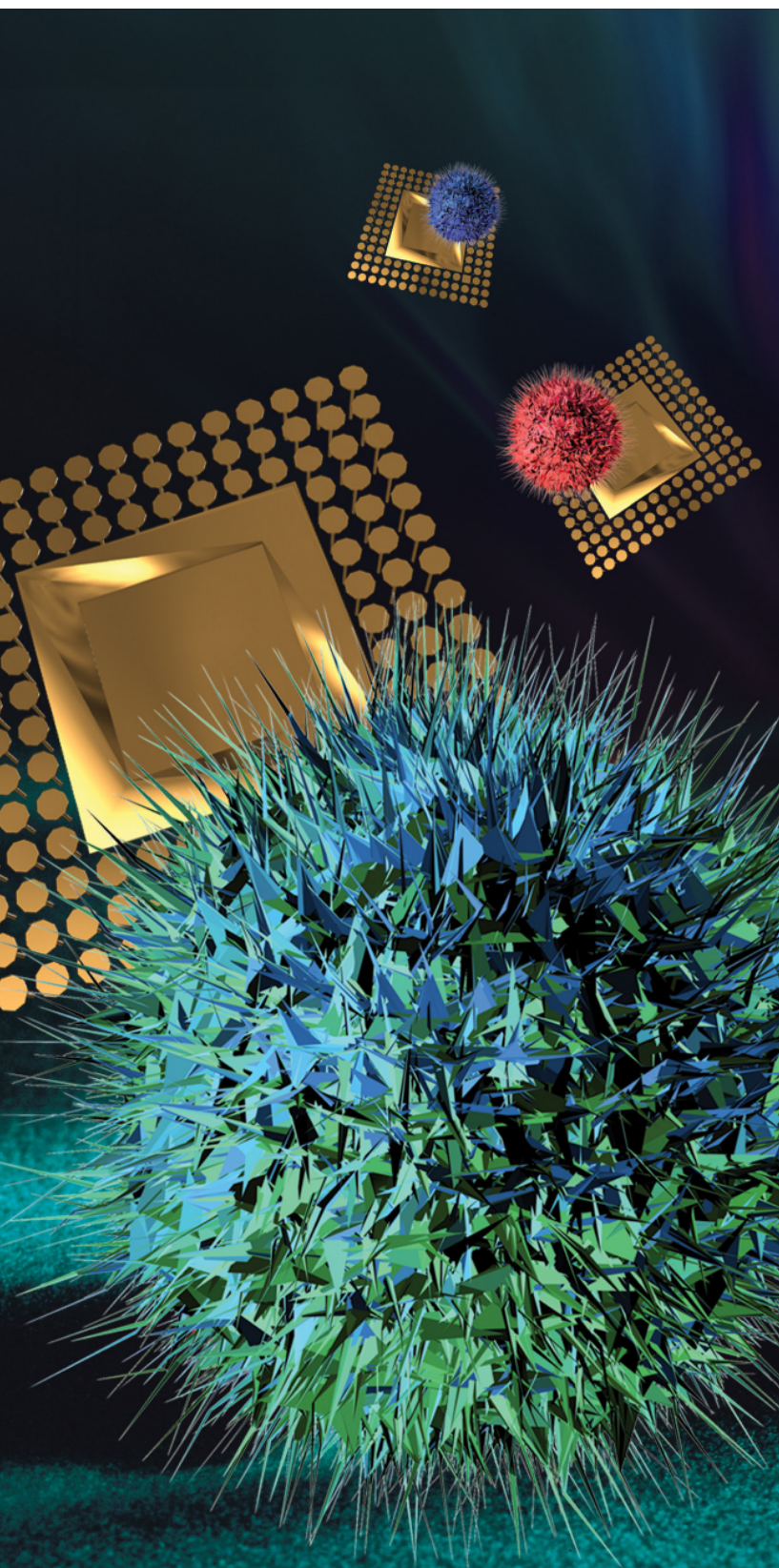


ONCO news

la lettre CAHPP sur la cancérologie



Actualités

ASCO - chimiothérapie et immunothérapie

Bonnes pratiques

Données de stabilité
Prise en charge de l'extravasation
DM de sécurisation en système clos
RTU AVASTIN®

Interview

Solution Drug Cam
(Dr Benoît Lefranc)

Réglementation

Financement des ATU

Chers adhérents, chers partenaires,

La CAHPP, toujours soucieuse de transmettre une information fraîche et de qualité à ses adhérents, a choisi de traiter dans ce nouveau numéro d'OncoNews des thèmes d'actualité ou utiles aux pratiques quotidiennes des Pharmaciens Hospitaliers qui participent au parcours de soin des patients cancéreux.

L'immunothérapie était à l'honneur cette année au congrès américain en oncologie, néanmoins les standards de traitement par chimiothérapie restent un pilier dans les stratégies thérapeutiques et nous avons souhaité mettre à jour le tableau récapitulatif des stabilités des molécules de chimiothérapies retenues au marché CAHPP 2015-2016. Connaître la stabilité des molécules après reconstitution ou dilution permet de répondre aux critères de Bonnes Pratiques de Préparation et de dégager des pistes d'économies de médicaments cytotoxiques.

Dans cette même optique de respect des Bonnes Pratiques, vous trouverez en annexe le Guide de pratique clinique de prise en charge des extravasations associées aux traitements antinéoplasiques. Ce guide a été publié par nos amis et confrères canadiens en 2014. Une synthèse pratique des molécules responsables de nécroses, antidotes et attitude à adopter en cas d'extravasation vous est proposée.

Dans tous les domaines, la CAHPP est un vecteur d'information sur les solutions innovantes et de sécurisation des pratiques au service des usagers.

Vous trouverez l'interview du Dr Benoît Lefranc, Pharmacien Hospitalier au CHRU de La Rochelle. Notre confrère, concepteur et utilisateur au titre de site bêta-testeur de la solution DrugCam®, nous donne sa vision de cette solution numérique de contrôle des préparations de chimiothérapie en toute transparence.

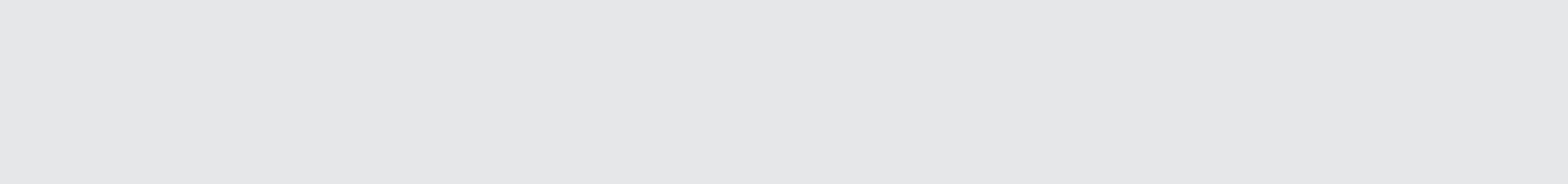
Côté DM, nous mettons au banc d'essai les DM de sécurisation de la reconstitution et de l'administration des préparations de chimiothérapies. Des exemples pratiques de préparation en système clos sont illustrés pour la préparation de la mitomycine pour instillation intravésicale, du méthotrexate dans l'indication grossesse extra-utérine et des préparations de chimio-emboles dans le traitement de l'hépatocarcinome.

