Déclaration des erreurs médicamenteuses dans les recherches portant sur le médicament : place du pharmacien des essais cliniques ?

Elodie Delavoipière, Chloé Fourage, Margaret Macro, Pascale Olivier-Abbal, Camille Fleck, Catherine Mouchel, Marylaure Gavard, Nadine Petitpain, Charlotte Muller, Marie-Paule Franceschi, et al.

▶ **To cite this version:**

Elodie Delavoipière, Chloé Fourage, Margaret Macro, Pascale Olivier-Abbal, Camille Fleck, et al.. Déclaration des erreurs médicamenteuses dans les recherches portant sur le médicament : place du pharmacien des essais cliniques ?. Therapies, 2021, 76 (6), pp.735-742. 10.1016/j.therap.2021.02.002 . hal-03190729

HAL Id: hal-03190729
https://hal.science/hal-03190729

Submitted on 31 May 2021

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.

Journal Pre-proof

THERAPIES

Heading : Vigilance des essais cliniques

Déclaration des erreurs médicamenteuses dans les recherches portant sur le médicament : place du pharmacien des essais cliniques ?

Medication errors reporting in drug clinical trials: role of the clinical research pharmacist?

Erreurs médicamenteuses dans les essais cliniques

Elodie Delavoipière[a,*], Chloé Fourage[b], Margaret Macro[c], Pascale Olivier-Abbal[d,e], Camille Fleck[f], Catherine Mouchel[g], Marylaure Gavard[h], Nadine Petitpain[i], Charlotte Muller[j], Marie-Paule Franceschi[k], Christine Savary[k], François Fournel[a], Fabien Chaillot[a], Antoine Alix[b], Laure Peyro-Saint-Paul[a], pour le groupe REVISE

[a] *Direction de la Recherche et de l'Enseignement, CHU de Caen, 14033 Caen, France*

[b] *Service Pharmacie, CHU de Caen, 14033 Caen, France*

[c] *Service Hématologie clinique, CHU de Caen, 14033 Caen, France*

[d] *Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Faculté de Médecine, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, 31000 Toulouse, France*

[e] *Direction de la Recherche et de l'Innovation, Vigilance des essais cliniques, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, 31000 Toulouse, France*

[f] *Université Bourgogne Franche-Comté, CHU Dijon Bourgogne, Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, 21000 Dijon, France*

[g] *Unité de Vigilance des essais cliniques, CIC Inserm 1414 - Service de pharmacologie, CHU de Rennes, Université de Rennes 1, 35033 Rennes, France*

[h] *Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, CHU Grenoble Alpes, 38043 Grenoble, France*

[i] *Centre Régional de Pharmacovigilance-Service de Pharmacologie Clinique, Toxicologie, CHRU de Nancy, 54035 Nancy, France*

[j] *Direction de la Recherche Clinique et des Innovations, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67091 Strasbourg, France*

Journal Pre-proof

[k] *Service Direction de la Recherche Clinique, CHU de Nîmes, Université de Montpellier, 30900 Nîmes, France*

Texte reçu le 16 octobre 2020 ; accepté le 19 janvier 2021

***Auteur correspondant.** Direction de la Recherche et de l'Enseignement - Bureau 03-800, CHU de CAEN, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen cedex 9, France.
Adresse e-mail : delavoipiere.elodie@gmail.com (E. Delavoipière)

Journal Pre-proof

Summary

The investigational drugs circuit has specific risks, and medication errors may occur in clinical trials, possibly associated with adverse reactions. These risks must therefore be managed. In fact, there are few reports of medication errors during clinical trials. In a context of regulatory interpretation difficulties on this subject, we conducted a national survey that highlighted the heterogeneity of the methods used by academic sponsors to collect, code and report medication errors and the need to develop a culture of reporting these errors in clinical trials. This is why the REVISE group (safety officers of French institutional sponsors) has issued recommendations to clarify the sponsor and investigator responsibilities and guide them in the management of medication errors. These new guidelines recommend that any serious or potentially serious medication error or other "special situation" (e.g. overdose, misuse, quality defect) should be notified immediately to the sponsor by the investigator. The clinical research pharmacist place is strategic to detect medication errors and other special situations. The integration of the pharmacist into the reporting system, in collaboration with the investigator, could be discussed with clinical research professionals and health authorities.

