

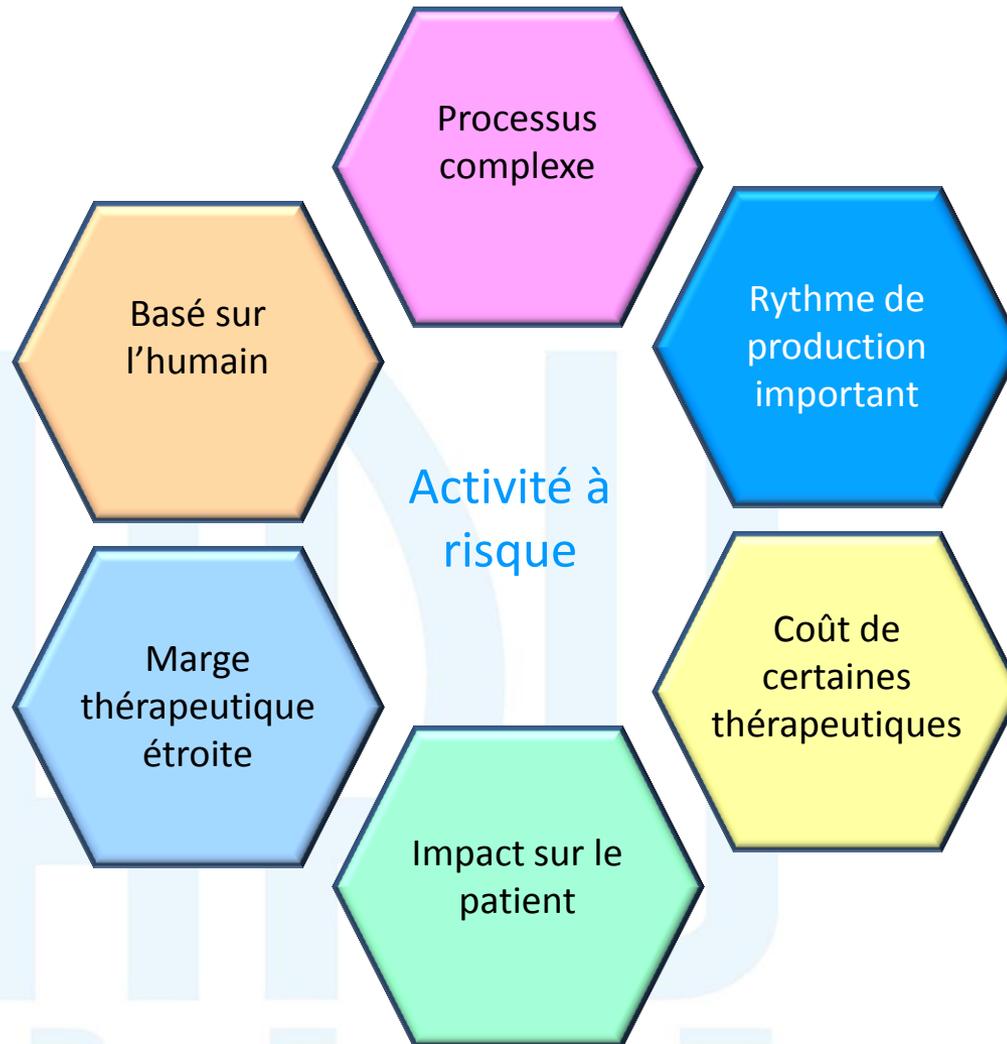
Circuit du médicament en onco-pédiatrie : le challenge de la sécurisation

Benjamin Rey-Rubio – assistant pharmacie oncologique
Maud Pérennes – PH référent pédiatrie

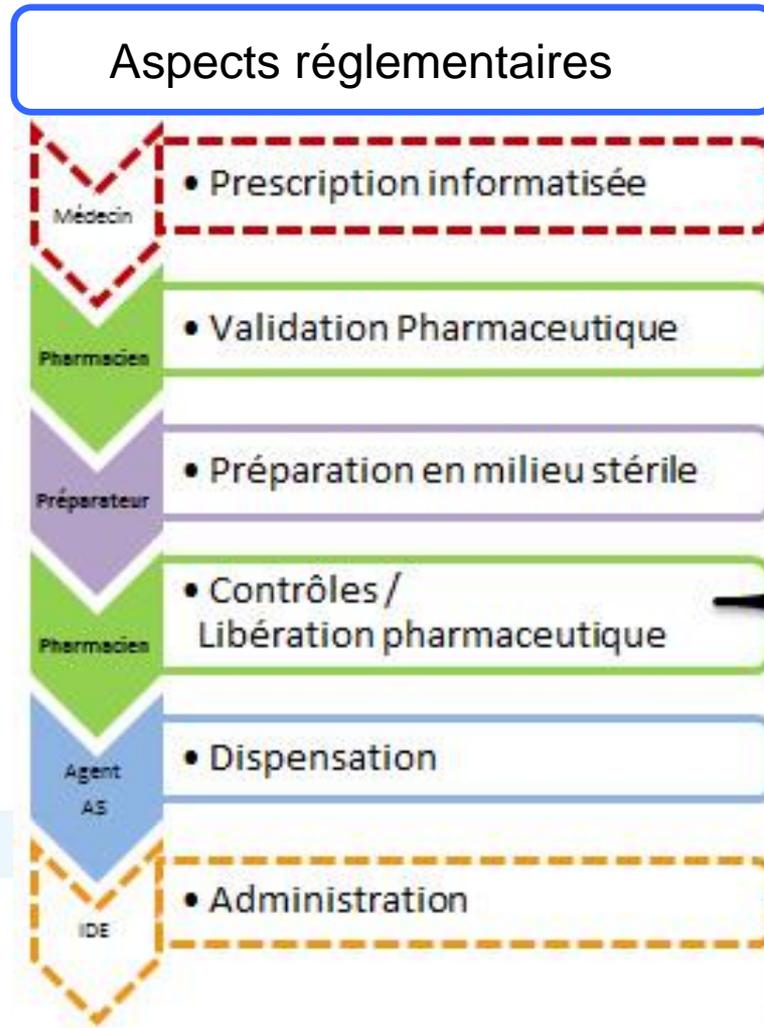
21/12/2017



Préparation des anticancéreux injectables



Plan



Sécurisation du circuit
des intrathécales

Aspects réglementaires

- **Circulaire DGS/DH/AFS n°98-213 du 24 mars 1998** relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés : « une pharmacie assurant la fourniture et la préparation centralisée des médicaments anticancéreux (circulaire DPHM/DH n°678 du 3 mars 1987)»
- **Circulaire DHOS/SDO n° 2005-101 du 22 février 2005** relative à l'organisation des soins en cancérologie : « la préparation et la reconstitution des cytotoxiques doivent être réalisées dans une unité spécifique avec isolateur ou hotte à flux laminaire sous la responsabilité d'un pharmacien. »

Aspects réglementaires

- Intérêts de la centralisation

- **Sécurité des professionnels**

- Agents CMR = Cancérogène Mutagène Reprotoxique



- **Sécurité de la préparation**

- Assurance qualité = Contrôle des préparations
 - Manuel d'assurance qualité

- **Economique**

- Utilisation des reliquats (reste de médicaments après utilisation)
 - Ex : Pembrolizumab 50 mg = 1583 euros HT = 31,7 euros/mg.
Si posologie de 2 mg/kg et poids de 70 kg : perte de 317 euros.

