



Situation de crise en URC et sous-traitance

16/11/2023

L'Abbaye aux Dames, SAINTES

Alicia MOLINIER, Caroline LULAGUE et
Marie DE LOYNES (CH, Cognac)

Post-congrès de pharmacie oncologique 2023



Liens d'intérêts



Situations de crise



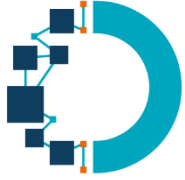
ZAC non
fonctionnelle



Panne
d'isolateur



Cyber attaque



Situations de crise

Comment se préparer ?

- Plan de continuité d'activité (PCA) → demandé dans le dossier d'autorisation de l'ARS
 - procédure locale
 - Sous-traitance (convention de délocalisation)

<https://www.economie.gouv.fr/files/hfds-guide-pca-plan-continuite-activite-sgdsn.pdf>

<https://www.iledefrance.ars.sante.fr/index.php/medicaments-anticancereux-qualite-securite-bon-usage>



Procédure locale

ZAC temporaire



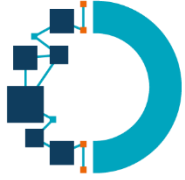
Bloc opératoire



LSB[®]



Airinspace[®]
Aspida[®]



Procédure locale

ZAC temporaire

| Solutions proposées | Caractéristiques principales | Délai de déploiement | Coût | Solution abandonnée? | Cause de l'abandon et/ou information complémentaire |
|--|---|---|---------|----------------------|---|
| Bloc opératoire du CHUV | Similaires à une salle blanche de classe C à l'exception du contrôle microbiologique, du nettoyage et de la désinfection | Selon disponibilité et qualification environ 1-2 semaines | NA | Non | Si disponibilité : essais de qualifications et de validation à réaliser |
| Containers salles blanches (LSB®) | Containers de salles blanches de classe C en location. | Selon disponibilité container en location environ 1 mois | > 25k € | Non | Contraintes logistiques et de coût à prendre en considération |
| Aspida® | Dispositif aseptique déployable ISO7 même ISO5 au repos garanti | Délai de construction 4-6 mois et délai de déploiement 24h | > 90k € | Non | Prototype au CHUV prévu pour premier trimestre 2023 |
| Airinspace® | Dispositif aseptique à demeure ISO7 au repos garanti | Délai de construction 10 semaines et délai de déploiement 4-5 jours | > 60k € | Oui | Dispositif à demeure, solide et non démontable. |

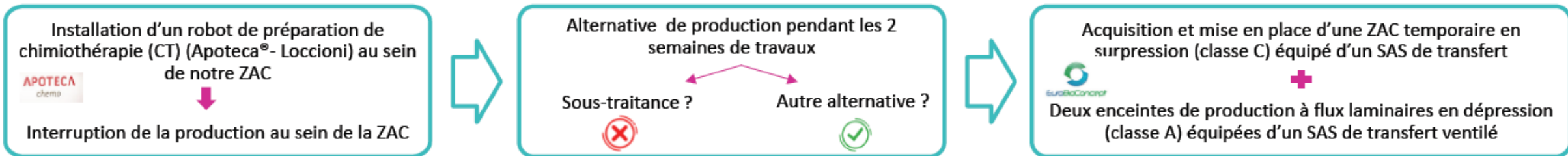
F Sadeghipour CHUV (Lausanne)

COM23-26657

Lafci G.¹, Villain A.¹, Poutrain E.¹, Abele M.¹, Sakji I.¹, Marliot G.¹

1: Pharmacie, Centre Oscar Lambret, Lille, France

INTRODUCTION



OBJECTIF

Conformément aux BPP



Valider le nouveau procédé de fabrication de CT +



Habiller le personnel à ce nouveau procédé de fabrication

MATERIEL & METHODE

Mise en place de Tests de Remplissage Aseptique (TRA) afin de valider la maîtrise du procédé aseptique (recommandations PIC/S PI 007-6 de 2011)



4 types de préparations représentatives de notre production à réaliser par opérateur (poche vide, poche pré-remplie, seringue, diffuseur)



Informatisation des TRA dans le cadre de notre production dématérialisée



Matériel utilisé :

Test de fertilité → kit EZ-ACCUSHOT (Microbiologics®)



TRA → kit KLERKIT (Shield Medicare®)



En pratique - sous supervision pharmaceutique :

1. Transfert du matériel et des matières premières via le SAS de la Stériroom-L après décontamination manuelle
2. Préparation des paniers et envoi dans le SAS ventilé de l'enceinte de production
3. Pulvérisation d'un biocide/désinfectant sur les dispositifs médicaux et les matières premières
4. Réalisation du TRA
5. Incubation de 14 jours