Enfin et pour faire écho aux légitimes questions de nombreux confrères sur les modalités de financement du Nivolumab dans le Cancer du poumon non à petites cellules, la CAHPP vous propose de faire un point sur le sujet « Financement des ATU ».

Pour conclure, la question de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) d'AVASTIN® pour le traitement de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge est traitée.

Toute l'équipe Pharmacie et DM de la CAHPP vous souhaite une lecture fructueuse de ce nouveau numéro d'OncoNews qui reste un rendez-vous incontournable de la rentrée.

Yvon BERTEL VENEZIA
Président Directeur Général CAHPP
Directeur de la publication Onconews



Sommaire

1 Asco 2015 : Information sur l'actualité en chimiothérapie et immunothérapie	4
2 Données de stabilité des molécules de chimiothérapie	6
3 Prise en charge de l'extravasation associée aux traitements antinéoplasiques	22
(Inclus : le guide de pratique clinique INESSS Juin 2014 avec récapitulatif des molécules responsables de nécroses et antidotes associés)	
4 Interview de Benoît Lefranc sur la solution Drug Cam	27
5 DM de sécurisation de la Reconstitution et de l'Administration des chimiothérapies : des exemples pratiques de préparation, en système clos, et étude de coût CAHPP	34
6 Financement des ATU	50
7 AVASTIN® - bévacicumab en injection intra-vitréenne et étude de coût CAHPP	54

1 | Asco 2015 : chimiothérapie et immunothérapie

Pour cette nouvelle édition qui a réuni plus de 30 000 participants à Chicago du 29 mai au 2 juin 2015 dernier, plus de 5000 études ont été retenues cette année avec une belle part pour la France qui en a présenté 450!

La principale «star» de l'ASCO 2015 a été l'immunothérapie, la dernière arme anti cancer, qui confirme son intérêt dans des cancers comme les cancers bronchiques non à petites cellules, mais aussi l'hépatocarcinome, les cancers de l'œsophage et urothéliaux.

► Sein

Cancer du sein en situation métastatique, 2 études ont retenu l'attention :

La 1^{ère}, l'étude PALOMA3 (Tumer N & al., 2015), a montré qu'une thérapie ciblée, les anti CDK4, permettrait de restaurer la sensibilité à l'hormonothérapie de tumeurs devenues résistantes. Le palbociclib utilisé dans l'étude PALOMA3, étude de phase III, a rallongé la survie sans progression des patientes avec tumeurs hormono-sensibles exprimant les récepteurs hormonaux HER2- et ayant progressé après une première hormonothérapie.

La seconde, l'étude MARIANNE (Ellis PA & al., 2015), étude de phase III, en première ligne du cancer du sein métastatique HER2+ compare l'association standard trastuzumab+taxane à 2 bras expérimentaux T-DM1 (DCI du trastuzumab emtansine)+pertuzumab et T-DM1+placebo. Cette étude confirme l'efficacité du T-DM1 comme alternative au traitement standard mais, en l'absence de supériorité sur la survie sans progression du T-DM1, et malgré une meilleure tolérance des traitements avec T-DM1, la stratégie de traitement actuelle réservant le T-DM1 au traitement de deuxième ligne métastatique reste inchangée.

D'un point de vue chirurgical, l'étude SHAVE (Chagpar AB & al., 2015) (publiée en même temps que sa présentation à l'ASCO dans le NEJM) peut modifier les pratiques chirurgicales: elle montre l'intérêt d'une ré-excision de la totalité des marges chirurgicales après tumorectomie pour cancer sein stade 1 à 3. Cette attitude chirurgicale diminue le taux de reprise chirurgicale de 50%.

► Digestif

L'augmentation «immune» par le pembrolizumab (anti-PD-1) est très prometteuse pour divers cancers digestifs avancés réfractaires comme les CCRm dMMR, cancers oesogastriques et Cancers hépato cellulaires.

L'étude d'ouverture du symposium initiant le congrès (Le DT & al., 2015) a présenté l'intérêt majeur de l'immunothérapie : pembrolizumab 10mg/kg toutes les 2 semaines chez patients ayant reçu au moins 2 lignes antérieures de traitement et atteints de CCRm à statut dMMR et pMMR ou de tumeurs non colorectales de statut dMMR.

Il s'agit de la première étude d'immunothérapie guidée par un biomarqueur génétique tumoral : désormais, en plus du statut KRAS et BRAF, le bio-marqueur génétique tumoral MMR scinde le statut des CCRm en dMMR (ou MSI) et pMMR. Ces statuts signent un impact pronostique en cas de cancer du colon de stade III.

Si le CCRm est de statut dMMR, la réponse à l'immunothérapie par le pembrolizumab (anti-PD-1) est impressionnante en termes de taux de réponse objective et de contrôle tumoral. Ces excellents résultats se traduisent également en survie sans progression et en survie globale.

L'étude SIFLOX (Gibbs P & al., 2015) montre que l'adjonction d'une séance de radioembolisation intra artérielle hépatique par microsphères de résine chargées d'Yttrium 90 (= SIRT: Selective Internal Radiation Therapy) à une chimiothérapie systémique par FOLFOX de 1^{ère} ligne allonge la survie sans progression hépatique de 12,6 mois à 20,5 mois en cas de CCRm avec métastases hépatiques exclusives ou prédominantes.

Cancer non colorectaux: 4 essais randomisés (Cunningham D & al., 2015) (Shah MA & al., 2015) (Malka D & al., 2015) (2 en phase II et 2 en phase III) combinant un Ac monoclonal soit anti-HGF, soit anti-MET à une chimiothérapie de 1^{ère} ligne dans les cancers oesogastriques avancés sont tous les 4 négatifs : le ciblage de MET est inefficace en cas d'adénocarcinome oesogastrique avancé!

► Poumon

L'apport de l'immunothérapie prend ici tout son sens.

Les résultats des essais CheckMate vont sûrement bouleverser les standards de traitement des CBNPC en seconde ligne pour l'instant.

En effet, le nivolumab (3mg/kg toutes les 2 semaines) est le 1^{er} inhibiteur de PD-1 à améliorer la survie globale par rapport au docetaxel seul en seconde ligne dans les cancers bronchiques épidermoïdes (étude CheckMate 017 (Spigel DR & al., 2015)) et non épidermoïdes (étude CheckMate 057 (Paz-Ares L & al., 2015)).

► Gynécologie

Peu de réelles avancées thérapeutiques.

L'étude ARIEL2 (McNeish IA & al., 2015) est une étude de phase 2 qui montre l'efficacité des inhibiteurs de PARP avec le rucaparib (à dose de 600 mg X 2/24h par voie orale) non pas uniquement chez des patientes BRCA mutées dans les cancers de l'ovaire sensibles aux sels de platine.