Aspects réglementaires



Agence Régionale de Santé
Bretagne

Direction de l'offre de soins et de l'accompagnement
Direction adjointe de l'offre hospitalière
Pôle autorisations

Affaire suivie par : E. AVISSE /Dr C. BRUNET
Courriel : estelle.avisse-rouxel@ars.sante.fr
christine.brunet@ars.sante.fr

M. Philippe EL SAIR
Directeur général
CHU Brest
29609 BREST cedex

Téléphone : 02 22 06 73 71 / 31
Télécopie : 02 99 30 59 03

Réf. : EJ : 290000017

Date : 12 JUL. 2013

Objet : Renouvellement des autorisations - oncérologie

AR: 20-063-544-4854,5

Monsieur le Directeur général,

Conformément aux dispositions de l'article L 6122-10 du code de la santé publique, vous avez déposé un dossier d'évaluation, le 14 mai 2013, afin de pouvoir bénéficier du renouvellement de l'autorisation de traitement du cancer détenue par votre établissement (décisions n°2009/37 à 41 et 2010/3 des 1^{er} juillet 2009 et 6 mai 2010).



Autorisation de l'ARS pour la réalisation de préparations d'anticancéreux



Autorisation de l'ARS pour la réalisation d'essais cliniques



Agence Régionale de Santé
Bretagne

Service émetteur : Délégation territoriale du Finistère

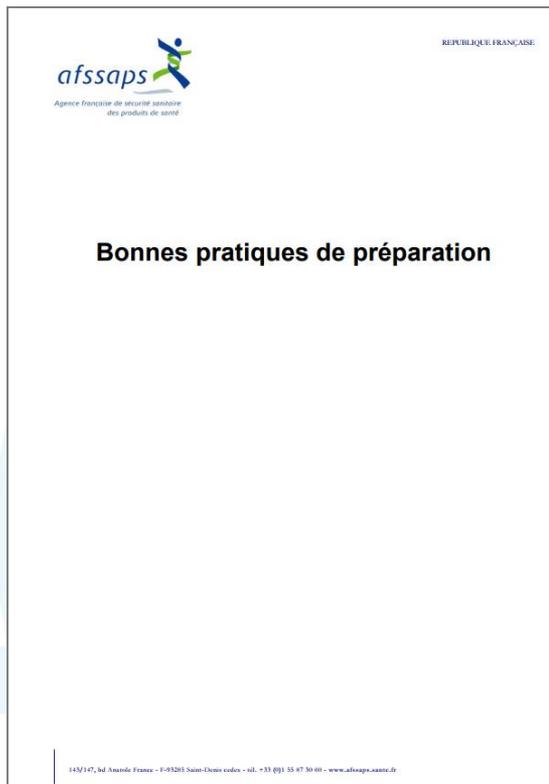
ARRETE

Portant renouvellement de l'autorisation des activités optionnelles de la pharmacie à usage intérieur
du Centre Hospitalier Régional Universitaire de BREST (n°1305)

Le directeur général de l'agence régionale de santé

Aspects réglementaires

- Bonnes pratiques de préparations (2007) :



Partie II - Lignes directrices particulières communes aux officines de pharmacie et aux pharmacies à usage intérieur 46

Chapitre 6 - Préparations de médicaments stériles 47

Chapitre 7 - Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement 58

Partie III - Lignes directrices spécifiques aux pharmacies à usage intérieur 63

Chapitre 8 - Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux 64



Aspects réglementaires

Préparations magistrales stériles

- Article L5121-1 -> « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé »
- Procédé de préparation -> préparation aseptique
 - Maintien de la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants stériles
 - Préparation « dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne, c'est-à-dire dans une zone à atmosphère contrôlée telle que définie au chapitre 6.5. »

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf

Aspects réglementaires

- Zone à atmosphère contrôlée
 - Isolateur en surpression (classe A)
 - Environnement immédiat (classe D)
 - D'autres alternatives sont possibles : isolateur en dépression ou hotte à flux laminaire

6.5.3.Préparation aseptique et filtration stérilisante pour les substances dangereuses

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en dépression	Classe A	Classe C
Isolateur en surpression***	Classe A	Classe D
Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire	Classe A	Classe B* Classe C**

* : en cas de risque de contamination microbiologique élevé

** : en cas de risque de contamination microbiologique faible

*** : utilisation possible si emploi d'un système de transfert étanche à l'intérieur de l'isolateur

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf

Aspects réglementaires

Tableau 1 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée.

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Tableau 2 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité.

CLASSE	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf

Paramétrage



Logiciel CHIMIO V5.7

- Paramétrage par le pharmacien référent (organisation par domaine : pédiatrie, gynéco, hémato...)
- En lien avec les médecins

Paramétrage DCI

CHIMIO Fiche d'une dci / REY-RUBIO Benjamin / REELLE - Version 5.7.70619.0907

Nom: CARBOPLATINE Abrév.: CBDCA

Classe: L01XA02 CARBOPLATINE

Solvant de dilution: Glucose

Matière de Conditionnement de la préparation diluée: P.V.C., Polypropylène, Polyoléfine

Solvant de dilution	Matière de Conditionnement	Concentration minimale (mq/ml)	Concentration maximale (mq/ml)	Stabilité	Température de conservation	Abri lumière	Commentaire stabilité
Glucose	P.V.C.	0,200	4,999	4 jours	T° ambiante	<input checked="" type="checkbox"/>	
Glucose	P.V.C.	5,000	10,000	4 jours	T° ambiante	<input checked="" type="checkbox"/>	
Glucose	Polyéthylène	0,200	4,999	4 jours	T° ambiante	<input checked="" type="checkbox"/>	
Glucose	Polyéthylène	5,000	10,000	4 jours	T° ambiante	<input checked="" type="checkbox"/>	
Glucose	Polypropylène	0,200	4,999	4 jours	T° ambiante	<input checked="" type="checkbox"/>	
Glucose	Polypropylène	5,000	10,000	4 jours	T° ambiante	<input checked="" type="checkbox"/>	
Glucose	Polyoléfine	0,200	4,999	4 jours	T° ambiante	<input checked="" type="checkbox"/>	

• Incompatibilités

- Solvant (ex : carboplatine et NaCl 0.9%)
- Contenu/contenant (ex : Paclitaxel et DEHP)

• Définition d'une péremption en fonction de la concentration, en tenant compte du solvant et du contenant

• Conservation et péremption apparaissent sur étiquette des préparations

CHU DE BREST
 N° ordo : 411 941 HU TS NA GR. ENF ET NOURR
 Administration C1 J8 le : 18/12/2017
F E (9/1 /200)
ESSAI THERAPEUTIQUE
VINCISTINE 1.3 mg
 SERINGUE 60ML NaCl 0.9% qsp 20,00 ml

Péremp. : 20/12/2017 à 08:30
 Conservation au réfrigérateur à l'abri de la lumière
 Liste I - RESPECTER LES DOSES PRESCRITES

Paramétrage des protocoles

Axes de sécurisation

- Paramétrage des intrathécales :

Dci	Su	Dose / J	Unité	Nb.	Voie	Début	Durée	Commentaire	Jours adm.
CYCLOPHOSPHAMIDE		500,000	mg/m ²	1	PERF	00H00	0 h 30 min		J3
DOXORUBICINE		40,000	mg/m ²	1	PERF	00H00	1 h 00 min	Attention à l'extravasation	J2
INTRATHECALE CYTARABINE		30,000	mg	1	IT	00H00	0 h 00 min		J2
INTRATHECALE METHOTREXATE		15,000	mg	1	IT	00H00	0 h 00 min		J2
INTRATHECALE DEPOMEDROL		20,000	mg	1	IT	00H00	0 h 00 min		J2
VINCRISTINE		1,500	µg/m ²	1	IT/IT/IT	00H00	0 h 05 min	Ne pas dépasser 2mg	J1