KEYWORDS
Medication errors; Clinical trials as topic; Guideline; Risk management; Pharmacovigilance

Journal Pre-proof

Résumé

Le circuit des médicaments expérimentaux présente des risques spécifiques et des erreurs médicamenteuses peuvent survenir dans les essais cliniques, possiblement associées à des effets indésirables. Ces risques doivent donc être maitrisés. En pratique, peu d'erreurs médicamenteuses sont déclarées lors des essais cliniques. Dans un contexte de difficultés d'interprétation de la réglementation à ce sujet, nous avons mené une enquête nationale qui a souligné une hétérogénéité des modalités de recueil, de codage et de déclaration des erreurs médicamenteuses par les promoteurs académiques et révélé une nécessité de développer la culture de déclaration de ces erreurs dans les essais cliniques. C'est pourquoi le groupe « REflexion sur la VIgilance et la SEcurité des essais » (REVISE [vigilants des promoteurs académiques français]) a émis des recommandations pour préciser les responsabilités du promoteur et de l'investigateur et les guider dans la gestion des erreurs médicamenteuses. Ces nouvelles lignes directrices recommandent que toute erreur médicamenteuse ou autre « situation spéciale » (ex. : surdosage, mésusage, défaut qualité) grave ou potentiellement grave soit notifiée sans délai par l'investigateur au promoteur. Le pharmacien en charge des essais cliniques occupe une place stratégique pour la détection des erreurs médicamenteuses et autres situations spéciales. Une réflexion pourrait donc être engagée auprès des acteurs de la recherche clinique et des autorités de santé pour intégrer le pharmacien dans le système de déclaration, en collaboration avec l'investigateur.

MOTS CLÉS

Erreurs médicamenteuses ; Essais cliniques comme sujet ; Lignes directrices ; Gestion du risque ; Pharmacovigilance

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

Abréviations

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARS : Agence régionale de santé

BPC : bonnes pratiques cliniques

BPPV : bonnes pratiques de pharmacovigilance

CNCR : Comité national de coordination de la recherche

CPI : Coordination des promoteurs industriels

EI : effet indésirable

EIG : effet indésirable grave

EIGI : effet indésirable grave inattendu

EM : erreur médicamenteuse

EvI : évènement indésirable

EvIG : évènement indésirable grave

FHF : Fédération hospitalière de France

GVP : *good pharmacovigilance practices*

GT : groupe de travail

ICH: International Council for Harmonisation

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

PECM : prise en charge médicamenteuse

PUI : pharmacie à usage intérieur

REVISE : REflexion sur la VIgilance et la SEcurité des essais (groupe de travail)

SS : situation spéciale

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

Introduction

L'erreur médicamenteuse (EM) est définie dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV) de 2018, comme « l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient. L'EM peut être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient) » [1].

Parmi les erreurs médicamenteuses signalées en France, 58 % sont des erreurs avérées dont un tiers a entrainé un effet indésirable [2].

Une EM peut survenir à toute étape du processus de prise en charge médicamenteuse : prescription, dispensation, préparation, administration, suivi thérapeutique… Plusieurs types d'EM peuvent se produire, notamment des erreurs de patient, de médicament, de posologie, de concentration, de moment de prise ou de voie d'administration.

La déclaration d'une EM ou d'un risque d'EM vise à éviter qu'elle ne se (re)produise, par une analyse approfondie des causes de l'erreur. Celles-ci peuvent être diverses : problème de communication, confusion de dénomination, problème d'étiquetage et/ou d'information, facteurs humains, problème de conditionnement. Des actions d'amélioration peuvent ainsi être prises aux niveaux local, national, voire international, pour agir sur ces causes et ainsi réduire le risque d'EM.

Les EM survenant au cours des essais cliniques, avec ou sans conséquences pour le patient, sont peu déclarées par les investigateurs. Ainsi, le lien entre un effet indésirable et une erreur médicamenteuse est rarement détecté. Les modalités de déclaration des EM au promoteur de l'essai concerné d'une part et aux autorités de santé d'autre part sont sujettes à interprétation. De plus, les règles des éditeurs pour les publications n'imposent pas de rapporter les EM dans les résultats des essais cliniques [3] – contrairement aux évènements indésirables – et, de fait, les articles issus d'essais cliniques ne mentionnent que très rarement la survenue d'EM.

Pourtant les médicaments expérimentaux rentrent dans la catégorie des médicaments à risque selon l'arrêté du 06 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé [4]. La documentation d'une EM en cours d'essai est pertinente pour l'essai lui-même, mais aussi pour d'autres essais, voire en soins courants.

Journal Pre-proof

Dans les établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), le pharmacien gérant, en tant que responsable de la gestion des médicaments expérimentaux par délégation de l'investigateur principal, est tenu de mettre en place un système qualité « afin de fournir des prestations conformes […] aux exigences en vigueur » [5]. Dans le cadre de la recherche interventionnelle, le pharmacien responsable des essais cliniques joue un rôle majeur dans la gestion des risques d'EM mais il n'est pas identifié réglementairement comme déclarant des EM dans les essais cliniques.

Le groupe de travail « REflexion sur la VIgilance et la SEcurité des essais » (REVISE) est un groupe national créé en 2007 sous le patronage conjoint de la Fédération hospitalière de France (FHF), du Comité national de coordination de la recherche (CNCR) et de la Coordination des promoteurs institutionnels (CPI). Il est désormais rattaché à la Commission recherche et innovation de la conférence des directeurs généraux de CHU et rassemble la majorité des vigilants des promoteurs académiques français (60 promoteurs académiques à ce jour). Le groupe REVISE permet aux représentants des unités de vigilances des essais cliniques des promoteurs académiques de se réunir plusieurs fois par an pour échanger sur les problématiques rencontrées, assurer une veille règlementaire, créer des supports de formation, des lignes directrices, des documents types et harmoniser les pratiques au niveau national. En 2019-2020, ce groupe s'est intéressé au circuit réglementaire de déclaration des EM dans les essais cliniques, afin d'améliorer et d'harmoniser les pratiques.