► Urologie

Cancer de la prostate:

L'étude STAMPEDE (James ND & al., 2015) a confirmé l'intérêt du docetaxel administré en plus du traitement hormonal dans les formes métastatiques hormonosensibles des cancers de la prostate.

Cancer du rein:

L'étude ASSURE (Hass NB & al., 2015) n'a montré aucun bénéfice d'un traitement adjuvant par sorafénib ou sunitinib dans les cancers du rein de mauvais pronostic après néphrectomie totale.

► Mélanome

En séance plénière, il a été présenté l'étude de phase III très attendue, Check Mate 067 (Wolchok JD & al., 2015), montrant l'intérêt de l'association d'ipilimumab et nivolumab dans le mélanome.

Il a été comparé l'association ipilimumab + nivolumab à ipilimumab et nivolumab seuls. 945 patients atteints de mélanomes non résectables ou métastatiques et non prétraités pour une maladie métastatique, ont été randomisés dans cet essai.

La survie sans progression en intention de traiter est de 11,5 mois pour les malades ayant reçu l'association contre 6,9 mois pour ceux ayant reçu le nivolumab et 2,9 mois pour ceux ayant reçu l'ipilimumab.

Pour la sous-population présentant un niveau faible d'expression de PD-L1, la combinaison semble très intéressante.

Les résultats sur la survie globale seront connus d'ici 1 an.

Bibliographie

- Chagpar AB, & al. (2015). Congrès américain d'oncologie., (p. abstr.1012 actualisé). Chicago.
 Cunningham D, & al. (2015). Congrès américain d'oncologie., (p. abstr.4000 actualisé). Chicago.
 Ellis PA, & al. (2015). Congrès américain d'oncologie., (p. abstr.507 actualisé). Chicago.
 Gibbs P, & al. (2015). Congrès américain d'oncologie., (p. abstr.3502). Chicago.
 Hass NB, & al. (2015). Congrès américain d'oncologie., (p. abstr. 4508 actualisé). Chicago.
 James ND, & al. (2015). Congrès américain d'oncologie., (p. abstr. 4501 actualisé). Chicago.
 Le DT, & al. (2015). Congrès américain d'oncologie., (p. LBA100 actualisé). Chicago.
 Malka D, & al. (2015). Congrès américain d'oncologie., (p. abstr.4013 actualisé). Chicago.
 McNeish IA, & al. (2015). Congrès américain d'oncologie., (p. abstr.5508 actualisé). Chicago.
 Paz-Ares L, & al. (2015). Congrès américain d'oncologie., (p. LBA109 actualisé). Chicago.
 Shah MA, & al. (2015). Congrès américain d'oncologie., (p. abstr.4012 actualisé). Chicago.
 Spigel DR, & al. (2015). Congrès américain d'oncologie., (p. abstr.8009). Chicago.
 Tumer N, & al. (2015). Congrès américain d'oncologie., (p. LBA502. actualisé). Chicago.
 Wolchok JD, & al. (2015). Congrès américain d'oncologie., (p. LBA1 actualisé). Chicago.

2 | Données de stabilité des molécules de chimiothérapie

STABILITE DES ANTICANCERES					
RCP	Laboratoire	CNHIM 7ème édition	SFPO		Absen
DCI	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Dosages disponibles	Stabilité avant ouverture
5FU	5FU	PFIZER	Solution à diluer 50 mg/ml	250mg, 500mg, 1g, 5g, 10g	T° ambiante Abri lumière
		ACCORD		250mg, 500mg, 1g, 5g	
AFLIBERCEPT	ZALTRAP	SANOFI	Solution à diluer 25mg/ml	100 mg-4ml 200 mg-8ml	Réfrigérateur Abri lumière
BENDAMUSTINE	LEVACT	MUNDIPHARMA	Lyophilisat 2,5mg/ml	25mg-26ml 100mg-60ml	T° ambiante
BEVACIZUMAB	AVASTIN	ROCHE	Solution à diluer 25mg/ml	100mg-4ml 400mg-16ml	Réfrigérateur Abri lumière
BORTEZOMIB	VELCADE	JANSSEN	Lyophilisat	1m 3,5mg	T° ambiante Abri lumière
CABAZITAXEL	JEVTANA	SANOFI	Solution à diluer 10mg/ml	60mg-1,5ml	T° ambiante
CARBOPLATINE	CARBOPLATINE	ACCORD	Solution à diluer 10 mg/ml	50, 150, 450, 600mg	T° ambiante Abri lumière
		FRESENIUS			
		HOSPIRA			
CETUXIMAB	ERBITUX	MERCK	Solution à diluer 5mg/ml	100mg-20ml 500mg-100ml	Réfrigérateur

PREUX ET DES ANTICORPS

ice de données ou NA

ure	Solvant	Stabilité après ouverture, reconstitution ou 1er prélèvement	Stabilité après dilution	Stabilités après dilution SFPO
	Nacl 0,9% G5% Ringer	8H T°ambiante 7J T°ambiante	8H T°ambiante 8H T°ambiante 28J à 0,5mg/ml et 10mg/ml T°ambiante	56J à [conc.] = 1,5 mg/ml (Nacl 0,9% ou G5%), dans PVC ou verre, T° ambiante
	Nacl 0,9% G5%		24H réfrigérateur 8H T° ambiante	
	Nacl 0,9%	3,5H T°ambiante 2J réfrigérateur	3,5H T°ambiante 2J réfrigérateur	8H à [conc.] = 2,5 mg/ml (EPPI), frigo
	Nacl 0,9%	24H réfrigérateur	48H T°ambiante (2°C à 30°C)	90J 2 mg/ml < [conc.] < 16 mg/ml (Nacl 0,9%), Frigo et T°ambiante
	Nacl 0,9%	8H T° ambiante	8H T°ambiante	5J à [conc.] = 1 mg/ml (Nacl 0,9%) dans verre ou seringue PP, T°ambiante 42J à [conc.] = 1 mg/ml (Nacl 0,9%) dans verre, Frigo 14J à [conc.] = 1 mg/ml (Nacl 0,9%) dans seringue PP, T°ambiante, Abri lumière 35J à [conc.] = 1 mg/ml (Nacl 0,9%) dans seringue PP, Frigo, Abri lumière
	Solvant fourni pour reconstitution Nacl 0,9% G5% dans poche sans PVC	1H T° ambiante 24H réfrigérateur	8H T° ambiante 48H réfrigérateur	48H, Solution diluée à 0,1mg:ml < [conc.] < 0,26mg/ml, Frigo 8H, Solution diluée à 0,1mg:ml < [conc.] < 0,26mg/ml, T°ambiante
	Nacl 0,9% G5%	14J T° ambiante abri lumière 56J T° ambiante ou T° 2-8°C immédiatement - Usage unique	24H T° 2-8°C 63J à 3mg/ml dans Polypropylène (G5%) T°ambiante 96H T° ambiante (G5%) et 8H T°ambiante (Nacl 0,9%) 96H T° 2-8°C (G5%) et 24H T°2-8°C (Nacl 0,9%) immédiatement (Nacl 0,9%) 96H T° 2-8°C et 48H T° ambiante (G5%)	84 J à 0,7 mg/ml < [conc.] < 2,15mg/ml (G5%) dans PVC ou PE, Frigo , Abri lumière 30J à [conc.] = 3,2mg/ml (G5%) dans PE ou PP, T° ambiante, Abri lumière
	Nacl 0,9%		48h T°ambiante	