RESULTATS

11 Opérateurs (10 préparateurs et 1 pharmacien) → Réalisation de 11 TRA au total (soit 44 préparations)

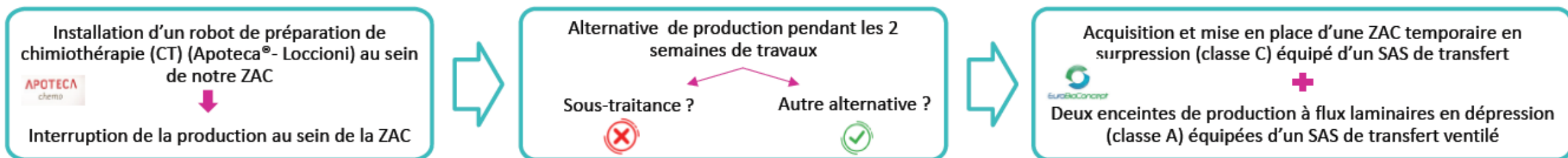
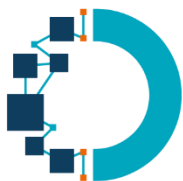


- ✓ Aucun écart observés dans les étapes de fabrication
- ✓ Positivité de tous les tests de fertilité
- ✓ Aucune contamination des TRA
- ✓ Validation de ce nouveau procédé de fabrication
- ✓ Habilitation de tous les opérateurs à la préparation selon ce nouveau procédé

CONCLUSION



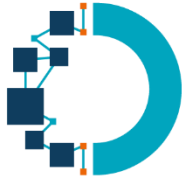
Le procédé de préparation aseptique ainsi que l'habilitation de 11 opérateurs ont été validé grâce aux TRA. Aucune défaillance n'a été observée au cours des 2 semaines de travaux d'installation du robot. Cette méthode de préparation a permis la continuité de notre production et donc de la prise en charge des patients.



Valider le nouveau procédé de fabrication de CT



Habiliter le personnel à ce nouveau procédé de fabrication



Procédure locale

Panne d'équipement





CENTRE HOSPITALIER JACQUES COEUR

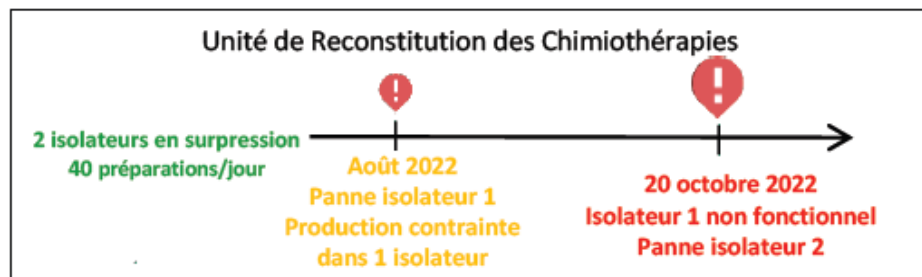
Panne totale d'isolateurs en unité de production : quelle organisation face à l'urgence ?

M. Fontaine ; L. Eyquem ; B. Laluque

Pharmacie à Usage Intérieur, Centre Hospitalier Jacques Cœur, 18000 Bourges



Contexte



- **Maintien** de la mise à disposition des chimiothérapies
- **Maitrise des risques** liés à une situation **dégradée imprévue**

Matériel et Méthodes

20 octobre 2022 = panne totale d'isolateurs

Réunion pluridisciplinaire :



- pharmacien responsable de la production
- oncologues
- infirmière coordinatrice de l'hôpital de jour
- direction de l'hôpital

Décision de maintenir la programmation de l'HDJ grâce à la hotte



Risques identifiés :

- Contamination bactériologique de préparations destinées à des patients immunodéprimés
- Exposition des préparateurs aux agents cytotoxiques
- Défaut de conception de la ZAC entourant le PSMII (air pollué non évacué)
- Situation inédite et mal anticipée
- Durée de la panne = 12 jours de production

Résultats - Discussion

1- *Méthodes dégradées envisagées :*

- **Système clos :**

- ✓ Adaptable aux flacons utilisés
- ✓ Filtre à charbon = Stérilité de la préparation garantie et de l'environnement de manipulation et sécurité pour le manipulateur

- **Hotte à flux laminaire :**

- ✓ Risque bactériologique maîtrisé
- ✗ Mais air non recyclé = **risque cytotoxique** probable pour le **manipulateur**

2- *Méthode choisie :*

Combinaison des deux méthodes → manipulation en système clos sous hotte à flux laminaire

Système clos **Tevadaptor®**
(adaptateur seringue + adaptateur flacon)

<https://www.bbraun.co.uk/en/products-and-therapies/infusion-therapy/tevadaptor-.html#chemfort-components>



Nombre de préparation en moyenne : 40 poches/jour = **Pas de diminution de production**

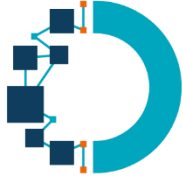
Surcout des consommables:

- **4 000 euros** : **systèmes clos** (matériel non utilisé en routine)
- **3 000 euros** : **perte de principe actif** par sécurité

Cette situation exceptionnelle aura permis de mesurer la **capacité d'adaptation** et de **collaboration** des équipes médicales et pharmaceutiques afin de nous **préparer** de manière organisée

- ✓ en cas de potentielle **récidive** de cet incident
- ✓ en vue du **changement d'isolateur à l'automne 2023**

Une déclaration d'évènement indésirable grave a été notifié à l'Agence Régionale de Santé



Panne totale d'isolateurs en unité de production : quelle organisation face à l'urgence ?