Si oubli de réduction de dose : surdosage



Références bibliographiques: CAALL-F01 : protocole national de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'enfant et de l'adolescent. version 4.1 du 21/04/2017

Poids max(kg)

Dci	Su	Dose / J	Unité	Nb.	Voie	Début	Durée	Commentaire	Jours adm.
CAALL-F01 ASPARAGINASE PEGYLEE		2 500,000	UI/m ²	1	PERF	00H00	1 h 00 min		J12,J26
CYCLOPHOSPHAMIDE		1 000,000	mg/m ²	1	PERF	00H00	1 h 00 min		J3
INTRATHECALE CYTARABINE		20,000	mg	1	IT	00H00	0 h 01 min	Age : < 2 ans	J9,J13,J24
INTRATHECALE METHOTREXATE		8,000	mg	1	IT	00H00	0 h 01 min	Age : < 2 ans	J9,J13,J24
INTRATHECALE HYDROCORTISONE		10,000	mg	1	IT	00H00	0 h 01 min	Age : < 2 ans	J9,J13,J24
VINCRISTINE		1,500	µg/m ²	1	TUBUL	00H00	0 h 05 min	Attention à l'extravasation	J8,J13,J22,J23
DAUNORUBICINE		40,000	mg/m ²	1	PERF	00H05	1 h 00 min	Attention à l'extravasation	J8,J15,J22,J29

Substitution de ligne

Paramétrage des protocoles

Axes de sécurisation

Double relecture avant validation (nouveau protocole ou modification(s) importante(s)):

- Pharmacien
- Médecin

Perspectives :

- MAJ de la base de protocoles (1044 protocoles...)
- Mise en place d'une relecture infirmière (onglet surveillance)
- CHIMIO WEB : partage de documents



Analyse pharmaceutique

Analyse de niveau 1 voire 2 (classification SFPC) réalisée par le pharmacien de permanence pour 100% des prescriptions



Pertinence des interventions pharmaceutiques?



- Relevé des interventions pharmaceutiques (IP) réalisées du 15/02/2017 au 13/05/2017
 - Grille de recueil SFPC adaptée
- Cotations des IP par un binôme pharmacien/médecin (échelle CLEO)
 - Impact clinique
 - Impact économique
 - Impact organisationnel

**EVALUATION DES IMPACTS D'UNE INTERVENTION PHARMACEUTIQUE
PAR L'ECHELLE CLEO v3**

1. IMPACT CLINIQUE (CL)

Score	Impact	Définition: L'impact clinique est évalué selon le scénario prévu le plus probable et non pas le pire/meilleur scénario
-1C	Nuisible	L'IP peut conduire à des résultats défavorables concernant l'état clinique, la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse et/ou la qualité de vie du patient.
0C	Nul	L'IP n'a pas d'influence sur le patient concernant l'état clinique, la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse et/ou la qualité de vie du patient.
1C	Mineur	L'IP peut améliorer la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse, et/ou la qualité de vie OU l'IP peut empêcher un dommage qui ne requiert pas de surveillance/traitement
2C	Moyen	L'IP peut empêcher un dommage qui requiert une surveillance accrue ou un traitement, mais n'entraîne pas ou n'allonge pas un séjour hospitalier du patient.
3C	Majeur	L'IP peut empêcher un dommage qui entraîne ou allonge un séjour hospitalier OU entraîne une incapacité permanente ou un handicap.
4C	Vital	L'IP peut empêcher un accident qui entraîne potentiellement un soin intensif ou le décès du patient.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact clinique.

- + L'impact clinique est évalué du point de vue **clinique chez le patient**.
- + **Dommage**: dommage corporel - altération des *capacités physiques et psychiques* survenant au décours d'un accident ou d'une maladie.
- + **Qualité de vie**: fonction *physique* (autonomie, capacités physiques, capacités à réaliser les tâches de la vie quotidienne...), *psychologique* (anxiété, dépression, émotivité...), *sociale* (rapport à l'environnement familial, amical ou professionnel, engagement dans des relations personnelles, participation aux activités sociales et de loisirs...) et *somatique* (symptômes liés à la maladie).
- + **Surveillance**: *Suivi clinique (physiologique ou psychologique)*, *biologique* pertinent.
- + **Traitement**: *Changement de thérapie ou ajout d'un traitement médical/chirurgical supplémentaire*.

2. IMPACT ECONOMIQUE (E)

Score	Impact	Définition
-1E	Augmentation du coût	L'IP augmente le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
0E	Pas de changement	L'IP ne modifie pas le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
1E	Réduction du coût	L'IP économise le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact économique.

- + Le **coût de la prise en charge médicamenteuse** contient deux éléments principaux :
 - o *Le coût des médicaments*
 - o *Le coût de surveillance de la prise en charge médicamenteuse (par exemple, suivi clinique, cinétique, biologique...)*
- + Le **coût de la prise en charge médicamenteuse** se base sur le **coût financier de l'hôpital**.

3. IMPACT ORGANISATIONNEL (O)

Score	Impact	Définition
-1O	Défavorable	L'IP diminue la qualité du processus des soins.
0O	Nul	L'IP ne change pas la qualité du processus des soins.
1O	Favorable	L'IP augmente la qualité du processus des soins.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact organisationnel.

- + L'impact organisationnel est codé selon l'**impact global sur la qualité du processus des soins selon la perspective des personnels soignants** (eg, *économies de temps ; amélioration de connaissance, de satisfaction au travail ou de sécurité des personnels soignants ; facilitation des tâches professionnelles ou du travail d'équipe, de continuité des soins ; etc.*)

Vo TH. Evaluation of the potential impact of pharmacist interventions: development and validation of the CLEO multidimensional tool [PhD Thesis]: Université Grenoble Alpes; 2015.

Analyse pharmaceutique

Résultats

60 IPs pour 3952 prescriptions (1,52%)

Service	UF	Nombre d'IP	(%)
Hôpital de jour de pédiatrie	2016	1	1,7
Hôpital de jour de dermatologie	3412	1	1,7
Hôpital de semaine d'oncologie	3752	5	8,3
Hôpital de jour d'oncologie	3753	44	73,3
Hospitalisation continue d'Hématologie	3771	1	1,7
Hospitalisation de semaine d'Hématologie	3772	5	8,3
Hôpital de jour d'Hématologie	3773	3	5

Tableau 1 : Nombre d'IP en fonction des services de soins

Pour l'ensemble de l'étude : 44,7% d'IPs ayant un impact clinique positif et taux d'acceptation de 81%

Surdosage IT de Depomedrol®

Cotation CLEO :

- Impact clinique mineur
- Economique nul
- Organisationnel favorable

Analyse pharmaceutique

- Utilisation de ce travail pour la formation continue des pharmaciens
- Création d'une base de cas avec les IP les plus impactantes d'un point de vue clinique + des cas antérieurs d'erreurs de prescriptions non décelées à l'analyse (RMM ou de surveillance particulière).
- Elaboration d'un **test d'analyse pharmaceutique** dans CHIMIO[®] Test (20 cas dont 10 cas avec erreur de prescription)
 - 1 interne, 2 assistant et 3 PH
 - Notes de 11,5 à 20/20
 - + le professionnel est expérimenté, + sa note est élevée

Analyse pharmaceutique

Coordination avec le préparatoire

Protoco Traitem Annexe Hydrata Surveill: Informati Validati

Information Importante

Pour le pharmacien validant le J1 : si dose de thioguanine différente de 40 mg, imprimer la prescription et la faxer au préparatoire.