Après une revue bibliographique des EM dans les essais cliniques, cet article a pour but de présenter les nouvelles lignes directrices du groupe REVISE, rédigées pour guider le promoteur dans la gestion des EM au regard de la réglementation en vigueur et de préciser les rôles respectifs de l'investigateur et du pharmacien responsable des essais cliniques dans la déclaration des EM à la vigilance du promoteur.

Erreurs médicamenteuses dans les essais cliniques

Le circuit des médicaments expérimentaux et celui des médicaments en soins courants présentent des risques communs, mais il existe aussi des risques spécifiques aux essais cliniques, qui sont liés aux conditions particulières de conditionnement, d'approvisionnement, de détention, de conservation, de préparation le cas échéant et de dispensation des médicaments expérimentaux.

Journal Pre-proof

Le circuit des médicaments expérimentaux doit donc faire l'objet d'une gestion des risques adaptée.

Peu de publications se sont intéressées aux EM lors des essais cliniques. La recherche par mots-clés dans PubMed (Annexe 1) a retrouvé 380 occurrences, dont 3 portent spécifiquement sur les EM survenant dans les essais cliniques (deux publications en 2016 et une en 2019). La survenue d'EM dans les essais cliniques en cancérologie a été étudiée par Kane et al. en 2016 [6]. Cette étude montre qu'un tiers des erreurs atteint le patient. L'étape où se produisent la plupart des erreurs est la prescription (47 %), suivie par l'administration (10 %), la délivrance (6 %) et le contrôle (5 %). Le non-respect du protocole est la principale cause d'EM, ce qui, selon les auteurs, est lié aux différences entre le protocole et les standards de soins existants. Un exemple type est l'erreur de prescription qui survient lors de la retranscription informatique d'une ordonnance protocolaire papier.

En 2019, dans un centre de lutte contre le cancer, Moon et al. montrent que 5 % des prescriptions d'essais cliniques comportent une erreur, ce qui dépasse le taux d'erreurs de 1 à 3 % généralement observé en cancérologie [7]. Des facteurs spécifiques aux essais cliniques expliquent ce risque accru d'erreur : mentions supplémentaires requises sur l'ordonnance protocolaire (identification du protocole, numéros d'inclusion, de randomisation, de visite, de traitement), systèmes de dénomination alphanumérique, complexité des protocoles (souvent rédigés en anglais), méconnaissance des médicaments expérimentaux (posologies, calculs de doses, exigences d'arrondis de doses, unités de conditionnement). Les essais de phase III présentent plus de risque d'erreur du fait de leur méthodologie : ils sont en général randomisés en double aveugle, plus complexes (multicentriques notamment) et plus longs que les essais de phases I et II. Enfin, le risque d'erreur de prescription est 4 fois supérieur dans les essais à promotion industrielle, par rapport aux essais à promotion institutionnelle : cela peut s'expliquer par le fait que les essais industriels portent souvent sur de nouvelles molécules non commercialisées mal connues des prescripteurs, et nommées par des numéros.

Les EM peuvent survenir à chaque étape du circuit du médicament expérimental et concernent tous les acteurs, avec un risque accru pour les professionnels non formés à la recherche, par exemple lors de l'administration par un professionnel de santé (ex. : infirmier diplômé d'état) ou par le patient lui-même [8].

Dollinger et al., ont montré, en simulant des prescriptions de médicaments expérimentaux, un taux d'erreur de 12 % lors de la sélection du médicament par le personnel pharmaceutique en vue de sa délivrance [9]. Cette étude a mis en évidence l'étiquetage comme facteur de risque d'EM. Les

Journal Pre-proof

principaux risques liés à l'étiquetage étaient l'identification du dosage ou du code de l'essai et la confusion avec un autre médicament.

Le conditionnement spécifique des médicaments expérimentaux est particulièrement à risque : ils peuvent être présentés sous une forme non commerciale, dans un conditionnement inhabituel comportant un étiquetage complexe, répondant aux exigences réglementaires [8]. Les problématiques suivantes sont fréquemment retrouvées :

- médicament identifié sur l'étiquette avec le nom de molécule ou de code et non pas avec la Dénomination Commune Internationale (ou dénomination dans une autre langue) ;
- étiquetage sous forme d'un livret ou d'une notice multilingue avec des informations minimales en anglais sur la face visible de l'étiquette (interprétation immédiate difficile) [10] ;
- formulation non adaptée à la dose pour la voie parentérale (ex. : une dizaine de flacons nécessaires pour préparer une dose unique) ou orale (absence de conditionnement unitaire avec risque de surdosage) [11].

