

CONTRÔLE QUALITE DES PREPARATIONS ANTICANCEREUSES

Marguerite SIMON

Pharmacien – Unité de Pharmacie Clinique Oncologique

CHU de Montpellier

marguerite-simon@chu-montpellier.fr



Introduction

Paris: Un enfant sous chimiothérapie décède après une «erreur» dans son traitement

SANTE Un reportage de France 2, sur l'organisation de la pharmacie du centre anticancer, chimiothérapie est décédé à cause d'une «erreur» dans son traitement

20 Minutes avec AFP | Publié le 26/07/19 à 18h22 — Mis à jour le 26/07/19 à 18h22

révèle qu'un enfant sous

- ▶ Préparations de chimiothérapies :
 - ▶ Activité à haut risque
 - ▶ médicament à marge thérapeutique étroite
 - ▶ toxicité élevée
 - ▶ Populations fragiles
- ▶ Répercussions importantes ++

Définitions

► CONTRÔLE DE LA QUALITE

Selon les Bonnes Pratiques de Préparation 2022:

« consiste en la mise en œuvre d'opérations de mesure (analyse) [...] comparant les résultats obtenus aux exigences spécifiées »




« concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et leur analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération. L'ensemble garantit que les contrôles nécessaires et appropriés ont été bien effectués et que les [...] préparations ne sont libérés qu'une fois que leur qualité a été jugée satisfaisante »

Exigences d'une préparation de chimiothérapie

- ▶ Stérilité (fabrication selon les BPP)
 - ▶ Pas de contamination bactérienne
 - ▶ Pas de contamination croisés
- ▶ Conforme à la prescription médicale
 - ▶ Principe actif attendu
 - ▶ Dose attendue
 - ▶ Volume et solvant de dilution prescrit
 - ▶ Emballage et étiquetage conformes

Validation du processus
de préparation et
formation du personnel

Problématique du contrôle des anticancéreux

- ▶ Préparation magistrale adaptée à chaque patient :
une préparation = 1 lot ➤ **exclue toute méthode de contrôle destructive**
- ▶ Notion de coût des produits fabriqués : ne pas « gâcher » 
- ▶ Délai court entre préparation et administration (< 3 heures parfois) : problème de **délai d'exécution** des analyses et d'obtention du résultat pour libération 
- ▶ **Toxicité** des produits pour le personnel : ne pas exposer personnel de laboratoire de contrôle 
- ▶ Diversité des principes actifs manipulés : mise au point d'une méthode de dosage par molécule difficilement envisageable
Diversité des conditionnements (seringues, poches, infuseurs, cassettes)
- ▶ **Stabilité courte** des préparations rendant une échantillothèque peu exploitable

Contrôles qualité

- I. Contrôles en cours de fabrication
- II. Contrôles sur le produit fini
- III. Automatisation

I. Contrôle en cours de fabrication

1. double contrôle visuel
2. contrôle par gravimétrie
3. contrôle par caméra

Contrôle en cours de fabrication

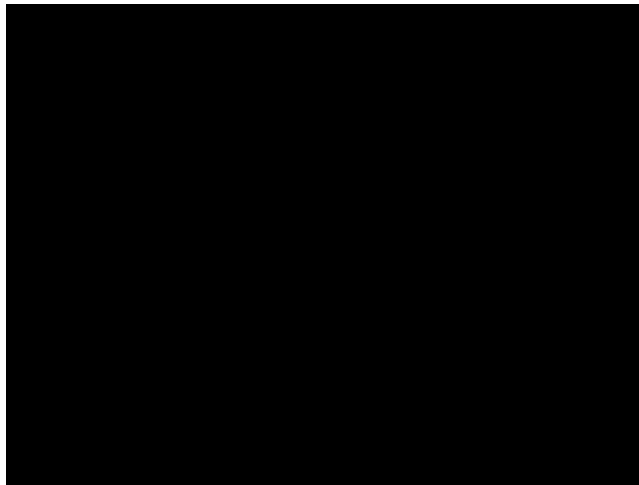
- ▶ Pas de contrôle terminal mais étapes de contrôle pendant la fabrication avec comparaison à un résultat attendu
- ▶ Méthodes de contrôle non destructif et de mise en œuvre simple, réalisées directement dans la salle de préparation

1. Double contrôle visuel

- ▶ 1 manipulateur + 1 aide manipulateur qui contrôle conformité des volumes prélevés, principe actif, solvant, type de poche (PVC ou non)
- ▶ En systématique si mis en place – chronophage+++
- ▶ Attention au risque d'erreur résiduel lié au facteur humain (risque de non détection d'erreur estimé 15%): erreurs liées à la charge de travail, fatigue ...