M. Fontaine ; L. Eyquem ; B. Laluque

Pharmacie à Usage Intérieur, Centre Hospitalier Jacques Cœur, 18000 Bourges



- Système clos :

- ✓ Adaptable aux flacons utilisés
- ✓ Filtre à charbon = Stérilité de la préparation garantie et de l'environnement de manipulation et sécurité pour le manipulateur

- Hotte à flux laminaire :

- ✓ Risque bactériologique maîtrisé
- ✗ Mais air non recyclé = **risque cytotoxique** probable pour le manipulateur

Combinaison des deux méthodes → manipulation en système clos sous hotte à flux laminaire

Système clos **Tevadaptor®**
(adaptateur seringue + adaptateur flacon)

<https://www.bbraun.co.uk/en/products-and-therapies/infusion-therapy/tevadaptor-.html#chemfort-components>



Surcout des consommables:

- ↗ ▪ 4 000 euros : **systèmes clos** (matériel non utilisé en routine)
- 3 000 euros : **perte de principe actif** par sécurité

Introduction

- Une panne d'équipement dans une Zone à Atmosphère Contrôlée peut **entraîner un blocage total de la production de médicaments stériles.**
 - Pas de garantie de conformité aux classes particulières et microbiologiques (Bonnes Pratiques de Préparation - BPP V.2023)
 - Impact direct sur le patient : privé de ses médicaments
- Objectif = maintenir la continuité et l'organisation de la production des préparations stériles tout en respectant les classes particulières et microbiologiques (selon les BPP)

Matériels/Méthodes

- 1 Inventaire des équipements utilisés dans notre ZAC, en identifiant quelles préparations sont effectuées sous quel type de hotte à flux laminaire.
- 2 Screening des BPP : identification des exigences en termes de contaminations microbiologique et particulière sur les différentes préparations stériles produites.
- 3 Inventaire des équipements disponibles dans d'autres unités de la pharmacie et conformes aux classes particulières et microbiologiques dont nous avons besoin
- 4 Évaluation de la possibilité de solutions dégradées qui resteraient conformes aux BPP
- 5 Validation des solutions fournies par les pharmaciens de l'unité
- 6 Établissement d'organigrammes

Conclusion

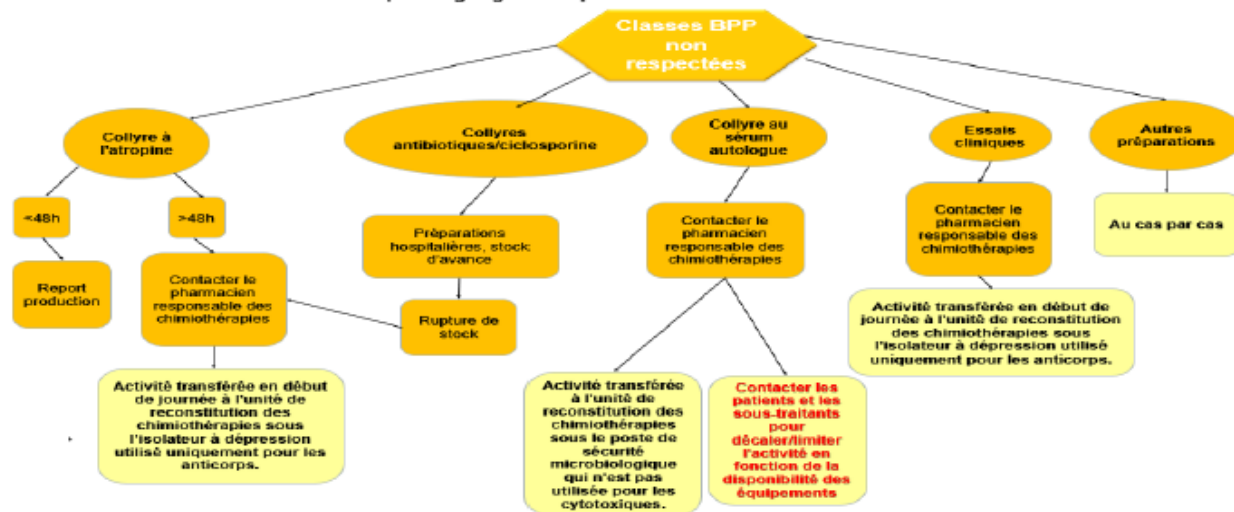
- ✓ L'anticipation est essentielle face à une panne d'équipement dans une ZAC pour la production de préparations stériles.
- ✓ Réduction d'une **procédure dégradée** → sécurisation de l'activité et continuité des soins
- ✓ **Gain de temps** dans la réponse aux pannes inattendues de l'équipement
- ✓ D'autres options ont été étudiées mais n'ont pas été retenues : équipements de secours supplémentaires, problèmes pour lesquels il n'existe pas de solutions.