Cette complexité de l'étiquetage pose également problème pour les patients : une étude a montré qu'environ 60 % d'entre eux ne lisent pas l'étiquette du médicament expérimental ni l'ordonnance protocolaire qui leur est fournie [12]. Les patients âgés et les patients avec un faible niveau d'éducation sont particulièrement concernés par cette problématique, qui dépend également de la qualité des informations transmises par les professionnels de santé. Cela expose directement à un risque majeur de mauvaise compréhension des modalités de prise du traitement expérimental ou de non-observance.

Ainsi, les EM sont fréquentes au cours des essais cliniques et sont potentiellement sources d'effets indésirables graves, ce qui nécessite de les identifier pour mieux les maitriser. Quelles sont les obligations des acteurs de la recherche relatives à la notification des EM ?

Réglementation et recommandations en France, en Europe

Dans l'attente de l'application du Règlement Européen n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain [13], les essais cliniques en France sont aujourd'hui soumis à deux

Journal Pre-proof

références opposables : la Directive 2001/20/CE, dont une partie est transposée en France dans la loi Jardé [14], et les bonnes pratiques cliniques (BPC) [15].

La loi Jardé et les BPC ne mentionnent pas les modalités de déclaration des EM dans un essai clinique.

La notion d'EM est présente dans le CT-3 de la Commission européenne (*clinical trials on medicinal products for human use*), dans la partie « suspicion d'effets indésirables graves inattendus (EIGI) » qui définit un effet indésirable (EI) comme « toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée. Cette définition couvre également les erreurs de médication et les utilisations non prévues dans le protocole, y compris la mauvaise utilisation ou l'abus du produit » [16].

Au niveau international, les *International Council for Harmonisation* (ICH) E2A « *Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting* » ne mentionnent pas la gestion de EM.

En janvier 2020, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) publie le tome II « Vigilance des essais cliniques - Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments y compris les médicaments de thérapie innovante » [17]. Cet avis indique que « Les évènements indésirables (EvI) couvrent également les erreurs médicamenteuses et les utilisations non prévues dans le protocole y compris le mésusage ou l'abus du médicament. »

L'ANSM anticipe ainsi l'application du règlement européen n° 536/2014, qui précise en annexe III, dans la partie sur la notification par le promoteur des EIGI aux autorités, que « les erreurs médicamenteuses, les grossesses et les utilisations non prévues dans le protocole, y compris la mauvaise utilisation ou l'abus du produit, sont soumises aux mêmes obligations de notification que les EI ».

Au vu de ces différentes définitions et recommandations, nous pouvons retenir qu'une EM pourrait être soumise aux mêmes obligations de notification qu'un EvI et devrait être recueillie par l'investigateur dans le cahier d'observation. En cas de critère de gravité associé, il s'agit d'un EvI « grave » (EvIG) à notifier sans délai au promoteur via un formulaire de déclaration dédié. Le promoteur est ensuite chargé de la déclaration aux autorités et parfois au partenaire industriel pour information, selon la convention établie. L'EM est rarement mentionnée dans ces conventions. Selon la nature, la fréquence et la gravité de l'EM, des actions correctrices peuvent être mises en place par

Journal Pre-proof

le promoteur ou le laboratoire (ex. : modification d'un étiquetage ou d'un conditionnement à risque d'erreur).

Plusieurs questions restent aujourd'hui en suspens :

- Comment s'assurer que toutes les EM sont bien notifiées au promoteur ? Plusieurs rubriques du cahier d'observation peuvent être utilisées : EvI, déviation, dose administrée (comparée à la dose théorique).
- Comment évaluer la gravité d'une EM sans conséquence pour le patient ?
- Toute EM doit-elle être traitée selon les mêmes voies déclaratives qu'un EI ?

Évolution et harmonisation des pratiques : un travail du groupe REVISE

En 2019, un promoteur membre du groupe REVISE a identifié un cas d'EM avec conséquence grave. Un infirmier diplômé d'état avait administré trois gélules d'un médicament expérimental anticancéreux en une prise, pour une prescription d'une gélule par semaine, à un patient qui a dû être pris en charge en réanimation suite au surdosage. Le promoteur a été confronté à des difficultés pour comprendre les obligations règlementaires relatives à cette situation.

Cela a conduit à la réalisation d'une enquête nationale auprès des vigilants des promoteurs académiques français, membres du groupe REVISE, pour connaitre leur pratique de déclaration des EM. Le questionnaire se base sur une mise en situation d'EM avec conséquence grave survenant dans un essai clinique institutionnel et s'appuyant sur l'exemple rencontré par le centre promoteur (Annexe 2). L'enquête a été diffusée par voie électronique et activée pendant 15 jours en décembre 2019, avec un taux de réponse de 25 % (15/60).

Cette enquête (acceptée pour communication pour le congrès de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique 2020) a mis en évidence une hétérogénéité des modalités de recueil, de codage dans les bases de vigilance et de déclaration des EM aux autorités. Parmi les 15 répondants, 9 auraient déclaré l'évènement aux autorités. Concernant le mode de recueil, seul un promoteur sur quinze mentionnait la notion d'EM sur son formulaire de déclaration d'EvIG. Le vigilant n'était pas informé des EM sans conséquences pour le patient pour un quart des promoteurs (4/15). Les modalités de recueil de telles EM étaient variables : déviation protocolaire, saisie dans le

Journal Pre-proof

cahier d'observation, formulaire d'EvIG, formulaire spécifique pour les « situations spéciales », transmission par mail. Pour la moitié des promoteurs, aucun système spécifique de déclaration des EM n'était utilisé.