2. Contrôle par gravimétrie

- ▶ Principe: Pesée des préparations avec mesure de la variation de masse (solvant pur – solvant + PA)
 - ▶ Connaissance de la masse volumique du PA
- ▶ Avantages: rapide et simple, non destructif et non contaminant pour le manipulateur
- ▶ Inconvénients:
 - ▶ quantitatif, **peu sensible si faibles quantités de P.A** : nécessite une validation préalable et automatisation de l'exploitation des résultats
 - ▶ **Non qualitatif** sauf si couplage à système de lecture code à barre
- ▶ Evolution vers systèmes de fabrication gravimétrique assisté par ordinateur : exemple système CATO® (coût d'achat ++++)



BD Cato Medication Workflow Solutions

3. Contrôle par camera : DRUG CAM®

- ▶ Principe: Système de caméra « intelligent » placé à l'extérieur du plan de travail
- ▶ Reconnaissance des objets utilisés lors de la préparation (flacons, seringues , étiquettes)
- ▶ Avantages:
 - ▶ Enregistrement complet de la fabrication comme preuve médico-légale
 - ▶ Non destructif
 - ▶ Signalement des anomalies en temps réel (identité de la matière première et volume)
- ▶ Inconvénients :
 - ▶ Non reconnaissance par la caméra (perte de temps)
 - ▶ Paramétrage aux changements de marché de PA ou matériel

DRUG CAM®

Informations sur la prescription

122 450 31/12/13 14:30

TRASTUZUMAB 800 mg

TRASTUZUMAB 480.00mg

NaCl 0,9% 500ml poche EASYFLEX N

Étapes de la préparation

Vérification du solvant Début de reconstitution Reconstitution **Préparation**

Présenter un flacon
Pour en prélever le contenu

Présenter une seringue
Pour prélever ou injecter

Flacon valide

Gestion des flacons

Liste des flacons disponibles (1)

HERCEPTIN 150mg

150,00mg	10,00ml	Poudre (10,00ml)	0
Reliquat: ouvert le 10/04/2014, 14/7			
Reconstitué	10,00/10,00ml		
Reconstitué	10,00/10,00ml		
Reconstitué	10,00/10,00ml		

Utiliser les reliquats

Liste des flacons utilisés (1)

HERCEPTIN 150mg

150,00mg	10,00ml	Poudre (10,00ml)
Volume total retiré: 2,00ml		
8,00/10,00ml		

Volumes de la préparation

Volume de prescription: 32,00ml (-100,00%) 0,00ml / 32,00ml

Volume à ajouter (+) ou retirer (-):

Volume de reconstitution: 0,00ml

Volume final: 32,00ml 500,00ml / 532,00ml

Volume seringue

Dernier volume valide détecté: 0,00ml

Seringue de 30,00ml

0,00ml

Préparation en attente de transfert: 0

PrenomAdmin NomAdmin | Connecté

DRUG CAM

DRUG CAM®

Informations sur la prescription

122 450 31/12/13 14:30

TRASTUZUMAB 800 mg

TRASTUZUMAB 480.00mg

NaCl 0,9% 500ml poche EASYFLEX N

Étapes de la préparation

Vérification du solvant Début de reconstitution Reconstitution **Préparation**

Présenter un flacon
Pour en prélever le contenu

Présenter une seringue
Pour prélever ou injecter

Volume seringue valide

Gestion des flacons

Liste des flacons disponibles (1)

HERCEPTIN 150mg

150,00mg	10,00ml	Poudre (10,00ml)	0
Reliquat: ouvert le 10/04/2014, 14/7			
Reconstitué	10,00/10,00ml		

Utiliser les reliquats

Liste des flacons utilisés (1)

HERCEPTIN 150mg

150,00mg	10,00ml	Poudre (10,00ml)
Volume total retiré: 10,00ml		
0,00/10,00ml		

Volumes de la préparation

Volume de prescription: 14,00ml (-43,75%) 10,00ml / 2,00ml

Volume à ajouter (+) ou retirer (-): 0,00ml

Volume de reconstitution: 0,00ml

Volume final: 14,00ml 100,00ml / 114,00ml

Volume seringue

Dernier volume valide détecté: 10,00ml

Seringue de 30,00ml

10,00ml

Préparation en attente de transfert: 0

PrenomAdmin NomAdmin | Connecté

Vidéo des étapes de PREPARATION :

Oncologie - Eureka - Eureka, Lutte contre les erreurs médicamenteuses

Drugcam - Centre Hospitalier de Pau - Interview

Pharmacienne - YouTube

Vidéo de témoignages d'utilisateurs PREPARATEURS :

https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=video&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwir_Kz0zN39AhVQQ6QEHViGASwQz40FegQIBxAM&url=https%3A%2F%2Fwww.youtube.com%2Fwatch%3Fv%3Dd31pFe2Guv&usg=AOvVaw0myBgrw3yOqdvqyA4y-F7X

<https://youtu.be/Xgv69oSXALA>

II. Contrôles sur le produit fini

1. Contrôles analytiques :
chromatographie
spectrophotométrie
2. Contrôle libératoire visuel

Contrôles sur le produit fini

- ▶ Contrôles systématiques \neq contrôles aléatoires
- ▶ Contrôle en temps réel \neq contrôle a posteriori
- ▶ Pas d'échantillothèque (volume minimal préparation)
- ▶ Protection du personnel de contrôle idem celui manipulant – équipement réservé et analyses en système clos si applicable
- ▶ Nécessite méthode d'analyses physico-chimiques rapides : délai de mise à disposition des préparations
- ▶ Nécessite appareillages polyvalents pour \neq produits

Contrôle sur le produit fini

Contrôle de la teneur en principe actif:

- ▶ Utilisation de méthodes d'analyse **spectrophotométriques** ou **chromatographiques**
Avantage : les chimiothérapies sont des produits purs et non des mélanges
- ▶ Applicable aux P.A ayant des propriétés d'absorption de la lumière (spectrométrie) ou de rétention dans des milieux (chromatographie) caractéristiques, différentes les unes des autres