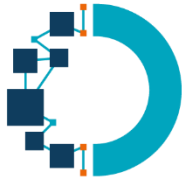
Résultats

- Évaluation médicale du bénéfice/risque associé à un éventuel report, en fonction de différents paramètres (alternative possible, en stock ou non, degré d'urgence).
- Solutions dégradées conçues en fonction du risque de contamination propre à chaque préparation : méthodes de fabrication et d'obtention de la stérilité d'une préparation, type d'équipement utilisé, système fermé/ouvert.
- 3 organigrammes ont été conçus

| 6 préparations stériles concernées | Collyre à l'atropine | Collyre à la ciclosporine | Collyres antibiotiques | Collyre au sérum autologue | Essais cliniques | Nutrition Parentérales |
|---------------------------------------|---|---|---|----------------------------|---|------------------------|
| 3 équipements pouvant tomber en panne | Centrale de traitement d'air | Poste de Sécurité Microbiologique (PSM) | Hotte à flux d'air laminaire horizontal | | | |
| 2 équipements de secours identifiés | Isolateur en dépression utilisé uniquement pour les anticorps à l'Unité de Reconstitution des Chimiothérapies (URC) | PSM non utilisé pour les cytotoxiques à l'URC | | | | |
| 5 solutions dégradées de proposées | Production transférée à l'URC avec créneaux horaires dédiés | Report | Production manuelle | Contrat de sous-traitance | Production sous la hotte qui n'est pas en panne | |

Exemple d'organigramme : panne de la centrale de traitement d'air ou des 2 hottes à la fois?





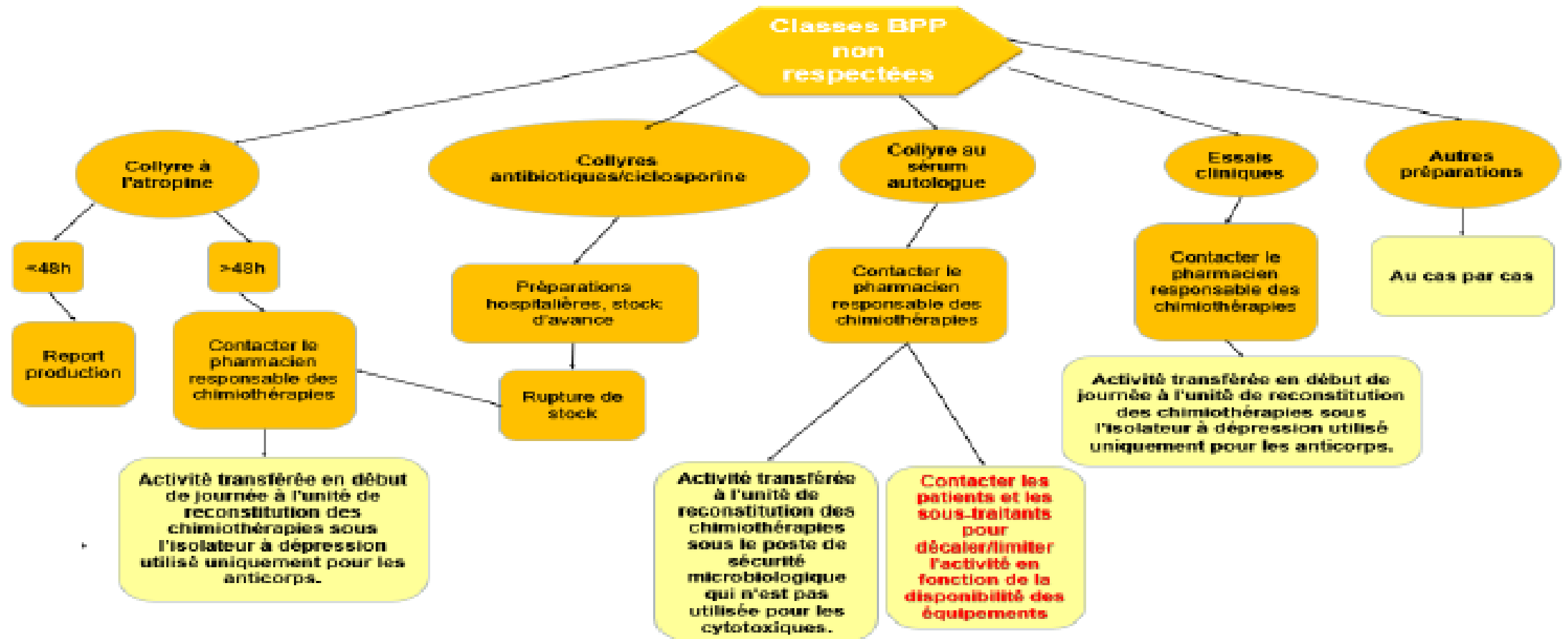
Panne d'équipement dans une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) : comment maintenir la production de préparations pharmaceutiques stériles?