Remarques



Perspectives :

- Formulation d'une solution buvable de MTX 2 mg/ml
 - Test à partir de janvier 2018



Préparation

Isolateur

- Equipement clos qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent et dont la stérilité est assurée à l'intérieur
- Barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement



http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf

09/01/2018

2
0

Préparation

- Informatisation de la production : logiciel CHIMIO®
- Marche en avant :

Edition fiche de fabrication + étiquette

- Fiche de fabrication = protocole à suivre par le préparateur
- Mentionne l'ensemble des données liées à la préparation : identité patient, spécialité à utiliser, nombre de flacons, lots, solvant de reconstitution, de dilution, péremption, condition de conservation
- Permet la traçabilité à chaque étape du circuit

Date reconstitution : 12/12/2017	FICHE DE FABRICATION		Service : HC PEDIATRIE SPECIALISEE
Heure reconstitution : 10:03	Numéro ordonnancier : 411		Prescripteur : HARO
Patient : HA GU	(N° Dos. : 10176)	Né(e) le : 2007	N° 15 993 C 1 J 5
Dose prescrite : 244,00 mg (200.00mg/m²)		Administration le : 12/12/2017 à : 14:00	
Spécialité utilisée : ETOPOSIDE PHOSPHATE-ETOPOPHOS 10 (ETOPOSIDE PHOSPHATE/-)			
Protocole : INTER B NHL Ritux 2010 R-IT-CYVE cures 1 et 2 (groupe C1 SNC-) (Spécifique)		Isolateur : Isolateur C	

DUPLICATA					
RECONSTITUTION					
Dosage	Numéro lot	Solvant	Volume (ml)	Vol à prélever (ml)	Dose utilisée
100,00	7E05739	NaCl 0,9%	5,00	RESTE (3.40 ml)	68,00
100,00	7E05739	NaCl 0,9%	5,00	TOTALITE (5 ml)	100,00
100,00	7E05739	NaCl 0,9%	5,00	3.80 ml	76,00
Stabilité : 16/12/17 à 10:03 T° amb.			Total	12,20 ml	244,00

Volume de solvant à RETIRER : - 12.20 ml

PREPARATION	
Dispositif utilisé :	
Soluté vecteur utilisé : NaCl 0,9% POCHE SANS PVC 250ML	N° lot :
Volume Préparation : 250.00 ml à 0.976 mg/ml	Péremp. : 16/12/2017 à 10:33
Voie adm. IV perfusion	Conservation à Temp. ambiante

PREPARATION PANIERE :	<input type="checkbox"/> Matériel <input type="checkbox"/> Médicament (Dose - Lot) <input type="checkbox"/> Etiquette
VALIDATION PANIERE :	

Mode opératoire :
- ETOPOSIDE PHOSPHATE :
PAS DE PRELEVEMENT AU QC PREP
Matériel nécessaire :

Volume reliquat théorique :	MANIPULATEUR :
1.2 ml	

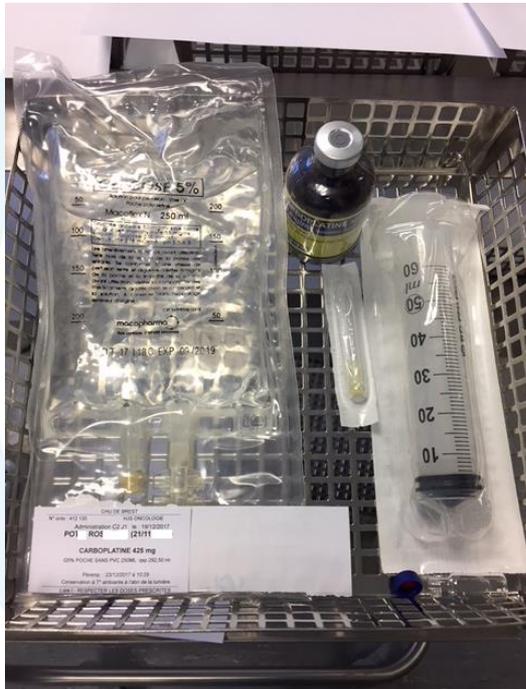
CONTROLE :		
<input type="checkbox"/> N° Ordonnancier	<input type="checkbox"/> Médicament (Nom et Dose)	<input type="checkbox"/> Conservation (Frigo et Lumière)
<input type="checkbox"/> Nom Patient	<input type="checkbox"/> Solvant (Nature et Volume)	<input type="checkbox"/> Péremption
<input type="checkbox"/> Date Administration	<input type="checkbox"/> Dispositif de rinçage	
Si Non conformité : description et mesure corrective :		

LIBERATION DE LOT :

Préparation

Préparation des panières

- Vérification conformité étiquette + fiche de fabrication
- Une panier = une préparation



Préparation

Biodécontamination du matériel

- Vaporisation de peroxyde d'hydrogène pendant 20 minutes
- Risque d'inhalation en cas de fuite -> Puissant oxydant



Préparation

Manipulation au sein de l'isolateur

- Une fiche à la fois, vérification de la panier par le manipulateur
- Double contrôle visuel (selon la préparation)
- Traçabilité du manipulateur sur la fiche de fabrication



Contrôle des préparations

Avant 2013

- Contrôle des reliquats en fin de journée
- Contrôle terminal de la préparation : Volume des seringues, solvant, intégrité de la poche, étiquetage

2013 : erreur grave de fabrication

- Modification des procédures de contrôle

Contrôle des préparations

En 2013

Enfant de 7 ans traité pour une glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique sévère
Avis du réseau de néphrologie pédiatrique de l'ouest à Nantes : bolus de **Cyclophosphamide** 500 mg/m²

 Préparation réalisée à la pharmacie oncologique : **inversion entre le flacon de cyclophosphamide et le flacon de 5-FU qui sont de même contenance**

Lors de la préparation du 5-FU suivant : le volume du reliquat est faux. Recherche de l'erreur et appel du service

→ Poche arrêtée : **70 % de la dose est passée soit environ 840 mg/m² de 5FU**

Dose prescrite :	415,00 mg	(2 000,00mg/m ²)	Administration le :	19/06/2013
Spécialité utilisée :	ENDOXAN INJ. 1G		à :	00:30
Protocole :	ENDOXAN 2000 (28J) néphro (Classique)			(CYCLOPHOSPHAMIDE/CPM)
			Isolateur :	Isolateur B

DUPLICATA		RECONSTITUTION			
Dosage	Numéro lot	Solvant	Volume (ml)	Vol à prélever (ml)	Dose utilisée
1 000,00	3A791	NaCl 0,9%	50,00	RESTE (20,75 ml)	415,00
Stabilité : 26/06/13 à 08:00 T° amb.			Total	20,75 ml	415,00

Volume de solvant à RETIRER : - 170,75 ml

PREPARATION	
Dispositif utilisé :	
Solvant vecteur utilisé :	NaCl 0,9% POCHES SANS PVC 250ML
Volume Préparation :	100,00 ml à 4,150 mg/ml
Voie adm. IV perfusion	Conservation à Temp. ambiante
N° lot :	
Péremp. :	23/06/2013 à 09:15

PREPARATION PANIERE	VALIDATION PANIERE :	<input type="checkbox"/> Matériel
		<input type="checkbox"/> Médicament (Dose - Lot)
		<input type="checkbox"/> Etiquette

Mode opératoire :
CYCLOPHOSPHAMIDE :
RECONSTITUTION : Reconstituer les flacons d'ENDOXAN de 1 gramme avec 50 ml de solvant : on récupère 51 ml.
DILUTION SELON LA PROCEDURE
Matériel nécessaire :
CYCLOPHOSPHAMIDE :
- une seringue
- une aiguille
- une prise d'air
- des compresses
- une poche de solvant de volume adapté