Chromatographie

▶ Principe:

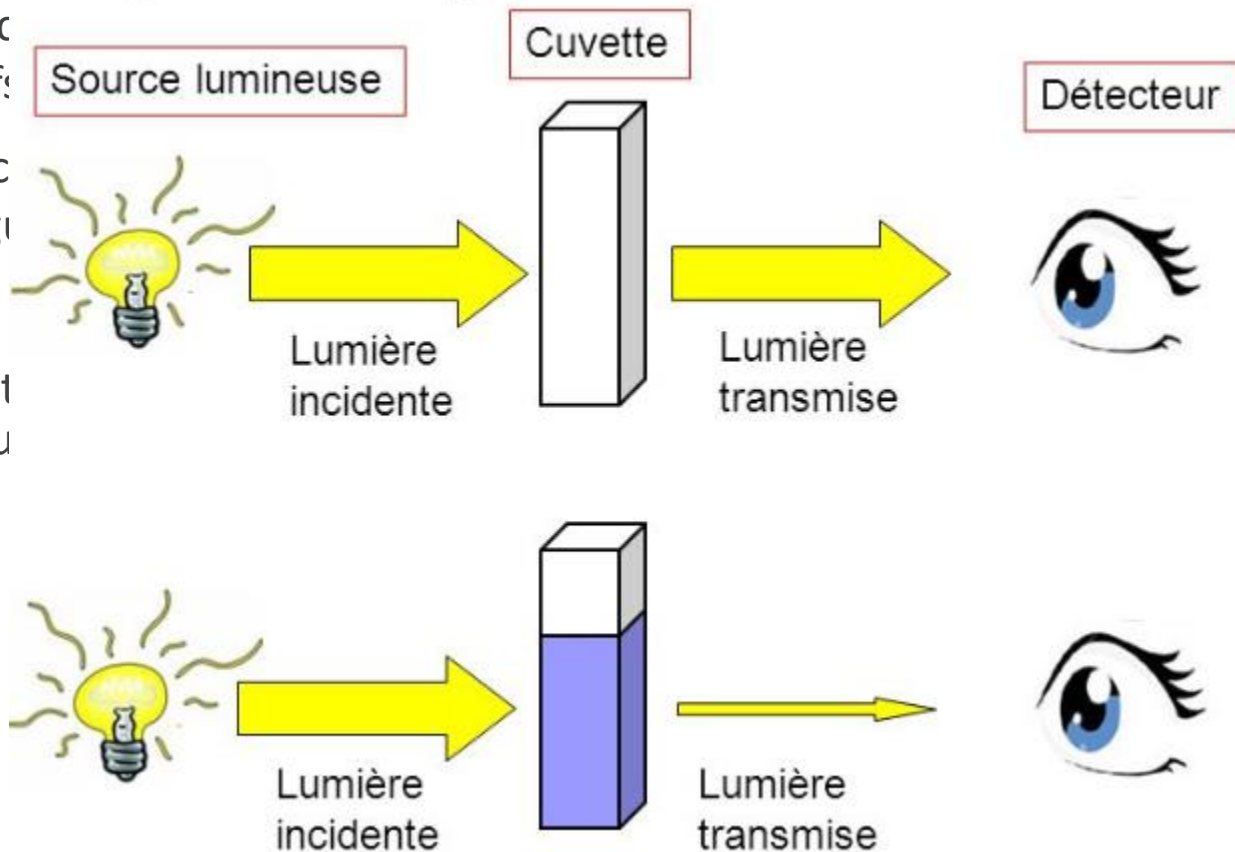
- ▶ Méthode de séparation physique basée sur les différences d'affinité des P.A pour 2 phases l'une stationnaire ou fixe et l'autre mobile
- ▶ En HPLC: phase fixe solide dans une colonne où circule une phase mobile liquide
- ▶ En CCM: phase fixe gel de silice recouvrant en couche mince une plaque de verre. La phase mobile va circuler sur la plaque

▶ Avantages : qualitative et quantitative, très sensible et très spécifique

▶ Inconvénients: délai d'analyse, solvants de dilution interfèrent, problèmes de contamination (non clos)

Spectrophotométrie

- ▶ Principe actif
- ▶ Spectre long
- ▶ Relation de lu



Spectrophotométrie

- ▶ Automates utilisés en unité de préparation des chimiothérapies :
 - ▶ QC PREPTM / QCR-xTM Spectrophotométrie UV-VIS / Raman



Spectrophotométrie

- ▶ Prélèvement de 1 ml dans la préparation – transféré dans une fiole en verre
- ▶ Préleveur automatique dans le flacon verre
- ▶ Obtention d'un spectre comparé à un spectre de référence :
 - ▶ Identification du P.A et du solvant de dilution = QUALITATIF
 - ▶ Dosage de la concentration en P.A dans la préparation = QUANTITATIF

