https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm_CodeNuremberg_TradAmiel.pdf, consulté le 17 octobre 2018.

19. Association médicale mondiale (WMA). Déclaration d'Helsinki. https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/, consulté le 28 octobre 2018

20. Légifrance. Fac-similé JO du 22/12/1988, page 16033. https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000000508831&pageCourante=16033, consulté le 28 octobre 2018.

21. Légifrance. Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Textes de transpositions. https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000888646&dateTexte=&fastReqId=1031349893&fastPos=1&oldAction=rechExpTransposition, consulté le 30 octobre 2018.

22. Règlement (UE) No 536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536, consulté le 30 octobre 2018.

23. Loi n°2012-300 relative aux recherches impliquant la personne, Journal officiel de la République Française n°0056 du 6 mars 2012.

24. Code de la santé publique. Article L5121-1-1 modifié par Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 - art. 7

25. Commission Européenne. Questions & Answers version 11.0. The rules governing medicinal products in the European Union volume 10 - guidance documents applying to clinical trials. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/ctqa_v11.pdf, consulté le 3 novembre 2018.

26. Code de la santé publique. Article L1121-13 modifié par Ordonnance n°2018-20 du 17 janvier 2018 - art. 3

27. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_fr, consulté le 3 novembre 2018.

28. Eudralex - Volume 4 - Annex 13 Medicinal Products for Human and Veterinary Use. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf, consulté le 1 novembre 2018

29. Eudralex - Volume 4 - Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guideline_adopted_1_en_act_part1_v3.pdf, consulté le 10 novembre 2018.

30. Règlement délégué (UE) 2017/1569 de la Commission du 23 mai 2017 complétant le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil en ce qu'il précise les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments expérimentaux à usage humain et fixe les modalités d'inspection. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32017R1569, consulté le 10 novembre 2018.

31. Directive 2010/83/UE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32001L0083, consulté le 10 novembre 2018.

32. Académie nationale de pharmacie. Définition échantillothèque. http://dictionnaire.acadpharm.org/w/%C3%89chantilloth%C3%A8que, consulté le 18 novembre 2018.

33. Manager go. Savoir utiliser le diagramme d'Ishikawa. https://www.manager-go.com/gestion-de-projet/dossiers-methodes/ishikawa-5m, consulté le 17 août 2018.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

BESSARAOUI Linda

Optimisation de la gestion de l'échantillothèque des médicaments expérimentaux dans un laboratoire pharmaceutique

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 91 p.

RESUME

Parmi les différentes étapes du développement d'un médicament telles que la recherche de nouvelles molécules actives ou encore le développement pré-clinique, les essais cliniques s'inscrivent comme une étape clé.

Pour supporter ces essais cliniques, les médicaments expérimentaux produits par l'industrie pharmaceutique doivent être des médicaments de qualité, efficaces et sûrs pour garantir la sécurité des personnes se prêtant à la recherche. Cela permet également de s'assurer que les résultats de ces recherches ne sont pas affectés par de mauvaises conditions de fabrication.

Pour cela, l'industrie pharmaceutique doit se soumettre à des textes réglementaires qui définissent des conditions de fabrication précises.
L'une des demandes des autorités en matière de fabrication des médicaments expérimentaux est la mise en place d'un lieu de conservation d'échantillons représentatifs de chaque lot de matière première, d'article de conditionnement et de produits finis. Ces lieux de conservation sont appelés « échantillothèque » et nécessitent un processus de gestion robuste.

Ce travail a pour objectif de décrire le processus d'optimisation de la gestion de l'échantillothèque des médicaments expérimentaux au sein d'un laboratoire pharmaceutique.

MOTS CLES : Médicaments expérimentaux – Echantillon – Echantillothèque – Recherche clinique – Industrie pharmaceutique

---

JURY

Président : Mr VERITE PHILIPPE, Professeur des Universités

Membres : Mme TRITTER Anne-Sophie, Responsable Assurance Qualité Systèmes

Mr GUERBET Michel, Professeur des Universités

DATE DE SOUTENANCE : 18 juin 2019