Volume reliquat théorique :	MANIPULATEUR :
10,5 ml	

Contrôle des préparations

Erreur grave

- Dans l'immédiat : information de la famille, administration d'un antidote du 5-FU
- Organisation d'une RMM
- Rapport circonstancié transmis à l'ARS

Mesures de sécurisation

- Mise en place d'un double contrôle visuel
- Contrôle des reliquats en fin de sas
- Achat d'un analyseur pour le contrôle final

Contrôle des préparations

- Double contrôle des panières pour les essais cliniques (n° d'attribution +++)
- **Contrôle en cours de fabrication**
 - Double contrôle visuel des volumes-spécialités
- **Contrôle terminal**
 - Contrôle analytique par spectrométrie (automate QC Prep®)
 - Vérification conformité fiche et préparation

Date reconstitution : 18/12/2017	FICHE DE FABRICATION	Service : HS HEMATOLOGIE
Heure reconstitution : 12:08	N° ordonnancier : 412 2	Prescripteur : TEMPESCUL
Patient : BR GI	(N° Dos. : 00000)	Né(e) le : 1946 N° 15 709 C 6 J 1
Dose prescrite : 720,00 mg (375.00mg/ml)		Administration le : 18/12/2017 à : 13:20
Spécialité utilisée : RITUXIMAB-MABTHERA 500MG/50ML INJ (RITUXIMAB/ami CD20)		
Protocole : RITUXIMAB 1J (Classique)		Isolateur : Isolateur C

RECONSTITUTION				
Dosage	Numéro lot	Solvant	Volume (ml)	Dose utilisée
500,00	N7188	Prêt à l'emploi	50,00	RESTE (13,00 ml) 130,00
500,00	N7188	Prêt à l'emploi	50,00	TOTALITE (50 ml) 500,00
500,00	N7188	Prêt à l'emploi	50,00	9,00 ml) 90,00
Stabilité : 21/12/17 à 12:08 +4 °C abri lum.			Total	72,00 ml 720,00

Volume de solvant à RETIRER : - 2,00 ml

PREPARATION	
Dispositif utilisé : G5% POCHE SANS PVC 250ML	N° lot : 21/12/2017 à 12:38
Volume Préparation : 320,00 ml à 2,250 mg/ml	Voie adm. : IV perfusion Conservation à +4°C

PREPARATION PANIERE :	VALIDATION PANIERE :
	<input type="checkbox"/> Matériel
	<input type="checkbox"/> Médicament (Dose - Lot)
	<input type="checkbox"/> Etiquette

Mode opératoire :

Matériel nécessaire :

Volume reliquat théorique : 41 ml	MANIPULATEUR :
-----------------------------------	----------------

CONTROLE :		
<input type="checkbox"/> N° Ordonnancier	<input type="checkbox"/> Médicament (Nom et Dose)	<input type="checkbox"/> Conservation (Frigo et Lumière)
<input type="checkbox"/> Nom Patient	<input type="checkbox"/> Solvant (Nature et Volume)	<input type="checkbox"/> Péréemption
<input type="checkbox"/> Date Administration	<input type="checkbox"/> Dispositif de rinçage	
Si Non conformité : description et mesure corrective :		

LIBERATION DE LOT

Tracabilité de la personne ayant réalisée le contrôle

CONTROLE :		
<input type="checkbox"/> N° Ordonnancier	<input type="checkbox"/> Médicament (Nom et Dose)	<input type="checkbox"/> Conservation (Frigo et Lumière)
<input type="checkbox"/> Nom Patient	<input type="checkbox"/> Solvant (Nature et Volume)	<input type="checkbox"/> Péréemption
<input type="checkbox"/> Date Administration	<input type="checkbox"/> Dispositif de rinçage	
Si Non conformité : description et mesure corrective :		

Contrôle des préparations

Automate QC Prep

- Analyse qualitative et quantitative
- Association de 2 techniques: absorption UV + Raman
- Contrôle avant délivrance des poches de chimiothérapie



Contrôle des préparations

Automate QC Prep



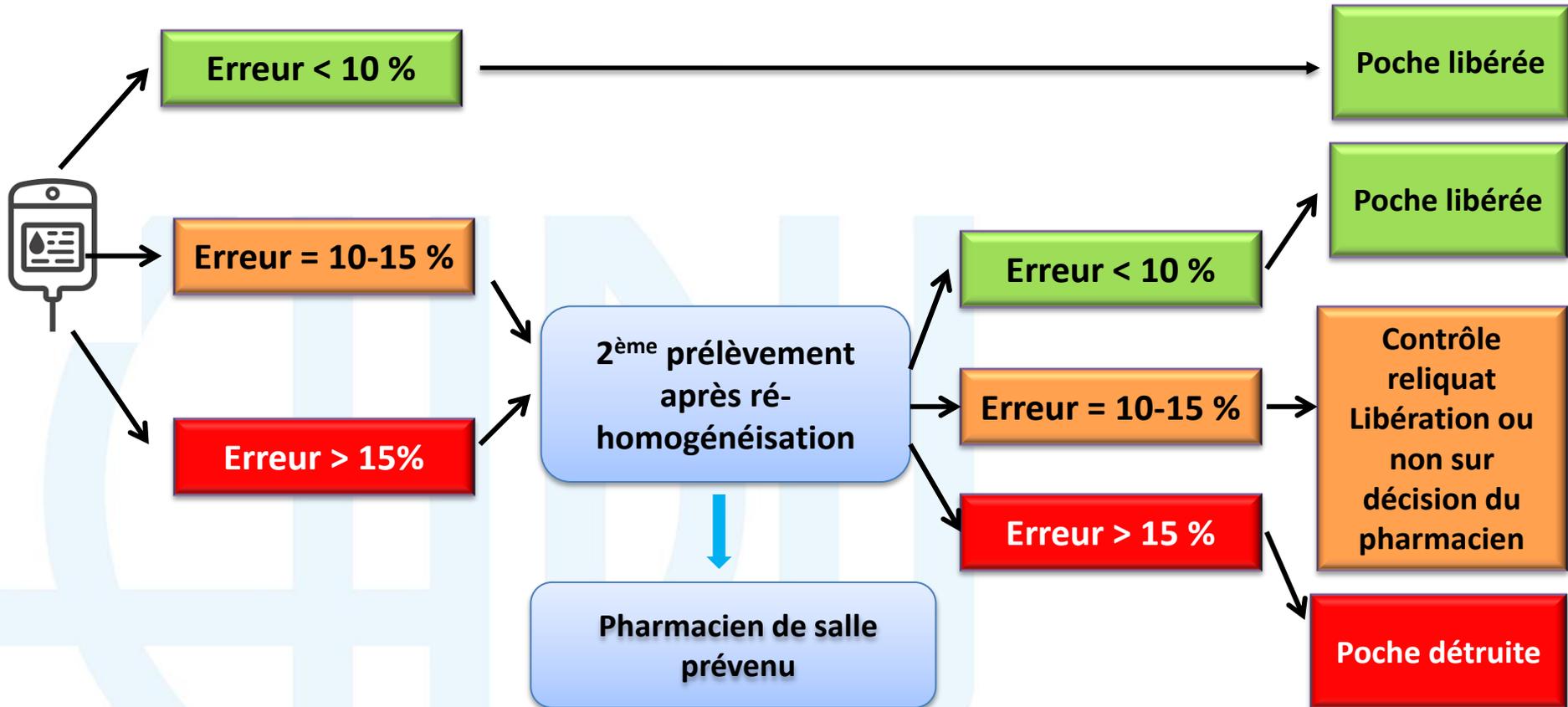
- Mise en œuvre simple et rapide (résultat <1-2 min)
 - Faible échantillonnage (1.5mL)
 - Identification de la molécule et du solvant
 - Interfaçage possible avec CHIMIO®