Spectre IR

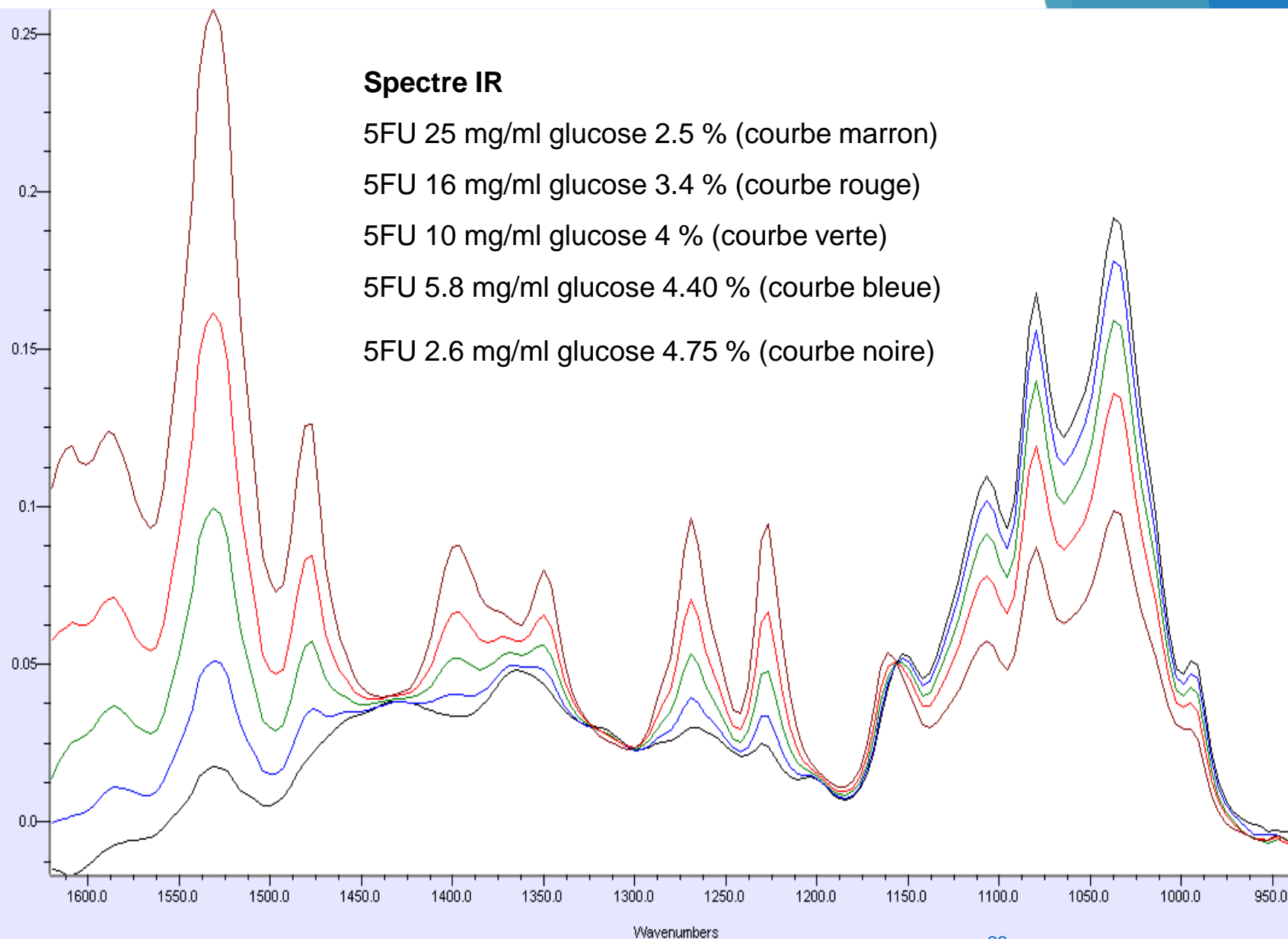
5FU 25 mg/ml glucose 2.5 % (courbe marron)

5FU 16 mg/ml glucose 3.4 % (courbe rouge)

5FU 10 mg/ml glucose 4 % (courbe verte)

5FU 5.8 mg/ml glucose 4.40 % (courbe bleue)

5FU 2.6 mg/ml glucose 4.75 % (courbe noire)



RENDU DES RESULTATS – QC PREP

R9																				
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	
	Date	N° Ordonnancier	Prepa..	DCI	Vecteur	Poso.	Volume	VT	AD	RV	VA	theorique	Conc	Conc analyse	%Erreur	%Reas.	ID-DCI	ID-Vecteur	Conformite	Visé
1																				
2	07/02/2018 16:28	Analyse 1	Prep	Carboplatine	NaCl	70	51					7.0	1.207	1.23	1.9	98.3	Ok	Ok	En attente	
3	07/02/2018 16:31	Analyse 2	Prep	Ifosfamide	NaCl	100	1000	3.5		0	1.4	0.098	0.1	2	99.3	Ok	Ok	Conforme	Pharmacien	
4	25/03/2018 11:04	Analyse3	Prep	Idarubicine	NaCl	5	100	3.5		0	5.0	0.046	0.05	8.71	96.3	Ok	Ok	Non Conforme	Pharmacien	
5	25/03/2018 15:35	Analyse4	Prep	Rituzumab	NaCl	300	250	0		0	30.0	1.034	1.04	0.6	98.1	Ok	Ok	Conforme	Pharmacien	
6	25/03/2018 15:06	Analyse5	Prep	Doxorubicine	Obucose	140	100	0		0	70.0	0.791	0.81	2.4	99.2	epirubicine*	Ok	Conforme	Pharmacien	
7	25/03/2018 11:04	Analyse6	Prep	Carboplatine	Obucose	160	250	15		0	16.0	0.613	0.64	4.4	95.2	Ok	Ok	En attente		
8	25/03/2018 15:35	Analyse7	Prep	Etoposide	Obucose	120	500	15		0	6.0	0.232	0.24	3.4	96.1	Ok	Ok	En attente		
9	25/03/2018 11:04	Analyse8	Prep	Etoposide	NaCl	74	500	15		0	3.7	0.143	0.15	4.9	98.3	Ok	Ok	Conforme	Pharmacien	
10	25/03/2018 11:04	Analyse9	Prep	Rituzumab	NaCl	600	500	0		0	60.0	1.022	1.04	1.8	98.3	Ok	Ok	Conforme	Pharmacien	
11	25/03/2018 15:35	Analyse10	Prep	Cisplatine	NaCl	30	100	0		0	3.0	0.2727	0.28	2.7	98.3	Ok	Ok	Conforme	Pharmacien	