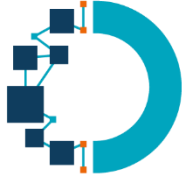
GHORBEL Afef, EPINETTE Anne-Caroline, DELRIEU Jérémy,
Pôle BIOSPHARM – Unité de Pharmacotechnie, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, FRANCE



2023
COM23-39540

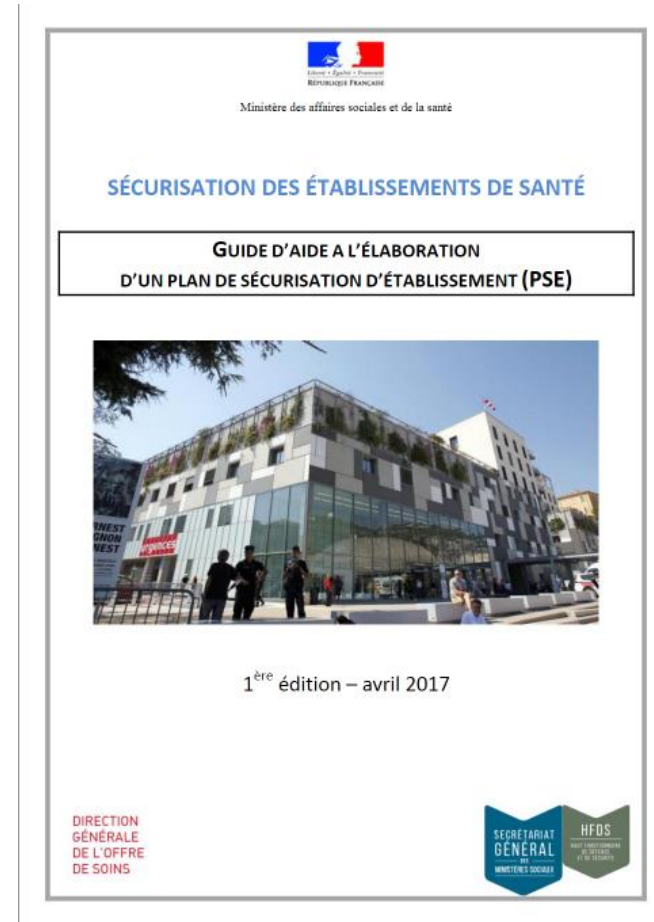
Exemple d'organigramme : panne de la centrale de traitement d'air ou des 2 hottes à la fois?





Procédure locale

Cyber-attaque



https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_d_aide_a_l_elaboration_du_pse_-_version_avril_2017.pdf

CONTEXTE :

L'informatisation a facilité le circuit des chimiothérapies, mais quel impact aurait une panne du logiciel de prescription (CHIMIO®)? Afin de limiter cet impact tout le circuit a été revu, de la prescription à la libération.

MATERIEL ET METHODE :

- Sauvegarde bi-annuelle des protocoles de chimiothérapie actifs puis mise à disposition sur Intranet.
- Demande d'une sauvegarde quotidienne des prescriptions et des fiches de fabrication du logiciel CHIMIO,
- Utilisation de Excel : création d'une trame d'aide à la prescription et fiche de fabrication,
- Mise en situation comparative CHIMIO® vs Excel : des prescriptions et fiches de fabrication de CHIMIO® reprise sur Excel afin de mettre en évidence les discordances (de posologie, de péremptions, d'arrondi, de volume, de péremption...).

CONCLUSION :

La mise en situation a permis de qualifier les formules utilisées et d'en rajouter (formule de calcul de la surface corporelle pédiatrique), vérifier la fiabilité des données utilisées et mettre en évidence une augmentation de 100% de la durée de prescription médicale et de validation pharmaceutique. Les modifications apportées ont sécurisé le circuit tout en se rapprochant des données de CHIMIO®. Les sauvegardes mises en place permettent un accès aux protocoles (molécule, posologie, solvant, durée et ordre d'administration), mais également d'avoir un œil sur la dernière cure du patient.

Entre temps, la procédure a été mise en situation réelle lors d'une panne du logiciel (durée de 6h environ), permettant le lancement d'une 15aine de chimiothérapies pour des nouveaux patients.