2 | Données de stabilité des molécules de chimiothérapie

RCP	Laboratoire	CNHIM 7ème édition	SFPO		Absen
DCI	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Dosages disponibles	Stabilité avant ouvertu
CISPLATINE	CISPLATINE	ACCORD	Solution à diluer 1mg/ml	10,25,50,100mg	T° ambiante Abri lumière
		MYLAN		10,25,50,100mg	
		TEVA		10,50,100mg	
CYCLOPHOSPHAMIDE	ENDOXAN	BAXTER	Lyophilisa 20mg/ml	500mg 1g	T° ambiante
CYTARABINE	CYTARABINE	ACCORD	Solution à diluer 100mg/ml	100,500,1000, 2000mg	T° ambiante
		FRESENIUS	Solution à diluer 100mg/ml		T° ambiante Abri lumière
		SANDOZ	Solution à diluer	100mg-5ml (intrathécale) 500mg-10ml 1000mg-20ml 2000mg -40ml 5000mg-50ml	T° ambiante Abri lumière
	ARACYTINE	PFIZER	Lyophilisat	100mg-5ml (intrathécale) 500mg-10ml 1000mg-20ml 2000mg -40ml	T° ambiante Abri lumière
DACARBAZINE <i>Utiliser des poches et tubulures opaques</i>	DACARBAZINE	MEDAC	Lyophilisat	100, 500mg	T° ambiante Abri lumière
	DETICENE	SANOFI		100mg	

Source de données ou NA				
Forme	Solvant	Stabilité après ouverture, reconstitution ou 1er prélèvement	Stabilité après dilution	Stabilités après dilution SFPO
	NaCl 0,9%	14J T° ambiante	24H T° ambiante 21J à 0,01mg/ml et 0,1mg/ml T° ambiante et T° 2-8°C	28J à 0,5mg/ml < [conc.] < 0,9mg/ml (NaCl 0,9%) dans Ethyl vinyl acetate ou PE, T° ambiante, Abri lumière
		14J T° ambiante	24H T° ambiante 14J [conc.] > 0.6mg/ml T° ambiante 14J [conc.] < 0.6mg/ml T° 2-8°C	
		immédiatement 7J T° ambiante (pr 50 et 100ml uniquement)	28J T° ambiante	
	NaCl 0,9% G5% Ringer	24H réfrigérateur, abri lumière	Utilisation immédiate	7J à [conc.] = 1 mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PVC, Frigo ou T° ambiante, Abri lumière
	NaCl 0,9% G5%	24H T° ambiante 72h T° 2-8°C 60J ap ponction seringue T° ambiante	24H T° ambiante 72h T° 2-8°C 14J à 1mg/ml T° ambiante (G5%)	14J à [conc.] = 10mg/ml dans seringue PP (G5%), Frigo ou T° ambiante 14J à 0,1mg /ml < [conc.] < 1mg/ml (G5%), Frigo ou T° ambiante
		immédiatement 56J T° ambiante	8J T° ambiante 84J T° ambiante ou T° 2-8°C	
		28J T° ambiante et T° 2-8°C	28J à 0,1mg/ml ou 20mg/ml T° ambiante ou T° 2-8°C (NaCl 0,9%) 28J à 20mg/ml T° ambiante ou T° 2-8°C (G5%)	
		immédiatement	immédiatement	
	Eau PPI pour reconstitution NaCl 0,9% G5%	24H T° ambiante abri lumière 48H frigo abri lumière	Utilisation immédiate	7J à [conc.] = 11 mg/ml (G5%) dans verre brun, Frigo, Abri lumière 7J à [conc.] = 11 mg/ml (G5%) dans verre brun, T° ambiante, Abri lumière 7J à [conc.] = 1,5mg/ml (G5%) dans PVC, Frigo, Abri lumière 3J à [conc.] = 1,5mg/ml (G5%) dans PVC, T° ambiante, Abri lumière 2J à [conc.] = 0,640mg/ml (NaCl 0,9%) dans PVC ou PE, Frigo ou T° ambiante
		24H réfrigérateur	Utilisation immédiate	

2 | Données de stabilité des molécules de chimiothérapie

RCP	Laboratoire	CNHIM 7ème édition	SFPO		Absen
DCI	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Dosages disponibles	Stabilité avant ouvertu
DEXRAZOXANE	CYRDANAX	MEDAC	Lyophilisat	500mg	T° ambiante
	CARDIOXANE	CLINIGEN ex NOVEX PHARMA			
DOCETAXEL	TAXOTERE	SANOFI	Solution à diluer 20mg/ml	20, 80, 160mg	T° ambiante Abri lumière
	DOCETAXEL	FRESENIUS		20, 80, 120, 160,180mg	
		ACCORD		20, 80, 160mg	
DOXORUBICINE LIPOSOMALE PEGYLEE	CAELYX	JANSSEN alloga	Solution à diluer 2mg/ml	20mg-10ml	Réfrigérateur Ne pas congeler
DOXORUBICINE LIPOSOMALE	MYOCET	TEVA	Lyophilisat	50mg	Réfrigérateur
DOXORUBICINE	DOXORUBICINE	ACCORD	Solution à diluer 2mg/ml	10,50,200mg	Réfrigérateur Abri lumière
	ADRIBLASTINE	PFIZER	Lyophilisat	10 et 50mg	T° ambiante Abri lumière
	DOXORUBICINE	TEVA	Solution à diluer 2mg/ml	10,50,200mg	Réfrigérateur Abri lumière
EPIRUBICINE	EPIRUBICINE	ACCORD	Solution à diluer 2mg/ml	10, 20, 50 et 200mg	Réfrigérateur Abri lumière
		MEDAC		10, 50, 200 et 400mg	
		MYLAN		10, 50, 100 et 200mg	
		TEVA		10, 20, 50 et 200mg	
ERIBULINE	HALAVEN	EISAI	Solution à diluer 0,44mg/ml	0,88-2ml	T° ambiante
ETOPOSIDE	ETOPOSIDE	MYLAN	Solution à diluer 20mg/ml	100mg et 200mg	T° ambiante
		TEVA		100,200,500,1000mg	