Spectrophotométrie

► DrugLog®

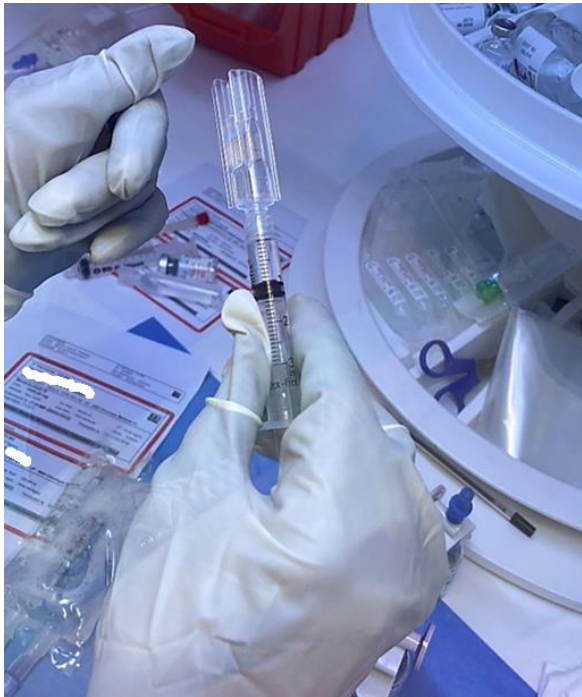


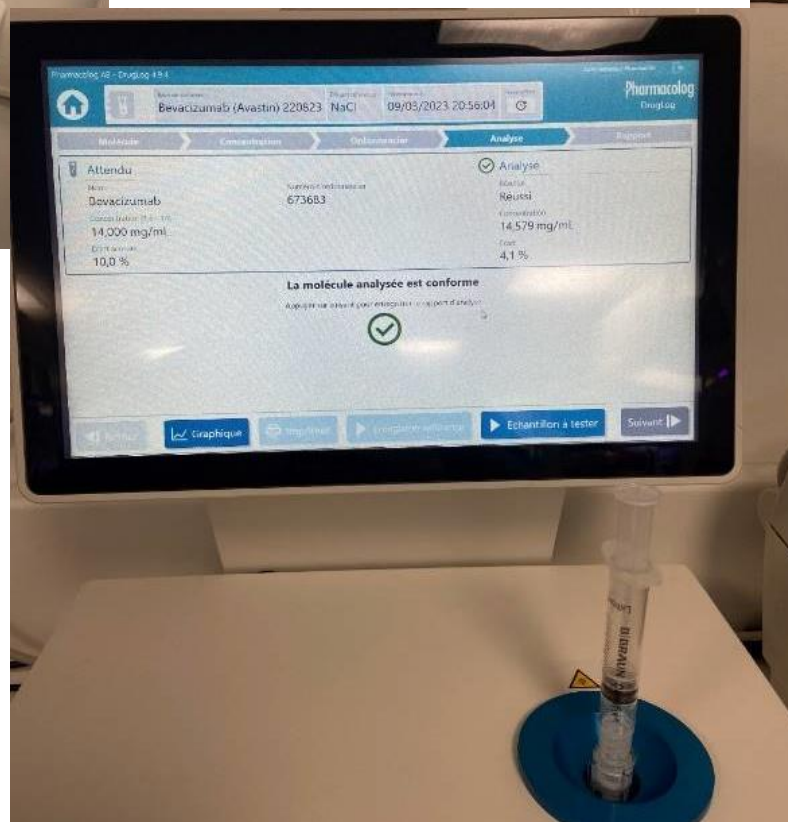
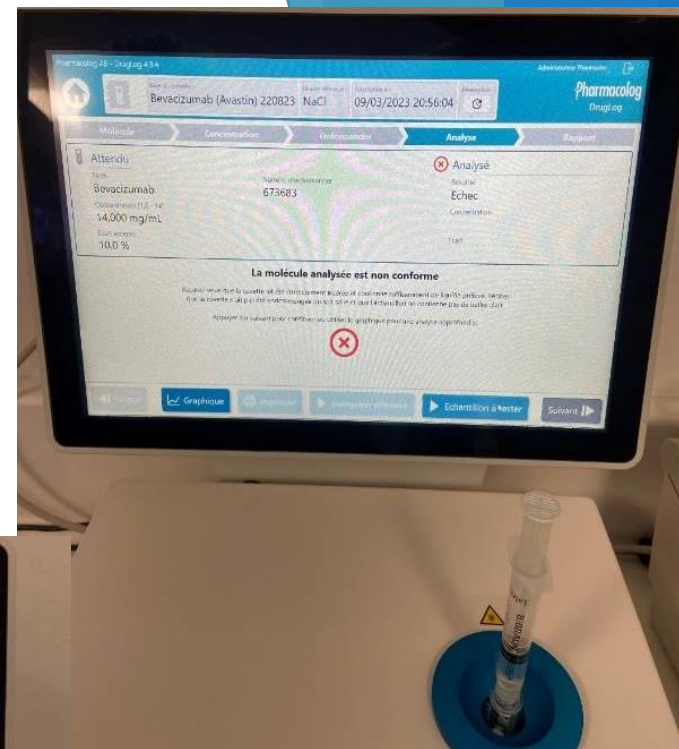
Spectromètre 200 à 800 nm