- Interférence avec le solvant : réalisation des gammes d'étalonnage dans les 2 solvants
- Changements de marché (et ruptures...)
- Validation et revalidation régulière des gammes d'étalonnage
 - DCI non dosables
- Certains conditionnements non dosés (seringues, diffuseurs portables)
 - Formation du personnel +++
- Dilution de certaines DCI avant dosage (MTX) car saturation du signal

Contrôle des préparations

Automate QC Prep



Contrôle des préparations

Automate QC Prep

30 000 préparations réalisées / an environ

Environ **53%** de la production contrôlée par QC Prep

Environ **5%** de ré-analyse (majorité due à des problèmes d'homogénéisation)

0,6% de poches détruites pour cause de non-conformité

Perspectives :

- Nécessité de rajout d'une 2^{ème} technique de contrôle
 - Contrôles gravimétrique : logiciel CATO[®]
 - Drugcam : <https://www.youtube.com/watch?v=gAbCyfcUBTk>



Contrôle des préparations

Libération pharmaceutique si l'ensemble des contrôles qualité du circuit sont conformes

Date reconstitution : 18/12/2017	FICHE DE FABRICATION	Service : HS HEMATOLOGIE			
Heure reconstitution : 12:08	Numéro ordonnancier : 412	Prescripteur : TEMPESCUL			
Patient : BR GI (N° Dos. : 0000.)	Né(e) le : 18/02/ N° : 15 709 C	6 J 1			
Dose prescrite : 720,00 mg (375 00mg/ml) Administration le : 18/12/2017 à : 13:20					
Spécialité utilisée : RITUXIMAB-MABTHERA 500MG/50ML INJ (RITUXIMAB/anti CD20)					
Protocole : RITUXIMAB 1J (Classique) Isolateur : Isolateur C					
DUPLICATA					
RECONSTITUTION					
Dosage	Numéro lot	Solvant	Volume (ml)	Vol à prélever (ml)	Dose utilisée
500,00	N7188	Prêt à l'emploi	50,00	RESTE (13,00 ml)	130,00
500,00	N7188	Prêt à l'emploi	50,00	TOTALITE (50 ml)	500,00
500,00	N7188	Prêt à l'emploi	50,00	9,00 ml	90,00
Stabilité : 21/12/17 à 12:08 +4 °Cabri lum.			Total	72,00 ml	720,00
Volume de solvant à RETIRER : - 2,00 ml					
PREPARATION					
Dispositif utilisé : G5% POCHÉ SANS PVC 250ML N° lot : Périem. : 21/12/2017 à 12:38					
Volume Préparation : 320,00 ml à 2.250 mg/ml Voie adm. : IV perfusion Conservation à +4° C					
PREPARATION PANIERE : VALIDATION PANIERE <input type="checkbox"/> Matériel <input type="checkbox"/> Médicament (Dose - Lot) <input type="checkbox"/> Etiquette					
Mode opératoire :					
Matériel nécessaire :					
Volume reliquat théorique : 41 ml MANIPULATEUR :					
CONTROLE					
<input type="checkbox"/> N° Ordonnancier	<input type="checkbox"/> Médicament (Nom et Dose)	<input type="checkbox"/> Conservation (Frigo et Lumière)			
<input type="checkbox"/> Nom Patient	<input type="checkbox"/> Solvant (Nature et Volume)	<input type="checkbox"/> Péréemption			
<input type="checkbox"/> Date Administration	<input type="checkbox"/> Dispositif de rinçage				
Si Non conformité : description et mesure corrective :					

LIBERATION DE LOT :					



CONTROLE :		
<input type="checkbox"/> N° Ordonnancier	<input type="checkbox"/> Médicament (Nom et Dose)	<input type="checkbox"/> Conservation (Frigo et Lumière)
<input type="checkbox"/> Nom Patient	<input type="checkbox"/> Solvant (Nature et Volume)	<input type="checkbox"/> Péréemption
<input type="checkbox"/> Date Administration	<input type="checkbox"/> Dispositif de rinçage	
Si Non conformité : description et mesure corrective :		

LIBERATION DE LOT :		

Gestion des erreurs de préparation

PRÉVENIR
et
DÉCLARER
les
ERREURS
MÉDICAMENTEUSES

- Système de déclaration des erreurs de préparation via une fiche d'erreur
- Revue des erreurs (tous les 6 mois)
 - Mise en place d'actions correctives



Administration

Plan d'administration CHIMIO®

Date : 18/12/2017 14:51

Plan d'administration

Page : 1 / 3

Patient MA ML.	Homme né le : 28/
Taille (en cm) 186 Poids (en kg) 62.00 Surface corporelle (m²) : 1.83 Créat. (µmol/L) 60.00 N° Id Patien 16 008 Dossier patient : 01005	
Service 2032 HC PEDIATRIE SPECIALISEE	
Protocole OS 2006 HDMTX	Classique
Prescrit le 13/12/2017 par : HARO Sophie	Cure : 6 Jour 1 prévu le 13/12/2017

Jour : 1		Date : 13/12/2017								
D.C.I.	Dose Prescrite	Voie	Durée	Chrono	H.réelle	Solvant	Visa	Commentaire		
BICARBONATE NA 1,4% FL. 250ML	457,50 ml	IV perfusion	2h00	12:00						
ONDANSETRON 8MG INJ	8,00 mg	IV perfusion	0h20	13:30				dans G 5% SERINGUE qsp 20 ml		
METHOTREXATE	22 000,00 mg	IV perfusion	4h00	14:00		G5% POCHE SANS PVC 1L QSP 904 ml				
BICARBONATE NA 4,2% FL. 500ML	457,50 ml	IV perfusion	24h00	14:00						
G5% POCHE PVC 1L	3 660,00 ml	IV perfusion	24h00	18:00				Ajouter KCL 10% : 2 g/l d'hydratation.		
ONDANSETRON 8MG INJ	8,00 mg	IV perfusion	0h20	21:30				dans G 5% SERINGUE qsp 20 ml		
ONDANSETRON 8MG INJ	8,00 mg	IV perfusion	0h20	05:30				dans G 5% SERINGUE qsp 20 ml		
FOLINATE DE CALCIUM INJ	23,25 mg	IV bolus	0h00	10:00				ou VO toutes les 6 heures (11 prises au total)		

Jour : 2		Date : 14/12/2017								
D.C.I.	Dose Prescrite	Voie	Durée	Chrono	H.réelle	Solvant	Visa	Commentaire		
ONDANSETRON 8MG INJ	8,00 mg	IV perfusion	0h20	13:30				dans G 5% SERINGUE qsp 20 ml		
BICARBONATE NA 4,2% FL. 500ML	457,50 ml	IV perfusion	24h00	14:00						
FOLINATE DE CALCIUM INJ	23,25 mg	IV bolus	0h00	16:00				ou VO toutes les 6 heures (11 prises au total)		
G5% POCHE PVC 1L	3 660,00 ml	IV perfusion	24h00	18:00				Ajouter KCL 10% : 2 g/l d'hydratation.		
ONDANSETRON 8MG INJ	8,00 mg	IV perfusion	0h20	21:30				dans G 5% SERINGUE qsp 20 ml		
FOLINATE DE CALCIUM INJ	23,25 mg	IV bolus	0h00	22:00				ou VO toutes les 6 heures (11 prises au total)		
FOLINATE DE CALCIUM INJ	23,25 mg	IV bolus	0h00	04:00				ou VO toutes les 6 heures (11 prises au total)		
ONDANSETRON 8MG INJ	8,00 mg	IV perfusion	0h20	05:30				dans G 5% SERINGUE qsp 20 ml		
FOLINATE DE CALCIUM INJ	23,25 mg	IV bolus	0h00	10:00				ou VO toutes les 6 heures (11 prises au total)		