Source de données ou NA				
ure	Solvant	Stabilité après ouverture, reconstitution ou 1er prélèvement	Stabilité après dilution	Stabilités après dilution SFPO
				8H à 4mg/ml < [conc.] < 8mg/ml (Ringer lactate) dans PVC, T° ambiante
		4H T° ambiante	4H réfrigérateur	8H à [conc.] = 8mg/ml (Ringer lactate) dans PE, T° ambiante 4H à [conc.] = 4mg/ml (Ringer lactate) dans PE, T° ambiante
	NaCl 0,9% G5%	immédiatement - Usage unique	48H T° 2-8°C 6H T° ambiante	Ne pas utiliser de PVC 28J à [conc.] = 10mg/ml (solvant spécifique) dans verre, Frigo ou T° ambiante 28J à 0,3mg/ml < [conc.] < 0,9mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PP ou PE, T° ambiante, Abri lumière
		immédiatement 28J T° ambiante	6H T° ambiante 28J T° ambiante ou T° 2-8°C	
		immédiatement 21J T° ambiante	6-8H ds poche sans PVC T° ambiante 48H ds poche sans PVC T° 2-8°C 28J à 0,3mg/ml T° 2-8°C 7J à 0,74mg/ml T° 2-8°C 3J à 10mg/ml T° 2-8°C	
	G5% ! Jamais dans du NaCl		24H réfrigérateur	
	NaCl 0,9%+BM pour reconstitution puis NaCl 0,9% ou G5%	8H T° ambiante 5J réfrigérateur	24H réfrigérateur	
	NaCl 0,9% G5%	96J en seringue PP T° 2-8°C, abri lumière	48H réfrigérateur ou 24H T° ambiante 84J à 0,05mg/ml ou 1,6mg/ml T° 2-8°C	124J à 1mg/ml < [conc.] < 2mg/ml (NaCl 0,9%) dans PP, Frigo ou T° ambiante
		7J T° ambiante 30J T° 2-8°C	24H T° ambiante 43J réfrigérateur si cc de 0.1mg/ml	24J à [conc.] = 0,1 mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PVC, T° ambiante 43J à [conc.] = 0,1 mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PVC, Frigo ou Congélateur -20°C
		7J T° ambiante ou T° 2-8°C	168J T° 2-8°C ou 28J T° ambiante	
	NaCl 0,9% G5%	12H T° ambiante 7J T° 2-8°C, abri lumière 96J T° 2-8°C en seringue PP, abri lumière	12H T° ambiante 84J à 0,1 mg ou 1,6mg/ml T° 2-8°C	150J à 1mg/ml < [conc.] < 2mg/ml (NaCl 0,9%) dans PP, Frigo ou T° ambiante
		24H T° ambiante 30J T° 2-8°C 7J T° ambiante	84J à 0,4mg/ml T° 2-8°C 30J à 0,4mg/ml T° ambiante (NaCl 0,9%)	20J à [conc.] = 0,1mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PVC, T° ambiante
		7J T° ambiante	7J ou 96H T° ambiante	43J à [conc.] = 0,1mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PVC, Frigo ou Congélateur -20°C
		7J T° 2-8°C et 7J T° ambiante	84J T° 2-8°C abri lumière (G5%)	
	NaCl 0,9%	4H T° ambiante 24H réfrigérateur	24H réfrigérateur	
	NaCl 0,9% G5%		6H T° ambiante 96H T° ambiante	96H à [conc.] = 0,2mg/ml dans PP (NaCl 0,9%), T° ambiante
		7J T° ambiante	7J T° ambiante ou T° 2-8°C abri lumière (NaCl 0,9%) 7J T° 2-8°C abri lumière (G5%)	24H à [conc.] = 0,4mg/ml dans PP (NaCl 0,9%), T° ambiante

2 | Données de stabilité des molécules de chimiothérapie

RCP	Laboratoire	CNHIM 7ème édition	SFPO		Absen
DCI	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Dosages disponibles	Stabilité avant ouvertu
FLUDARABINE	FLUDARABINE	ARROW	Lyophilisat 25mg/ml	50mg	T° ambiante
		TEVA	Solution à diluer 25mg/ml		T° 2-8°C Abri lumière
FOLINATE DE CALCIUM	FOLINATE DE CALCIUM	SANDOZ	Solution 10mg/ml	100,200,300mg	T° 2-8°C Abri lumière
		SANOFI	Lyophilisat 20mg/ml	50,100,200 et 350mg	T° ambiante
LEVOFOLINATE DE CALCIUM	ELVORINE	PFIZER	Solution à diluer 10mg/ml	25, 50, 100 et 175mg	Réfrigérateur Abri lumière
	LEVOFOLINATE DE CALCIUM	SANOFI			
LEVOFOLINATE DE SODIUM	LEVOFOLINATE DE SODIUM	MEDAC	Solution à diluer 50mg/ml	450mg-9ml	Réfrigérateur Abri lumière
GEMCITABINE	GEMCITABINE	ACCORD	Lyophilisat 38mg/ml	200, 1000 et 2000mg	T° ambiante
		ACCORD	Solution à diluer 100mg/ml	200, 1000, 1500 et 2000mg	T° ambiante
		HOSPIRA	Solution à diluer 38mg/ml alcool free	200, 1000 et 2000mg	T° 2-8°C Abri lumière
		SANDOZ	Solution à diluer 40mg/ml alcool free	200, 1000, 2000mg	T° 2-8°C Abri lumière
IDARUBICINE	ZAVEDOS	PFIZER	Lyophilisat	5mg 10mg	T° ambiante
	IDARUBICINE	SANDOZ	Solution à diluer 1mg/ml	5mg-5ml 10mg-10ml 20mg-20ml	T° 2-8°C Abri lumière

Source de données ou NA				
ure	Solvant	Stabilité après ouverture, reconstitution ou 1er prélèvement	Stabilité après dilution	Stabilités après dilution SFPO
	Nacl 0,9%	8H T° ambiante 7J T° 2-8°C 7J T° ambiante	14J T° 2-8°C poche PVC ou PE 7J T° ambiante poche PVC ou PE	
		2J T° 2-8°C	3J T° ambiante ou T° 2-8°C 21J T° ambiante ou T° 2-8°C abri lumière	
	Nacl 0,9% G5%	28J T° 2-8°C 28J T° ambiante	48H T° ambiante 28J T° 2-8°C	4J à [conc.] = 20mg/ml (Nacl 0,9% ou G5%) dans verre, Frigo ou T° ambiante, Abri lumière 24H à 0,1mg/ml < [conc.] < 0,5 mg/ml (Nacl 0,9% ou G5%) dans verre ou PVC, Frigo ou T° ambiante 4J à 1 mg/ml < [conc.] < 1,5 mg/ml (Nacl 0,9% ou G5%) dans verre ou PVC, Frigo ou T° ambiante
		4J T° ambiante (sauf 50mg)	4J T° ambiante (sauf 50mg)	
	Nacl 0,9% G5%		36H T° ambiante 24H T° 2-8°C	
			36H T° ambiante 12H T° 2-8°C	
	Nacl 0,9 G5%		72H T° ambiante 24H T° 2-8°C	
	Nacl 0,9%	24H T° ambiante 21J T° ambiante	35J à 0,1mg/ml ou à 10mg/ml T° ambiante dans contenant PVC ou PE	35J à [conc.] = 38 mg/ml (Nacl 0,9%) dans seringue PP, T° ambiante 35J à 1 mg/ml < [conc.] < 10 mg/ml (Nacl 0,9% ou G5%) dans PVC, Frigo 7J à 1 mg/ml < [conc.] < 10 mg/ml (Nacl 0,9% ou G5%) dans PVC, T° ambiante (23°-32°C)
	Nacl 0,9%	28J T° ambiante		
	Nacl 0,9% G5%	immédiatement - Usage unique 14J T° 2-8°C	24H T° ambiante	
	Nacl 0,9% G5%	28J T° ambiante ou T° 2-8°C	5J T° ambiante	
	EPPI pour reconstitution puis Nacl 0,9% et G5%	48H T° 2-8°C 24H T° ambiante 3J à T° ambiante 7J à T° 2-8°C		
	Nacl 0,9% G5%		35J à 0,01mg/ml (Nacl 0,9%) dans PVC, Frigo 35J à 0,1mg/ml (Nacl 0,9%) dans PVC , Frigo 35J à 1mg/ml (pur) dans seringue PP, T° ambiante <i>non exhaustif</i>	
			14J T° 2-8°C 24H à T° ambiante	