Cette enquête souligne donc la nécessité de développer la culture de déclaration des EM dans les essais cliniques. Le groupe REVISE a constitué un groupe de travail (GT) pour mettre à jour les lignes directrices (LD) existantes, dans une volonté collective de renforcer la sécurité, par l'amélioration et l'harmonisation des pratiques de déclaration des EM. Cette démarche a été étendue aux autres « situations spéciales » (SS) (surdosage, mésusage, défaut qualité, autres).

Les référentiels utilisés pour ce travail sont les suivants :

- le règlement européen n° 536/2014 [13] ;
- le tome II « Avis aux promoteurs » de l'ANSM [17] ;
- les dernières versions des documents *« MedDRA term selection: points to consider »*, *« MedDRA points to consider companion document »* et les *« ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users »* [18,19] *;*
- *E2B(R3) ICH specifications,* Juin 2016 [20] ;
- *E2B(R3) ICH/EMA Question and answers,* Juin 2017 [21] ;
- *Good pharmacovigilance practices (GVP)* module VI, Juillet 2017 [22] ;
- *GVP, product or population specific considerations IV: Paediatric population, Octobre 2018* [23] ;
- les recommandations éditées par les BPPV et par la Société française de pharmacie clinique (pour définir et typer les EM) [1,24].

La réflexion du GT « Erreurs médicamenteuses » a abouti à l'actualisation de plusieurs lignes directrices (LD) présentées dans le Tableau 1. La LD « Gestion des EM et autres SS » fournit un arbre décisionnel pour préciser les modalités de gestion des EM par le promoteur (Fig. 1). Les conduites à tenir proposées peuvent être adaptées, à la discrétion de chaque promoteur.

La mise en application de ces nouvelles LD nationales permettra de faire évoluer et d'harmoniser le système de recueil et de déclaration des EM et autres SS à l'échelle nationale chez les promoteurs institutionnels, participant ainsi à la sécurisation du circuit du médicament expérimental.

Journal Pre-proof

Afin de permettre la notification de toute SS ou EM jugée à risque pour les participants aux autorités de santé, il paraît primordial de faciliter et d'encourager la déclaration par l'équipe investigatrice. Mais quels sont les acteurs concernés par ces déclarations ?

Place de l'investigateur et du pharmacien responsable des essais cliniques

La réglementation fixe les responsabilités de l'investigateur dans la vigilance des essais cliniques : il doit recueillir tous les EvI (graves et non graves) survenant chez les patients inclus, selon les indications du protocole. Ces EvI doivent être recueillis et enregistrés au fur et à mesure, de manière exacte, complète et lisible dans les cahiers d'observation [15]. De plus, l'investigateur a pour obligation de notifier sans délai au promoteur tout EvIG dès qu'il en a connaissance [25].

Les nouvelles LD du groupe REVISE précisent donc que l'EM et les autres SS, avec ou sans conséquences cliniques, doivent être consignées dans le cahier d'observation. Elles précisent également que toute EM (ou autre SS) ayant induit, possiblement induit ou qui aurait pu induire un EvIG doit être notifiée sans délai au promoteur, selon les mêmes modalités que les EvIG.

Il est important que les promoteurs sensibilisent les investigateurs sur la détection et l'obligation de notification des EM, notamment lors des visites de mise en place des essais cliniques, en intégrant ces notions dans le diaporama de présentation de l'étude.

Les collaborateurs de l'investigateur peuvent aussi être impliqués dans ces déclarations. En effet, ils sont identifiés dans les BPC comme des « personnes désignées par écrit par l'investigateur dans un lieu de recherches pour exercer, sous sa surveillance, des fonctions dans le cadre de la recherche ou prendre des décisions importantes concernant cette recherche » [15]. Les fonctions de chacun sont indiquées sur la fiche de délégation des tâches. Par exemple, les infirmiers et attachés de recherche clinique du site investigateur sont souvent chargés de recueillir et de saisir les données. Ils peuvent donc participer à la notification des EM et SS au promoteur, *via* le cahier d'observation ou le formulaire d'EvIG, sous surveillance et validation de l'investigateur.