Jour : 3		Date : 15/12/2017								
D.C.I.	Dose Prescrite	Voie	Durée	Chrono	H.réelle	Solvant	Visa	Commentaire		
ONDANSETRON 8MG INJ	8,00 mg	IV perfusion	0h20	13:30				dans G 5% SERINGUE qsp 20 ml		
BICARBONATE NA 4,2% FL. 500ML	457,50 ml	IV perfusion	24h00	14:00						

Administration

BILAN AJ1:

- Poids et taille, NFS plaquettes, ionogramme sérique urée créatinine glycémie calcémie phosphorémie magnésémie protides transaminases gammaGT bilirubine phosphatases alcalines

- Pour débiter une cure : PNN > 500/mm³, plaquettes > 100 000/mm³, transaminases < 20 N

- Avant de débiter le MTX s'assurer que la diurèse est correcte (environ 100ml/m²/h) et que le pH urinaire est > 7.

CHAQUE JOUR :

- Poids, troubles digestifs, muqueuse buccale.

- Surveiller la diurèse et le pH toutes les 4 heures jusqu'à l'obtention d'une méthotrexatémie < 0,15 µmol/l

-> si pH < 7, donner une prise de bicarbonate supplémentaire en IV : 2 ml/kg soitml de bicarbonate 4,2 %

-> si la diurèse est < 2 l/m²/24 H soit <ml/4H, et si les vomissements ne sont pas trop abondants, faire.....mg de Lasilix IVL

- Dosage de la créatininémie de l'urée sanguine et du taux de la méthotrexatémie à H24, 48, 72.

- Adaptation des doses d'acide folinique en fonction du dosage du MTX, taux attendus : H24 < 15 µmol/m, H48 < 1,5 µmol/l, H72 < 0,15 µmol/l

-> 12 mg/m²/dose/6h d'acide folinique en arrondissant au mg supérieur à débiter 20 heures après le début de la perfusion de MTX (au total 11 prises à 6 heures d'intervalle au total)

ATTENTION : Pas de BACTRIM pendant les cures de MTX hautes doses.

En cas de besoin, sur prescription médicale, ZOPHREN 4 à 8 mg/8H, les jours suivants la cure, jusqu'à H72.

Attention: Le ZOPHREN précipite avec le BICARBONATE.

Administration

Modalités de protection individuelle

Système de rinçage Duoperf®

	MODE OPERATOIRE EXPOSITION AUX CYTOSTATIQUES : IDE - IPDE	Réf : SANI-STRA-STRA /MOP-724 Date : 30/11/2011 Version : 01
	Entité émettrice : Santé au travail /STRA	
	Domaine d'application -Personnel concerné : IDE et IPDE de services ICH, Pédiatrie oncologique, OHP, ORL et Dermatologie Références de la (des) procédure(s) associée(s) : Approbation par : M. Loschi – Président de la CSIRMT Signé le : 09/12/2011	

↳ **Personnel concerné : IDE- IPDE**

↳ **Situation : A l'ouverture de bac de transport**

↳ **Matériel à utiliser :**



Bac spécifique portant le pictogramme associé



Gants Nitrile non stériles ⇨ pour se protéger des risques chimiques

↳ **Situation : Dans les unités de soins : Lors des soins aux patients**

↳ **Matériel à utiliser :** ⇨ Pour se protéger et protéger l'entourage, hors zone de travail, en évitant la contamination par des vêtements souillés.



Tenue de travail ⇨ à changer tous les jours



Surblouse jetable à manches longues et poignets AJUSTES
 ⇨ Une surblouse par patient / zone de travail
 ⇨ Changer de surblouse une fois par 24 heures



Masque FFP3 **En cas d'utilisation d'un système de perfusion non sécurisé**
 ⇨ Pour protéger les voies respiratoires en cas d'aérosolisation des produits



Lunettes de protection ⇨ Pour se protéger des projections oculaires
 (Les muqueuses oculaires sont une porte d'entrée à risque)



Gants Nitrile non stériles ⇨ Pour se protéger du risque chimique



Chaussures fermées ⇨ Pour se protéger des risques de projection cutanée



RESPECTER LES PRECAUTIONS STANDARD D'HYGIENE

Administration

Perspectives :

- Informatisation du dossier patient dans le service de pédiatrie spécialisée et l'HJ pédiatrique en 2018
- Administration informatique en temps réel
- Bracelet d'identification. Au moment de l'administration : scannage du bracelet du patient et de l'étiquette de la poche de chimiothérapie. Alerte si données discordantes



Sécurisation du circuit des intrathécales



REPUBLIQUE FRANÇAISE

mai 2007

Lettres aux professionnels de santé

Pharmacovigilance

Information importante de pharmacovigilance :
Recommandations destinées à prévenir les risques d'erreur d'administration intrathécale de vinca-alcaloïdes.

Information destinée aux pharmaciens hospitaliers, médecins oncologues, hématologues, internistes, pédiatres hospitaliers et aux directeurs des établissements de santé

- Dilution des vinca-alcaloïdes dans des poches 50-100 mL.
- Dissociation des administrations IT et IV/SC/IM dans le temps.
- Séparation des circuits d'acheminement (ne pas mélanger sur un même plateau de soins seringues IT et seringues IV/SC/IM).
- Double contrôle avant administration.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-destinees-a-prevenir-les-risques-d-erreur-d-administration-intrathecale-de-vinca-alcaloïdes>

21/11/2017

4
0



Sécurisation du circuit des intrathécales

- Transport :
 - Caisses scellées spécifiques
- Réception dans le service :
 - Au niveau du poste de soins
 - Vérification bon de dispensation + check-list + préparations
 - L'ensemble des préparations se conserve à T°C ambiante -> laisser les seringues dans la boîte



Sécurisation du circuit des intrathécales

- Au lit du patient :
 - à l'aide de la Check-list, le médecin ou l'interne réalisant le geste ainsi qu'un deuxième professionnel de santé contrôlent à tour de rôle une à une les seringues intrathécales :
 - Identité
 - médicament/dosage
 - **voie d'administration**
 - péremption
 - Traçabilité des contrôles sur la Check-list

	ENREGISTREMENT	Réf : CBGDCodif/P_REF
	Check-list administration de médicaments anticancéreux par voie intrathécale	Date : P_APPLICATION_DATE
		Version : P_REVISION

Service émetteur : CBGDEntite	
Rédacteur : Rey-Rubio B.	
Domaine d'application - Personnel concerné :	
Références de la (des) procédure(s) associée(s) :	
Validation par : Mugnier N.	Signé le : ACT_PARTICIPANTS_DATE_SIGN2_NO TIME

Vérification concordance protocole et préparation	Etiquette produit		Etiquette produit		Etiquette produit	
	Médecin	Vérificateur	Médecin	Vérificateur	Médecin	Vérificateur
Identité patient	<input type="checkbox"/>					
Médicament* et dosage	<input type="checkbox"/>					
Voie d'administration +++	<input type="checkbox"/>					
Péremption	<input type="checkbox"/>					

*Liste validée au CHRU de Brest des médicaments anticancéreux administrés par voie intrathécale :

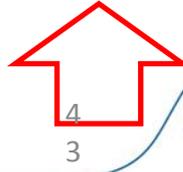
Cytarabine (dose max adulte 40 mg)
Depomedrol® -Methylprednisolone (dose max adulte 40 mg)
Méthotrexate (dose max adulte 15 mg)
Hydrocortisone (dose max 15 mg)
 Plus rarement Rituximab 25mg

Les préparations pour voie intrathécale sont conditionnées en seringue de **1mL** étiquetées avec des **étiquettes jaunes fluorescentes** comportant la mention **INTRATHECALE**.