Echantillon 0,7 ml

Identification

Quantification







Résultat attendu :

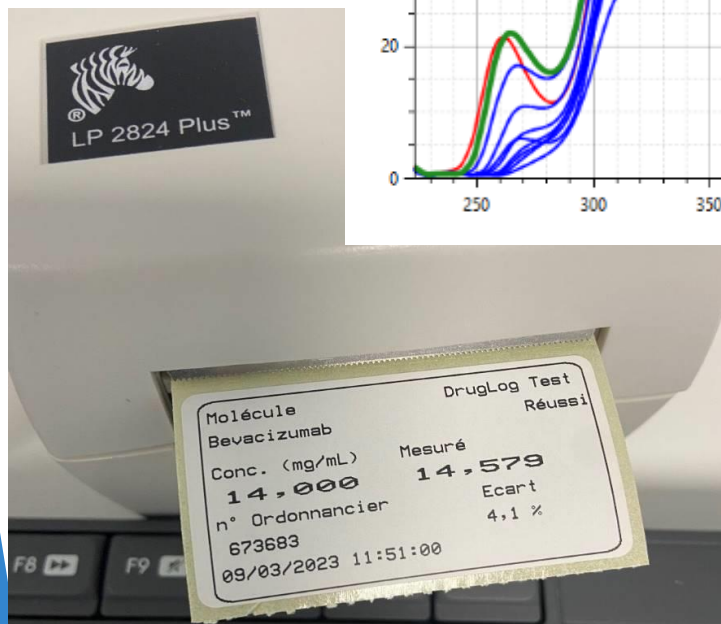
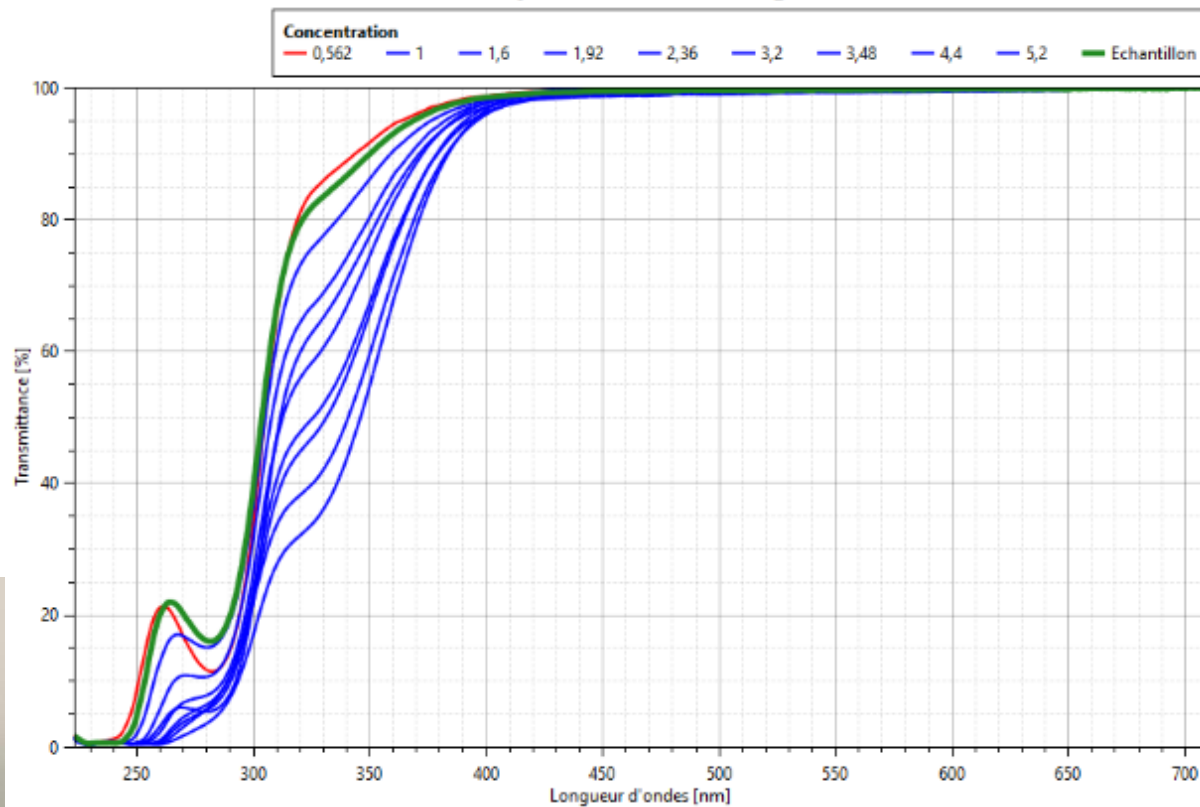
Carboplatine 0,68 mg/mL