RESULTATS :

PRESCRIPTION DE CHIMIOTHERAPIE INJECTABLE

| | | | |
|---------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| NOM : MELPHALAN | Prénom : MELPHALAN | Poids (en kg) : 55 | UF / Service : 1346 HEMATO SECT PRO |
| PRENOM : MELPHALAN | Prénom : MELPHALAN | Taille (en cm) : 180 | Prescrit par : MOI |
| Date de naissance : 04/04/1997 | Age : 26 ans | IMC (kg/m²) : 21,5 | Protocole : BAM 6 |
| Numéro (IP) : 123456 | | Créat (en µmol/L) : 1,34 | |
| Clairance créat (ml/min) : 1,34 | | | |

Afin de permettre la préparation, la dose prescrite doit être arrondie à : **220 mg**

| Prescripteur : | MOI |
|---|---------------------------------|
| Protocole : | BAM 6 |
| Nom du protocole : | BAM 6 |
| Molécule (à sélectionner) : | MELPHALAN |
| Dose : | 220 |
| Unités de la dose (à sélectionner) : | mg |
| Dispositif d'administration (à sélectionner) : | NaCl 0,9% perfusion IV Freeflex |
| Volume de la poche à selection (si pas de poche mettre 0) : | 100 |
| Solvant utilisé : | Glucose |
| Vole d'administration (à sélectionner) : | NaCl PERFUSION IV |
| Durée de l'administration : (sans unités) : | 30 |
| Unités de la durée de l'administration : (à sélectionner) : | min |
| Editer par : (initiale) : | ss |

Calcul de la dose prélevable la plus proche et de la réduction de dose.

Photosensibilité ?

Nombre de flacons ?

Stabilité et date de péremption.

Compatibilité solvant-molécule.

Proposition des doses banding si la molécule est concernée : (exemple de la cytarabine)

| | | | | |
|------------|---------------|------------|-------------|------------|
| CYTARABINE | 2000,00 mg/m² | 3126,35 mg | 3,37557E-05 | 3126,35 mg |
|------------|---------------|------------|-------------|------------|

Afin de permettre la préparation, la dose prescrite doit être arrondie à : **3100 mg**

DOSES STANDARDS DISPONIBLES POUR CETTE DO : **1850 (-40,8 %) - 2950 (-5,6 %) - 3650 (16,7 %) - 5500 (75,9 %)**

Mise en évidence de concentration inférieure ou supérieure aux recommandations (par exemple pour une posologie aberrante de 2200mg de Melphalan) :

| PREPARATION | |
|-------------------------------|--|
| Volume à rajouter / enlever : | ml |
| Dispositif utilisé : | NaCl 0,9% perfusion IV Freeflex 50 ml |
| Solvant vecteur utilisé : | NaCl |
| Volume à prélever : | 440,00 ml |
| Volume Préparation : | 493,0 ml |
| Volume maximal poche : | 325 ml |
| Validation : | Manipulation : Contrôle : Libération : |

Concentration **> 4mg/mL**
Volume maximal de la poche dépassé.

| Pharmacie CHU DE POITIERS | | Pharmacie CHU DE POITIERS | |
|---------------------------|------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| N° Ords : 123456 | N° Ords : 123456 | NOM Prénom : MELPHALAN | NOM Prénom : MELPHALAN |
| 04/04/1997 | 04/04/1997 | 220,00 mg | 220,00 mg |
| 123456 | 123456 | 148 ml | 148 ml |
| MOI | MOI | 15 min | 15 min |
| 07/08/2023 | 07/08/2023 | 20°C-24°C | 20°C-24°C |
| 07/08/2023 | 07/08/2023 | NaCl 0,9% perfusion IV Freeflex | NaCl 0,9% perfusion IV Freeflex |
| 07/08/2023 | 07/08/2023 | 20°C-25°C | 20°C-25°C |
| 07/08/2023 | 07/08/2023 | 100 22:53 | 100 22:53 |

| FICHE DE FABRICATION | |
|---------------------------------|---------------------------------|
| Adapté en le : | 07/08/2023 |
| N° d'ordonnance : | 123456 |
| Prescripteur : | MOI |
| Protocole : | BAM 6 |
| Prénom (IP) : | 123456 |
| Abt de la lumière : | NaCl 0,9% perfusion IV Freeflex |
| Vole d'administration : | PERFUSION IV |
| MELPHALAN | 220,00 mg |
| NaCl 0,9% perfusion IV Freeflex | 100 ml |

Gestion des reliquats.

| RECONSTITUTION | |
|-----------------------------------|--------|
| Produit | Dosage |
| MELPHALAN TELMED 50 mg injectable | 50 mg |
| MELPHALAN TELMED 50 mg injectable | 50 mg |
| TOTAL | 400 mg |
| FLAQUE | 800 mg |

| PREPARATION | |
|-------------------------------|--|
| Volume à rajouter / enlever : | ml |
| Dispositif utilisé : | NaCl 0,9% perfusion IV Freeflex 100 ml |
| Solvant vecteur utilisé : | NaCl |
| Volume à prélever : | 44,00 ml |
| Volume Préparation : | 148,0 ml |
| Volume maximal poche : | 154 ml |
| Validation : | Manipulation : Contrôle : Libération : |

Modalité de préparation et d'administration.