Nom/Signature médecin :
Nom/Signature vérificateur :

Ce document est à archiver dans le dossier patient avec la traçabilité de l'administration.

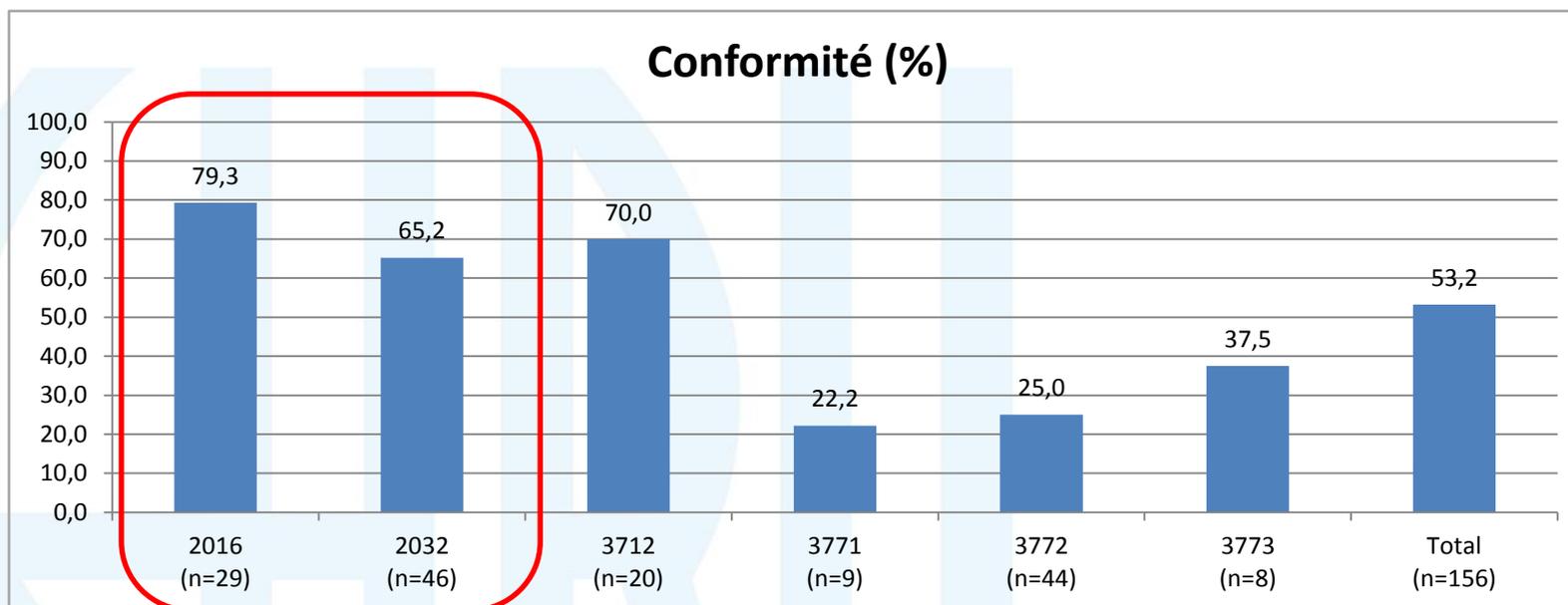
Ce document est propriété du CHRU de Brest – Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à accord du propriétaire.



Sécurisation du circuit des intrathécales

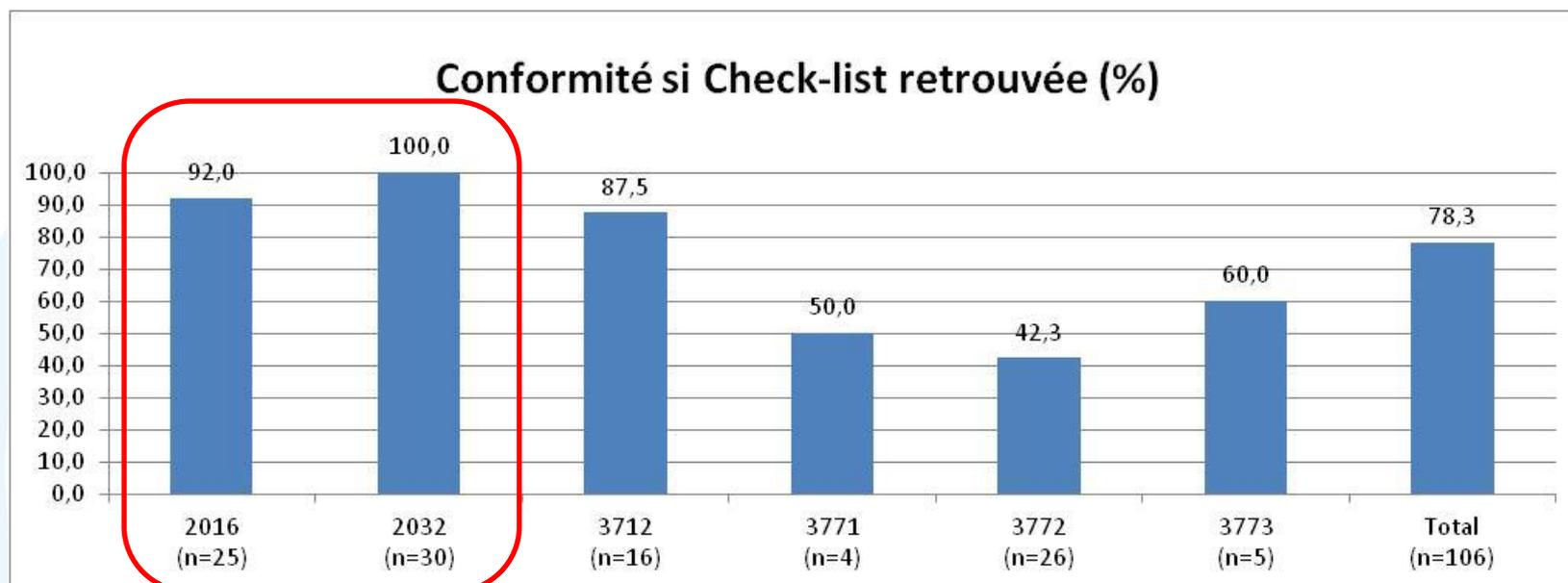
Evaluation

- Conformité = Check-list dans le dossier + feuille de traçabilité complétée



Sécurisation du circuit des intrathécales

Evaluation



Conclusion

- **Processus complexe**

- Médicament anticancéreux = médicament à risque
- Pédiatrie = population à risque
- Multiples intervenants



Nécessité de maîtriser les risques

- **Axe de sécurisation à développer**

- Paramétrage des protocoles validé par trio médecin/IDE/Pharmacien
- Formation Onco-pédiatrie des pharmaciens -> Efficience de l'Analyse
- Amélioration coordination service/préparatoire
- Drugcam pour les préparations non dosées au QC prep

- **Challenge permanent pour l'ensemble des professionnels**

- Travailler en synergie pour optimiser la sécurité du patient