Echantillon identifié comme :

Carboplatine 0,68 mg/mL

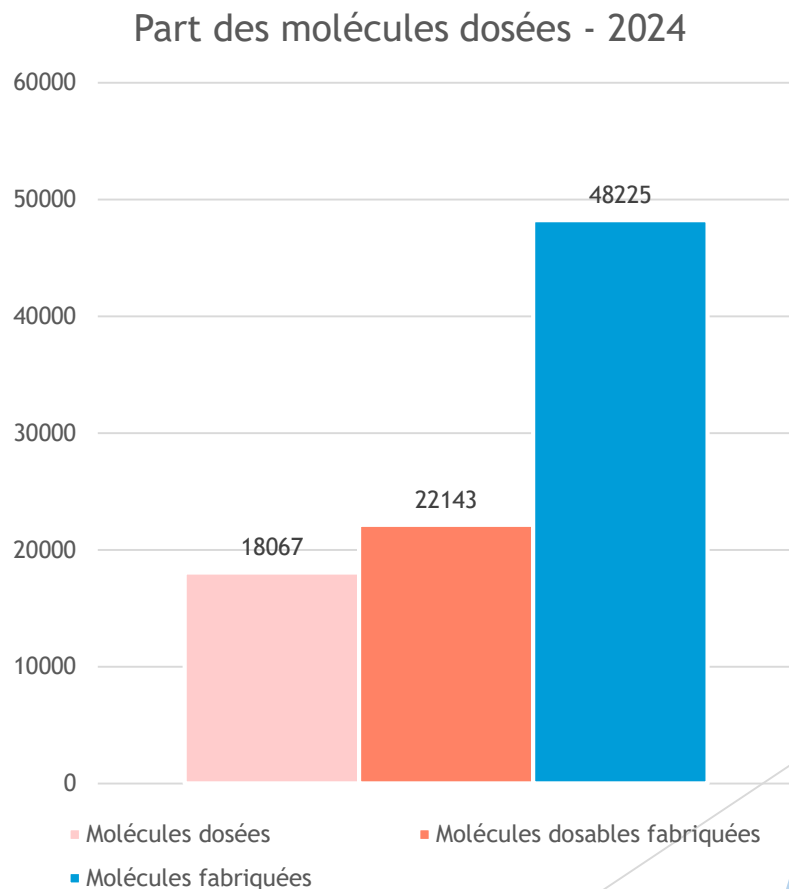
Carboplatine 0,562 - 5,2 mg/mL



Au CHU de Montpellier

25 molécules dosées avec DrugLog®

Atézolizumab
Bendamustine
Bévacizumab
Carboplatine
Cisplatine
Cytarabine
Dacarbazine
Daunorubicine
Docetaxel
Doxorubicine
Fludarabine
Gemcitabine
Ipilimumab
Irinotecan
Melphalan
Methotrexate
Nivolumab
Oxaliplatine
Paclitaxel
Pembrolizumab
Pemetrexed
Rituximab
Trastuzumab
Vinblastine
Vinorelbine



Contrôles analytiques- synthèse

- ▶ Permet d'augmenter le niveau d'assurance qualité de la fabrication
- ▶ MAIS contraintes nouvelles pour le laboratoire :
- ▶ Opérer en système clos du début à la fin
- ▶ Matériel à usage unique le + possible
- ▶ Non contamination croisée des pièces à usage multiple
- ▶ Non exhaustif : problème des volumes < 50 ml (max 70% de production) selon volume de prise d'essai

Contrôles analytiques- synthèse

- ▶ Problème de l'interprétation des dosages :
- ▶ Pb de standardisation du prélèvement
- ▶ Nombreux facteurs de variabilité : volume de remplissage des poches, précision des seringues, précision de la méthode de dosage, homogénéité de poche et représentativité du prélèvement
- ▶ Marge habituellement autorisée : 10 à 15%
- ▶ Allège les contrôles en cours de fabrication mais compensé par temps en technicien de laboratoire
- ▶ Coût d'équipement important et matériel réservé à cet usage (coût achat +coût de fonctionnement)

Libération après inspection visuelle

- **NECESSAIRE dans tous les cas !!**
- Réconciliation des documents + **examen visuel** de préparation et son étiquetage (patient, dose, dates admin et péremption, emballage opaque...)
- ACTE pharmaceutique

VALIDATION EN SORTIE DE SALLE

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9
	Le	Le	Le	Le	Le	Le	Le.....	Le	Le.....
Nom Prénom DDN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nb unités délivrées									
Intégrité préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dose prescrite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solvant /Volume final	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vérification emballage opaque (si besoin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date administration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Péremption	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Numéro de lot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Visa Opérateurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paraphe

Solutions pour le contrôle qualité des anticancéreux : d'hier à aujourd'hui

- ▶ Hier : privilégier la libération des préparations à partir de contrôles du processus et des informations recueillies en cours de préparation