Le pharmacien répond également au statut de « collaborateur de l'investigateur ». Selon les BPC [15], l'investigateur est désigné comme responsable de la gestion des médicaments expérimentaux de l'essai clinique. Dans les établissements qui disposent d'une PUI, cette

Journal Pre-proof

responsabilité est déléguée au pharmacien des essais cliniques (sous la responsabilité du pharmacien gérant). En effet, le CSP (article L 5126-1) précise que le pharmacien est chargé « d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments, produits ou objets, des dispositifs médicaux stériles et des médicaments expérimentaux ou auxiliaires et d'en assurer la qualité » [26]. Au-delà du soutien qu'il apporte sur ces différentes missions, le pharmacien, en tant que professionnel du bon usage du médicament, est associé à la gestion pluridisciplinaire des risques en recherche clinique [27]. En effet, il prend part à l'identification des facteurs de risque d'EM en matière de conditionnement, de stockage ou de dispensation et à la mise en place d'actions préventives, comme l'élaboration d'une fiche instructive spécifique pour chaque essai, ou le développement de la prescription informatisée sécurisée.

Concernant l'information et les conseils délivrés au patient, les BPC précisent que « l'investigateur, ou une personne qu'il aura désignée, et, le cas échéant, le pharmacien […] expliquent à chaque personne qui se prête à la recherche les modalités d'utilisation du ou des médicaments expérimentaux et vérifie, à intervalles appropriés pour cette recherche, que les instructions délivrées sont suivies correctement par chacune des personnes participant à la recherche » [15].

Ainsi, le pharmacien des essais cliniques se place au cœur du circuit des médicaments expérimentaux et peut donc détecter ou être informé de la survenue d'EM avérées ou potentielles, ou d'autres SS (surdosage, mésusage, défaut qualité, autres). Cette détection peut avoir lieu au décours de l'analyse pharmaceutique de la prescription, de la délivrance au patient, ou encore lors de la comptabilité des unités de traitement (par exemple, en cas d'incohérence entre les quantités délivrées et les quantités retournées). De plus, le pharmacien a de l'expérience dans l'analyse des causes d'erreur et donc dans l'amélioration du circuit.

Il paraît donc stratégique d'intégrer le pharmacien responsable des essais cliniques dans le système de déclaration. Cependant, celui-ci n'a généralement accès ni au formulaire d'EvIG ni au cahier d'observation.

Une réflexion pourrait donc être engagée auprès des acteurs de la recherche clinique et des autorités de santé pour introduire la notification au promoteur des EM et autres SS par le pharmacien des essais cliniques et en déterminer les modalités, en collaboration avec l'investigateur.

Conclusion

Journal Pre-proof

Les EM survenant au cours des essais cliniques sont associées à des enjeux de sécurité importants avec des conséquences potentiellement graves pour les patients. Devant les difficultés d'interprétation de la réglementation, le groupe REVISE émet des recommandations pour préciser les modalités de gestion de ces EM par le promoteur, ainsi que les responsabilités de notification de l'investigateur. Le pharmacien en charge des essais cliniques, en tant que collaborateur de l'investigateur et responsable de la gestion des médicaments expérimentaux, apparaît particulièrement légitime pour détecter certaines EM et devrait certainement être davantage impliqué dans leur déclaration au promoteur, au même titre que les autres acteurs de l'investigation des essais cliniques.

Remerciements

Les auteurs remercient les membres du groupe REVISE ayant participé à l'enquête, ainsi qu'Emma Saint-Carlier pour sa contribution à la relecture de l'anglais.

Déclaration de liens d'intérêt

Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer.

Références

[1] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Février 2018. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bff205140ebd3492d6915e72460dba92.pdf. [Consulté le 19 janvier 2021 (45 pp.)].

[2] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Guichet erreurs médicamenteuses : présentation et bilan depuis la mise en place. Juin 2009. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b19d8337d620d33327dfaee94c166d9b.pdf. [Consulté le 19 janvier 2021 (23 pp.)].

[3] Ioannidis JPA, Evans SJW, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. Ann Intern Med 2004;141(10):781–8.

Journal Pre-proof

[4] Legifrance. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. JORF. 16 avril 2011. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000023865866/. [Consulté le 19 janvier 2021].

[5] Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière - 1ère édition. 2001. https://www.adiph.org/ressources/referentiels/reglementation/bonnes-pratiques-de-pharmacie-hospitaliere-2001. [Consulté le 19 janvier 2021].

[6] Kane MP, Fessele K, Gordilis-Perez J, Schwartz S, Lisi S, Nishioka J, et al. Medication safety in cancer clinical trials: An analysis of medication error reports at a comprehensive cancer center. JCO. 2007 Jun 20;25(18_suppl):6547–6547.

[7] Moon JY, Lee Y, Han JM, Lee MH, Yee J, Song MK, et al. Effects of pharmacist interventions on reducing prescribing errors of investigational drugs in oncology clinical trials. J Oncol Pharm Pract 2020;26(1):29–35.

[8] Commission pharmaciens de centres hospitaliers universitaires essais cliniques. Guide professionnel - Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé. Sous l'égide de la Commission des pharmaciens de CHU, avec le partenariat de la Société française de pharmacie clinique. 2020. https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2020/01/guide_professionnel-CPCHU-EC_20200117.pdf. [Consulté le 19 janvier 2021 (57 pp.)].

[9] Dollinger C, Schwiertz V, Sarfati L, Gourc-Berthod C, Guédat MG, Alloux C, et al. SIMulation of Medication Error induced by Clinical Trial drug labeling: the SIMME-CT study. Int J Qual Health Care 2016;28(3):311–5.