Résultat mise en situation de 54 molécules :

- 5 molécules : avec une différence de volume (sans impact sur la posologie) car pas de données sur le volume maximum des poches au moment du car pas.
- 1 molécule à usage pédiatrique avec une augmentation de 3% de la posologie (formule de calcul de la surface corporelle différente pour la population pédiatrique).
- 4 molécules avec une différence de dose inférieure à 4% (mauvaise concentration dans le flacon prise en compte).

No. COM23-53124

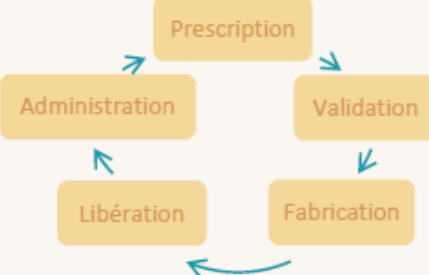
Auteurs : Bodet J.⁽¹⁾, Lafci G.⁽¹⁾, Abele M.⁽¹⁾, Villain A.⁽¹⁾, Sakji I.⁽¹⁾, Marliot G.⁽¹⁾
(1) : Pharmacie, Centre Oscar Lambret, Lille, France

CONTEXTE

Circuit actuel dématérialisé :

Logiciel CHIMIO® → Contrôle in Process par gravimétrie → Lecture par Datamatrix

Permet de tracer toutes les étapes du circuit des chimiothérapies :



→ Permet la sécurisation et la traçabilité du circuit

⚠ Entraîne un risque de piratage informatique: cela rend le circuit vulnérable à un BOI

Informatisation de toutes les données molécules :

- Stock actuel
- Durées et modes de conservation des produits et des préparations
- Protocoles de chimiothérapies

+ Dossier patient

OBJECTIFS



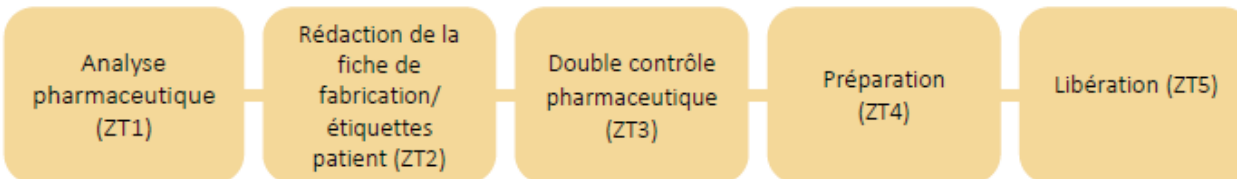
Assurer la continuité des soins en cas de BOI grâce à un circuit de préparation alternatif et sécurisé

MÉTHODES

- Identification des **étapes critiques** pouvant être impactées par le BOI
- Service technique et biomédical : **Bon fonctionnement de la centrale d'air de la ZAC et des isolateurs**
- Elaboration d'un **nouveau circuit détaillé** en cas de BOI (procédure générale + procédures par postes).
- Définition des **ressources matérielles** : ordinateur + imprimante hors réseau spécifiques pour le BOI.
- **Ressources humaines** définies

RÉSULTATS

Division de la procédure en 5 zones de travail (ZT) impactées en cas de BOI :



Création/Obtention de documents papiers :

Fiches de dilutions + Thesaurus des dispositifs médicaux + Fiches inventaires + Ordonnancier



Elaboration d'un **fichier Excel®** contenant les **données moléculaires et celles des préparations** (stabilité, condition de conservation, mode opératoire et dispositifs nécessaires à la préparation) → **génération automatiquement** sous format papier des documents suivants : **fiche de fabrication, étiquettes, contre-étiquette, fiche de traçabilité du contrôle** des étapes Z3 et Z5.



Des **clés USB** contenant les **protocoles des CT, l'enregistrement quotidien des DP, le fichier Excel® et les documents BOI** sont disponibles.



Un **binôme** par isolateur est nécessaire : fabrication/double contrôle visuel et enregistrement des données.

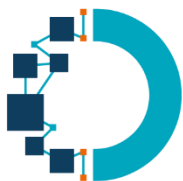


Une **simulation réelle** au sein de la pharmacie a été réalisée : elle a montré le **bon fonctionnement du circuit BOI** et a mis en évidence la nécessité de **créer une procédure pour son déclenchement**.