2 | Données de stabilité des molécules de chimiothérapie

RCP	Laboratoire	CNHIM 7ème édition	SFPO		Absen
DCI	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Dosages disponibles	Stabilité avant ouverture
IFOSFAMIDE	IFOSFAMIDE	EG LABO	Solution 40mg/ml	1g-25ml 2g-50ml	Réfrigérateur
	HOLOXAN	BAXTER	Lyophilisat 40mg/ml	1g 2g	T° ambiante
IRINOTECAN	IRINOTECAN	FRESENIUS	Solution à diluer 20mg/ml	40mg-2ml 100mg-5ml 300mg-15ml 500mg-25ml	T° ambiante Abri lumière
		MYLAN			
		ARROW			
MESNA	MESNA	EG LABO	solution à diluer 100mg/ml	400mg-4ml 1g-10ml	T° ambiante Abri lumière
	UROMITEXAN	BAXTER		400mg-4ml 1g-10ml 5g-50ml	
METHOTREXATE	METHOTREXATE	BIODIM	Solution à diluer	Ampoule verre 5mg-2ml 25mg-1ml 50mg -2ml	T° ambiante Abri lumière
		MYLAN		Flacon 5mg-2ml 50mg-2ml 500mg-20ml 1g-10ml 5g-50ml	
		TEVA		Flacon 50mg-2ml 500mg-20ml 1g-10ml 5g-50ml	
MITOMYCINE C	AMETYCINE	PROSTRAKAN	Lyophilisat pour voie intravésicale	10mg 40mg + set	T° ambiante Abri lumière
MITOXANTRONE	NOVANTRONE	MEDA	Solution à diluer 2mg/ml	10mg-5ml et 20mg-10ml	T° ambiante
	MITOXANTRONE	TEVA		10mg-5mg 20mg-10ml 25mg-12,5ml	
		SANDOZ			

ce de données ou NA				
re	Solvant	Stabilité après ouverture, reconstitution ou 1er prélèvement	Stabilité après dilution	Stabilités après dilution SFPO
	NaCl 0,9% G5%	4J T° ambiante ou T° 2-8°C	4J T° ambiante ou T° 2-8°C	30J à [conc.] = 30mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PVC , Frigo 4J à 0,6 mg/ml < [conc.] < 40mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PVC , frigo ou T° ambiante
		24H T° 2-8°C	24H T° 2-8°C	
	NaCl 0,9% G5%	Immédiate 14J T° ambiante	84J T° ambiante	24H à [conc.] = 0,02mg/ml (G5%) dans verre, T° ambiante
		7J T° ambiante ou T° 2-8°C	4J T° ambiante 4J T° 2-8°C	
		Immédiate 7J T° ambiante ou T° 2-8°C	24H T° ambiante ou T° 2-8°C 120J T° ambiante ou T° 2-8°C	
	NaCl 0,9% G5%	5j T° ambiante	8H T° ambiante	
	G5%		Utilisation immédiate	7J à [conc.] = 2,5 mg/ml (NaCl 0,9%) dans seringue PP, Frigo ou T° ambiante, Abri lumière 30J à 0,225mg/ml < [conc.] < 24 mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PVC, Frigo, Abri lumière
	NaCl 0,9% G5%		5J T° ambiante, abri lumière 14J T° 2-8°C, abri lumière	
		7J T° ambiante	84J T° 2-8°C, abri lumière 28J T° ambiante, abri lumière	
	EPPI NaCl 0,9% G5%	24H dans EPPI, Frigo, Abri lumière	Utilisation immédiate	
	NaCl 0,9% G5%	7J T° ambiante	48H T° ambiante	42J à [conc.] = 2mg/ml dans verre, Frigo ou T° ambiante 7J à 0,04mg/ml < [conc.] < 0,4 mg/ml dans PVC (NaCl 0,9% ou G5%), Frigo ou T° ambiante, Abri lumière
		7J T° ambiante	2J T° ambiante	
		28J T° ambiante ou T° 2-8°C	24H T° ambiante 28J T° 2-8°C 7J T° ambiante	

2 | Données de stabilité des molécules de chimiothérapie

RCP	Laboratoire	CNHIM 7ème édition	SFPO		Absen
DCI	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Dosages disponibles	Stabilité avant ouvertu
OXALIPLATINE	OXALIPLATINE	ACCORD	Solution à diluer 5mg/ml	50mg-10ml 100mg-20ml 200mg-40ml	T° ambiante Abri lumière
		FRESENIUS			
	ELOXATINE	SANOFI			
PACLITAXEL	PACLITAXEL	ACCORD	Solution à diluer 6mg/ml	30mg-5ml 100mg-16,7ml 150mg-25ml 300mg-50ml 600mg-10ml (sauf HOSPIRA)	T° ambiante Abri lumière
		FRESENIUS			
		HOSPIRA			
PANITUMUMAB	VECTIBIX	AMGEN	Solution à diluer 20mg/ml	100mg-5ml 400mg-20ml	Réfrigérateur Abri lumière
PEMETREXED	ALIMTA	LILLY	Lyophilisat	100mg 500mg	T° ambiante
PENTOSTATINE	NIPENT	HOSPIRA	Lyophilisat	10mg	Réfrigérateur