[10] ISMP. Institute for Safe Medication Practice. Investigational drugs: product-related issues pose significant challenges (Part I). Avril 2018. https://www.ismp.org/resources/investigational-drugs-product-related-issues-pose-significant-challenges-part-i. [Consulté le 19 janvier 2021].

[11] Grissinger M. Reducing the potential for mistakes with investigational drugs. P T 2011;36(3):120–38.

[12] Fronteau C, Paré M, Benoit P, Tollec S, Hamon C, Schwiertz V, et al. What do adult outpatients included in clinical trials know about the investigational drugs being assessed: A cross-sectional study in France. PLoS ONE 2019;14(8):e0220383.

Journal Pre-proof

[13] Eur-Lex Europa. Règlement (UE) n ° 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 Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. JOUE. 27 mai 2014. http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/fra. [Consulté le 19 janvier 2021].

[14] Legifrance. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1). 6 mars 2012. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025441587/. [Consulté le 19 janvier 2021].

[15] Légifrance. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. JORF Nov 30, 2006, p. 18033. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000819256/. [Consulté le 19 janvier 2021].

[16] Commission européenne. Communication de la Commission — Indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain (CT-3). Journal officiel de l'Union européenne Jun 11, 2011, p. 13. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52011XC0611(01)&from=PL. [Consulté le 19 janvier 2021 (13 pp.)].

[17] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments y compris les médicaments de thérapie innovante - Tome II. Vigilance des essais cliniques Janvier 2020. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9fae923d8f7e6c7f6192ac05c9a88493.pdf. [Consulté le 19 janvier 2021 (40 pp.)].

[18] MedDRA®. MedDRA® term selection. Points to consider. ICH-endorsed guide for MedDRA users Release 4.19 - Based on MedDRA Version 23.0. Mars 2020. https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/000401_termselptc_r4_19_mar2020_13.pdf. [Consulté le 19 janvier 2021 (60 pp.)].

[19] MedDRA®. MedDRA® points to consider companion document - ICH-endorsed guide for MedDRA users. Release 1.1 Juillet 2020. https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/000436_companionptc_r1_1_jul2020.pdf. [Consulté le 19 janvier 2021 (36 pp.).

Journal Pre-proof

[20] FDA. Regional implementation specifications for ICH E2B(R3) implementation: postmarket submission of individual case safety reports for drugs and biologics, excluding vaccines. Juin 2016. https://www.fda.gov/media/98536/download. [Consulté le 19 janvier 2021 (19 pp.)].

[21] European Medicines Agency. ICH guideline E2B (R3) - questions and answers. Step 5 [Internet]. Committee for Human Medicinal Products. Report No.: EMA/CHMP/ICH/3943/2003. Juin 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-18.pdf. [Consulté le 19 janvier 2021 (31 pp.)].

[22] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). Juillet 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf. [Consulté le 19 janvier 2021 (144 pp.).

[23] Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Product- or population-specific considerations IV: Paediatric population. Octobre 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv_en-0.pdf. [Consulté le 19 janvier 2021 (17 pp.)].

[24] Société française de pharmacie clinique. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse [. Paris. 2006. http://optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/Dictionnaire_SFPC_EM.pdf. [Consulté le 19 janvier 2021 (72 pp.)].

[25] Code de la santé publique - Article R1123-39 - Légifrance. 2017. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033418177/2017-03-29. [Consulté le 19 janvier 2021].

[26] Code de la santé publique - Article L5126-1 - Légifrance. 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042656015/2020-12-09. [Consulté le 19 janvier 2021].

[27] Brown JN, Britnell SR, Stivers AP, Cruz JL. Medication safety in clinical trials: role of the pharmacist in optimizing practice, collaboration, and education to reduce errors. Yale J Biol Med 2017;90(1):125–33.

Journal Pre-proof

Tableau 1. Actualisation 2020 des lignes directrices du groupe REVISE, par le groupe de travail « Erreurs médicamenteuses »

Ligne directrice concernée	Mise à jour effectuée par le groupe de travail
Conventions de codage *MedDRA* (enregistrement dans la base de données de vigilance du promoteur)	Simplification du chapitre EM avec un renvoi vers les dernières versions des *« MedDRA term selection: points to consider »* et *« MedDRA points to consider companion document »*
Gestion des EM et SS	Fusion des 2 LD existantes portant respectivement sur la gestion des EM et des SS, en intégrant : • les définitions ; • le formulaire de déclaration par l'investigateur, avec 2 propositions : intégration dans le formulaire d'EvIG ou autre formulaire spécifique ; • un arbre décisionnel pour le promoteur, en fonction de la notion d'erreur potentielle ou avérée, de la présence ou non d'EI et des conséquences graves ou non graves (Figure 1).
Chapitre Vigilance d'un protocole de recherche impliquant la personne humaine de catégorie 1 portant sur un médicament à usage humain	Intégration des SS et EM (définitions, modalités de déclaration avec responsabilités de l'investigateur et du promoteur)