→ PEU DE CONTROLES SUR LE PRODUIT FINI

Solutions pour le contrôle qualité des anticancéreux : d'hier à aujourd'hui

💣 Enquête 2008 dans 30 unités en France :

- ▶ 91.7% de double contrôle visuel en cours de fabrication
- ▶ 4.2% de contrôle analytique
- ▶ 87.5 % de libération avant dispensation dont seulement 50% est tracé

Solutions pour le contrôle qualité des anticancéreux : d'hier à aujourd'hui

- ▶ Aujourd'hui : EVOLUTION progressive vers
 - des contrôles en cours de processus informatisés (caméra, gravimétrie)
 - des contrôles de teneur en P.A

Solutions pour le contrôle qualité des anticancéreux : d'hier à aujourd'hui

- ▶ Enquête 2021 (SFPO) auprès de 118 unités de chimiothérapies en France (CHU, CH, clinique privée, ESPIC)
 - ▶ 60% uniquement du contrôle visuel
 - ▶ 23% contrôle vidéo
 - ▶ 38% contrôle analytique
(possibilité de faire les 2!)
 - ▶ Automatisation : 2 établissements

Solutions pour le contrôle qualité des anticancéreux : d'hier à aujourd'hui

Limites à prendre en compte :

- ▶ complexité ou non - qualification du personnel
- ▶ Spécificité : Qualitatif / quantitatif
- ▶ Destructif ou demandant un prélèvement d'échantillon : exhaustivité / production
- ▶ RAPIDITE : logique de prise en charge ambulatoire; le contrôle des préparations ne doit pas allonger la durée de séjour à l'hôpital!
- ▶ Coûts induits (achat + fonctionnement)

DEMAIN

- ▶ De moins en moins de double contrôle visuel
- ▶ Nouvelles méthodes analytiques, aussi rapides, sans déchets ni prélèvement ??
- ▶ Automatisation

Tableau comparatif des méthodes

	Dosage spectro QC PREP	Méthode gravimétrique	Méthode video numerique	Dosage spectrophotomètr ie DrugLog
Bonnes Pratiques de Préparation	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Etape de Contrôle	Post production	En cours de production	En cours de production	Post production
Durée d'analyse	1 mn 30	30-40 secondes	En evaluation	Quelques secondes
Cout de méthode	70 000 €	15 000 € par poste	40 000 € (poste 1 puis dégressif)	3 € de test (soit 24 000€ si 20% de la production à 40 000 préparations/an)
Prélèvement	1,2 ml	non	non	0,7 ml
Compétences	Simple d'utilisation une fois qualifié	Simple d'utilisation	Simple d'utilisation	Simple d'utilisation
Libératoire	oui	Pas au sens strict	oui	oui
Taux de variation	+/- 10%	+/- 5%	+/- 5%	+/- 10%

III. Automatisatisation





<https://www.youtube.com/watch?v=TF5m7TGA7Yg>

Automatisation

- ▶ Contrôles :
 - ▶ Identification des flacons et poches (codes barres, data matrix)
 - ▶ Gravimétrie
 - ▶ Enregistrement de toutes les étapes de préparation

Tableau 3. Principaux critères étudiés pour l'acquisition du 3e robot de préparation des chimiothérapies.

	DEDALUS	KIRO-GRIFOLS	LOCCIONI	ARXIM
	PHARMODUCT	KIRO ONCOLOGY	APOTECA CHEMO	RIVA
Description des fonctionnalités				
Contrôle qualité	Gravimétrique 3 balances (poche mère, solvant, poches finales)	Gravimétrique et contrôle par caméra	Gravimétrique et contrôle par caméra	Gravimétrique et contrôle par caméra
Décontamination	Ozone 1 fois par jour Générateur d'ozone intégré	Nettoyage automatique une fois par jour	Nettoyage quotidien associé à une exposition UV	Nettoyage quotidien et UV sur le septum des flacons avant soutirage
Bionettoyage automatisé	non	oui	non	non
Stérilisation acide peracétique ou peroxyde d'hydrogène	non	non	non	non
Capacité maintenir class A « Zone préparation »	oui	oui	oui	oui
Etiquetage final automatisé	non	non	non	oui
Nécessité intervention Humaine (chargement/déchargement)	oui/oui	oui/oui	oui/oui	oui/non
Autonomie Robot (bonne vs excellente)	bonne	bonne	bonne	excellente
Nombre de principes actifs fabriqué e simultané	Monocampagne	Multicampagne	Multicampagne	Multicampagne
Possibilité de préparation « urgente »	non	oui	oui	oui
Nombre de préparations/heure (à titre indicatif)	15 à 35	7 à 10	15	7 à 15 selon complexité
Nbre de préparations/campagne	14	8	9	100
Possibilité réalisation seringue	oui	oui	oui	oui
Remplissage poche vide	oui	oui	oui en vidant préalablement une poche	non
Préparation poche 1000 mL	oui	oui	oui	oui
Préparation pédiatrique	non	oui	oui	oui
Réalisation pompes élastomériques (diffuseurs)	oui	oui	oui	non
Durée pour cyclophosphamide (min)	7	12	11,5	19,3
Club utilisateur formalisé	non	non	oui	non

J Pharm Clin, vol. 40 n8 2,
juin 2021 Angapin et al.

Merci pour votre
attention