Source de données ou NA				
ure	Solvant	Stabilité après ouverture, reconstitution ou 1er prélèvement	Stabilité après dilution	Stabilités après dilution SFPO
	G5% ! Jamais dans du NaCl	48H T° 2-8°C 24H T° ambiante 14J T° ambiante	84J dans PE à 0,1 mg< [conc.] < 1,2 mg à T° ambiante	30J à [conc.] = 0,7mg/ml (G5%) dans poche polyolefin, T° ambiante, Abri lumière
		28J T° ambiante ou T°2-8°C	48h T° ambiante 120J T° ambiante ou T° 2-8°C	
			48H T°2-8°C 24H T° ambiante	
	NaCl 0,9% G5%	28J T° ambiante	7J dans G5% T° ambiante 14J dans NaCl 0,9% T° ambiante 21J à [conc.] = 0,1mg/ml T° ambiante 17J à [conc.] = 0,3mg/ml T° ambiante 14J à [conc.] = 1,2mg/ml T° ambiante	4J à 0,3 mg/ml < [conc.] < 1,2mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PP, T° ambiante, Abri lumière
	NaCl 0,9% G5% Ringer Ringer+G5% NaCl 0,9%+G5%		24H T° ambiante 14J T° ambiante 35J dans G° T° 2-8° 35J dans NaCl 0,9% T° 2-8°C	12J à 0,3 mg/ml < [conc.] < 1,2mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PP, Frigo, Abri lumière 13J à [conc.] = 0,3 mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PE, Frigo, Abri lumière
	NaCl 0,9% G5%		72H à 0,3mg < [conc.] < 1,2 mg/ml T° ambiante 28J à [conc.] = 0,3mg/ml (G5%), Frigo 18J à [conc.] = 0,75mg/ml (NaCl 0,9%), Frigo 4J à [conc.] = 1,2mg/ml (NaCl 0,9% et G5%), T° ambiante	9J à [conc.] = 1,2 mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PE, Frigo, Abri lumière
	NaCl 0,9%		24H T° ambiante	
	NaCl 0,9%	24H réfrigérateur	24H réfrigérateur	2J à [conc.] = 25mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans seringue en PP, T° ambiante, Abri lumière 31J à [conc.] = 25mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans seringue en PP, Frigo, Abri lumière 28J à [conc.] = 5mg/ml (NaCl 0,9%) dans poche PVC, Frigo, Abri lumière
	EPPI pour reconstitution puis NaCl 0,9% G5%	8H T° ambiante	8h T° ambiante	3J à [conc.] = 2mg/ml (NaCl 0,9%) dans verre 48H à 0,002 mg/ml < [conc.] < 0,02mg/ml (NaCl 0,9%) dans PVC, T° Ambiante (23°C)

2 | Données de stabilité des molécules de chimiothérapie

RCP	Laboratoire	CNHIM 7ème édition	SFPO		Absence
DCI	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Dosages disponibles	Stabilité avant ouverture
PERTUZUMAB	PERJETA	ROCHE	Solution 30mg/ml	420mg-14ml	Réfrigérateur Abri lumière
RALTITREXED	TOMUDEX	HOSPIRA	Lyophilisat	2mg	T° ambiante Abri lumière
RITUXIMAB	MABTHERA	ROCHE	Solution PAE 10mg/ml	100mg-10ml 500mg-50ml	Réfrigérateur Abri lumière
TOPOTECAN	TOPOTECAN	ACCORD	Solution à diluer 1mg/ml	4mg-4ml	T° ambiante Abri lumière
		TEVA			Réfrigérateur Abri lumière
TRASTUZUMAB	HERCEPTIN	ROCHE	Lyophilisat pour administration IV	150mg	Réfrigérateur
			Solution PAE pour administration SC	600mg-5ml	
VINBLASTINE	VELBE	EG LABO	Poudre	10mg	Réfrigérateur
VINCRIStINE	VINCRIStINE	HOSPIRA	Solution à diluer 1mg/ml	2mg-2ml	Réfrigérateur Abri lumière
		TEVA		1mg-1ml 2mg-2ml	
VINDESINE	ELDISINE	EG LABO	Poudre	1mg 5mg	Réfrigérateur

e de données ou NA				
	Solvant	Stabilité après ouverture, reconstitution ou 1er prélèvement	Stabilité après dilution	Stabilités après dilution SFPO
	NaCl 0,9% ! Jamais dans G5%		24H Frigo ou T° ambiante (<30°C)	
	Eau PPI pour reconstitution NaCl 0,9% G5%	24h T° ambiante ou frigo		
	NaCl 0,9% G5%	48H dans seringue Frigo	24H réfrigérateur + 12H supplémentaires à T° ambiante	6 mois à [conc.] = 1 mg/ml (NaCl 0,9%) dans poche polyoléfine, Frigo, Abri lumière
	NaCl 0,9% G5%		30J T° ambiante 30J T° 2-8°C, Abri lumière 30J à 25µg/ml < [conc.] < 500µg/ml, T° ambiante ou T° 2- 8°C	28J à [conc.] = 0,01mg/ml ou 0,025mg/ml ou 0,05mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans un diffuseur en PVC, frigo ou T° ambiante, Abri lumière
			12H T° ambiante 24H réfrigérateur	7J à [conc.] = 0,01mg/ml (NaCl 0,9%) dans PP, T° ambiante
	EPPI pour reconstitution puis NaCl 0,9% ! Jamais de G5%	48H réfrigérateur	24H T° ambiante ou Frigo	6 mois à 0,8 mg/ml < [conc.] < 2,4 mg/ml (NaCl 0,9%) dans poche polyoléfine, Frigo
	PAE	48H réfrigérateur + 6H supplémentaire à T° ambiante		
	NaCl 0,9% pour reconstitution puis NaCl 0,9% ou G5%	24H réfrigérateur		21J à [conc.] = 1 mg/ml (EPPI) dans verre, Frigo, Abri lumière 21J à [conc.] = 0,02 mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PP, Frigo ou T° ambiante, Abri lumière 7J à [conc.] = 0,1 mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PVC, Frigo, Abri lumière
	NaCl 0,9%	Utilisation immédiate	Utilisation immédiate	21J à [conc.] = 0,02 mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PP, Frigo ou T° ambiante, Abri lumière 7J à 0,01mg/ml < [conc.] < 0,15 mg/ml (NaCl 0,9%) dans PVC PP, Frigo, Abri lumière
			48H à [conc.] = 0,01 mg/ml ou 0,1 mg/ml, T° ambiante 28J T° ambiante ou T° 2-8°C dans NaCl 0,9%, Abri lumière	
	EPPI (pour reconstituer) NaCl 0,9% G5%	Utilisation immédiate	Utilisation immédiate	21J à [conc.] = 1 mg/ml (EPPI) dans verre, Frigo, Abri lumière 21J à [conc.] = 0,02 mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%) dans PP, Frigo ou T° ambiante, Abri lumière