EM : erreur médicamenteuse ; EvIG : evènement indésirable grave ; LD : ligne directrice ; MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities* ; REVISE : REflexion sur la VIgilance et la SEcurité des essais (groupe) ; SS : situation spéciale

Journal Pre-proof

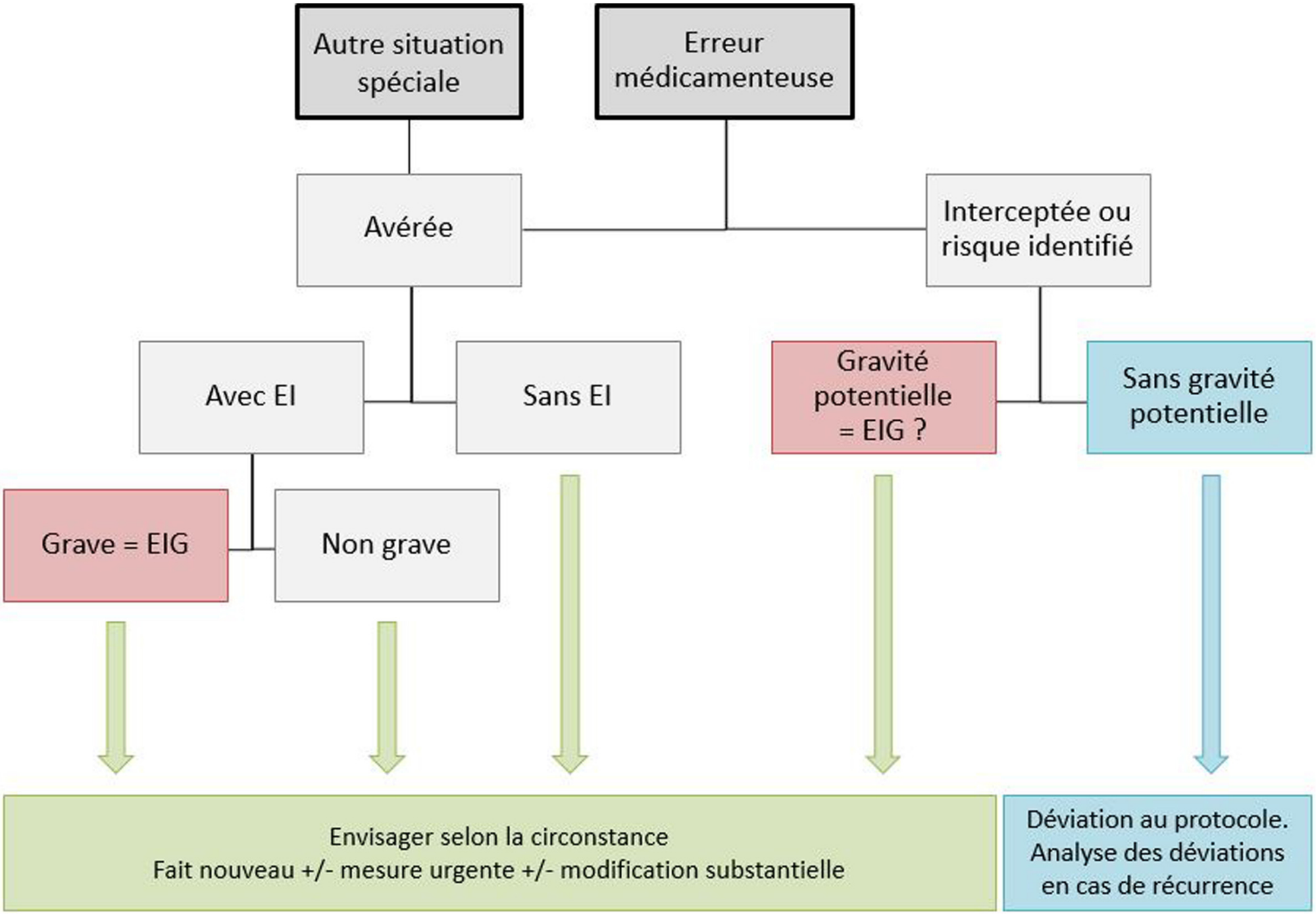
Journal Pre-proof

Figure 1. Arbre décisionnel de gestion des erreurs médicamenteuses et autres situations spéciales par le promoteur. Les situations spéciales sont des cas individuels d'évènements indésirables avec ou sans conséquence pour le patient, nécessitant une attention particulière (ex. : surdosage, mésusage, défaut qualité).

EIG : effet indésirable grave

EIG ? = EIG déclaré aux autorités compétentes à la discrétion du promoteur

Journal Pre-proof


Autre situation spéciale
Erreur médicamenteuse
Avérée
Interceptée ou risque identifié
Avec EI
Sans EI
Gravité potentielle = EIG ?
Sans gravité potentielle
Grave = EIG
Non grave
Envisager selon la circonstance
Fait nouveau +/- mesure urgente +/- modification substantielle
Déviation au protocole.
Analyse des déviations en cas de récurrence