CONCLUSION

Ce travail d'anticipation permet d'assurer la **continuité de soins** et la **sécurisation de notre production**. Une **simulation à plus grande échelle** incluant les **services de soins** est prévue afin d'assurer une **bonne coordination**.

La capacité maximale de production, la réintégration des DP et la génération du Fichcomp lors du retour à la normale sont en cours de définition.



BLACK-OUT INFORMATIQUE (BOI) AU SEIN D'UNE UNITÉ DE PRÉPARATION DE CHIMIOTHÉRAPIE (CT) : COMMENT FAIRE FACE ?

Auteurs : Bodet J.⁽¹⁾, Lafci G.⁽¹⁾, Abele M.⁽¹⁾, Villain A.⁽¹⁾, Sakji I.⁽¹⁾, Marliot G.⁽¹⁾

(1) : Pharmacie, Centre Oscar Lambret, Lille, France



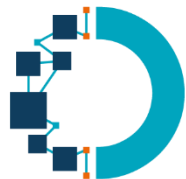
Elaboration d'un fichier Excel[®] contenant les données moléculaires et celles des préparations (stabilité, condition de conservation, mode opératoire et dispositifs nécessaires à la préparation) → **génération automatiquement** sous format papier des documents suivants : **fiche de fabrication, étiquettes, contre-étiquette, fiche de traçabilité du contrôle des étapes Z3 et Z5.**



Des clés USB contenant les **protocoles des CT, l'enregistrement quotidien des DP, le fichier Excel[®] et les documents BOI** sont disponibles.



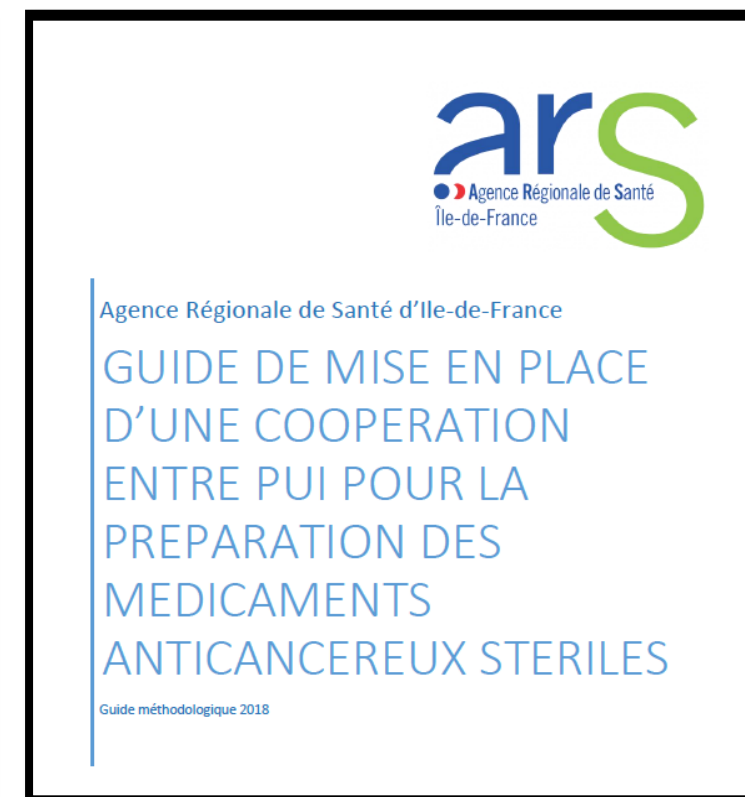
Un **binôme par isolateur** est nécessaire : **fabrication/double contrôle visuel et enregistrement des données.**



Sous-traitance

Sous-traitance pérenne

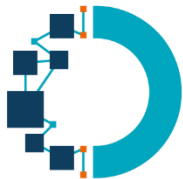
- Autorisation de l'ARS (nouvelle mission)
- Convention



<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/pharmacie-a-usage-interieur-pui/article/pharmacie-a-usage-interieur-foire-aux-questions>

<https://www.iledefrance.ars.sante.fr/medicaments-anticancereux-qualite-securite-bon-usage>

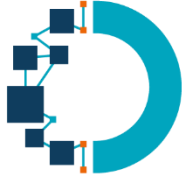
https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2019/04/Convention_Type_-_Demande_de_sous-traitance_preparation_medicaments_anticancereux.pdf



Sous-traitance

Sous-traitance en urgence

- Procédure dégradée (Informer l'ARS) :
 - Impact logistique
 - Impact personnel
 - Impact informatique
 - Définir le périmètre des préparations sous-traitées



Sous-traitance

Sous-traitance en urgence

- Procédure dégradée (Informations I'ARS) :
 - Impact logistique
 - Impact personnel
 - Impact informatique
 - Définir le périmètre des préparations sous-traitées

Révision régulière de ce document