2 | Données de stabilité des molécules de chimiothérapie

RCP	Laboratoire	CNHIM 7ème édition	SFPO		Absence de
DCI	Spécialité	Laboratoire	Présentation	Dosages disponibles	Stabilité avant ouverture
VINFLUNINE	JAVLOR	PIERRE FABRE	Solution à diluer 25mg/ml	50mg-2ml 100mg-4ml 250mg-10ml	Réfrigérateur Abri lumière
VINORELBINE	VINORELBINE	ARROW	Solution à diluer 10 mg/ml	10mg-1ml 50mg-5ml	Réfrigérateur Abri lumière
	NAVELBINE	PIERRE FABRE			
	VINORELBINE	SANDOZ			

données ou NA				
Solvant	Stabilité après ouverture, reconstitution ou 1er prélèvement	Stabilité après dilution	Stabilités après dilution SFPO	
NaCl 0,9% G5%		24H T° ambiante abri lumière 6J réfrigérateur abri lumière 1 heure à 25 °C si expo lumière ds tubulure de perfusion		
NaCl 0,9% G5%	Utilisation immédiate	24H T° ambiante ou T° 2-8°C 28J T° ambiante ou T° 2-8°C	7J à [conc.] = 0,385 mg/ml (NaCl 0,9%), dans PVC ou PE, T° ambiante 7J à [conc.] = 0,5 mg/ml (G5%), dans PVC, Frigo	
	24H frigo ou T° ambiante, abri lumière	8J T° ambiante ou réfrigérateur, Abri lumière		
	28J Frigo, abri lumière 4J T° ambiante	28J à 0,5mg/ml < [conc.] < 3 mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%), T° ambiante, Abri lumière 4J à 0,5mg/ml < [conc.] < 3 mg/ml (NaCl 0,9% ou G5%), T° ambiante		

3 | Prise en charge de l'extravasation associée aux traitements antinéoplasiques

Tableau 1- Principes généraux dans le cas d'une extravasation par voie périphérique

Étape 1 Cesser immédiatement l'administration du médicament en laissant le dispositif veineux en place.		
Étape 2 Identifier l'agent en cause et se procurer la trousse d'extravasation.		
Étape 3 Détacher la tubulure sans la rincer mais laisser le cathéter en place. Aspirer le plus de médicament possible au site d'injection avec une seringue par le cathéter. Injecter par l'aiguille 5 à 10 ml de NaCl isotonique afin de diluer le médicament. Si présence de phlyctène, aspirer localement le maximum de liquide à l'aide d'une aiguille de 25G ou 27G et d'une seringue. Marquer à l'aide d'un crayon la zone d'extravasation et la photographier, si possible. Enlever le cathéter et éviter de mettre de la pression sur le site.		
Étape 4 Aviser immédiatement le médecin et envisager un lavage / aspiration en milieu chirurgical spécialisé ^β		
Étape 5 Commencer le plus tôt possible la procédure appropriée compte tenu de l'agent responsable de la réaction (Tableau 3)		
Étape 5A Médicament vésicant ou irritant BUT : localiser et neutraliser Agents en cause : LEVACT bendamustine* MYLERAN busulfan* carboplatine* cisplatine* DETICENE dacarbazine* CERUBIDINE daunorubicine† TAXOTERE docétaxel* ADRIPLASTINE et MYOCET doxorubicine† CAELYX doxorubicine liposomale pégylée* épirubicine† ETOPOHOS étoposide* fluorouracil* ZADEVOS idarubicine† HOLOXAN ifosfamide* irinotécan* ALKERAN melphalan* AMETYCINE mitomycine‡ ELSEP / NOVANTRONE mitoxantrone* ATRIANCE nélarabine* paclitaxel* ZANOSAR streptozocine* TEMODAL témozolomide* HYCAMTIN topotécan* KADCYLA trastuzumab emtansine* 1. LOCALISER Appliquer des compresses sèches froides (Nexcare Cold Hot ou Dermo Cold Hot ou Instant Cold Pack) pendant 20 à 30 minutes à la fois et répéter 4 fois par jour pour les 24 à 48 premières heures suivant l'extravasation. 2. NEUTRALISER Utiliser l'antidote spécifique à l'agent.	Étape 5B Médicament vésicant ou irritant BUT : disperser et diluer Agents en cause : ELOXATINE oxaliplatine* VELBE vinblastine§ vincristine§ NAVELBINE vinorelbine§ 1. DISPERSER Appliquer des compresses sèches tièdes (Nexacre Cold Hot ou Dermo Cold Hot) pendant 20 à 30 minutes à la fois et répéter 4 fois par jour pour les 24 à 48 premières heures suivant l'extravasation. 2. DILUER Utiliser l'antidote spécifique à l'agent.	Étape 5C Médicament non irritant Agents en cause : AVASTIN bévacizumab bléomycine VELCADE bortézomib JEVTANA cabazitaxel ERBITUX cétuximab LEUSTATINE cladribine ENDOXAN cyclophosphamide DEPOCYTE cytarabine fludarabine gemcitabine ROFERON et INTRONA interféron YERVOY ipilimumab LEDERTREXATE méthotrexate ARZERRA ofatumumab ALIMTA pémétrexed PERJETA pertuzumab TOMUDEX raltitrexed MABTHERA rituximab TORISEL temsirolimus HERCEPTIN Trastuzumab TRISENOX Trioxyde d'arsenic Appliquer des compresses sèches froides pendant environ 20 à 30 minutes, puis au besoin.
Étape 6 Élever le membre et donner un analgésique contre la douleur.		

* Aucun antidote recommandé.

† Antidote recommandé : dexrazoxane SAVENE sinon DMSO (diméthylsulfoxyde).

‡ Antidote recommandé : DMSO.

§ Antidote recommandé : Hyaluronidase. N'est plus commercialisée en France.

Source : ESMO-EONS, 2012.

^β Ce traitement consiste en l'introduction dans la zone suspecte de fines canules de lipo-aspiration et de procéder à un lavage/aspiration des tissus infiltrés.

Source CNIHM 7^e édition

Tableau 2 - Principes généraux dans le cas d'une extravasation par voie centrale

Étape 1 Cesser immédiatement l'administration du médicament et détacher la tubulure.		
Étape 2 Identifier l'agent extravasé et se procurer la trousse d'extravasation.		
Étape 3 Aspirer le plus de médicament possible au site d'injection avec une seringue par le cathéter. Éviter toute pression autour du site d'injection.		
Étape 4 Aviser immédiatement le médecin.		
Étape 5 Commencer la procédure appropriée selon l'agent responsable Injecter le dexrazoxane le plus tôt possible (maximum 6 heures) suivant l'extravasation avec : daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, idarubicine.		
Étape 6 Identifier la zone d'extravasation : radiographie simple, tomodensitométrie thoracique ou veinographie.		
Pleural	Médiastin	Sous-cutané
Étape 7 Urgent Thoracocentèse ou drain thoracique	Étape 7 Urgent Thoracoscopie ou thoracotomie	Étape 7 Considérer d'autres procédures chirurgicales*
Hydratation, analgésique, considérer la prise d'antibiotique et une oxygénothérapie.		
Régression progressive des symptômes Prise en charge ambulatoire		Aucune régression des symptômes Faire une tomodensitométrie
☐ Retrait progressif des analgésiques ☐ Retirer le dispositif veineux central, selon le cas ☐ Considérer l'insertion d'un nouveau dispositif veineux central controlatéral ou d'un cathéter périphérique pour l'administration des infusions subséquentes		☐ Considérer une intervention chirurgicale

* Si extravasation au site d'injection de l'aiguille du Port-O-Cath, suivre les étapes d'une extravasation par voie périphérique.

Source : ESMO-EONS, 2012.

3 | Prise en charge de l'extravasation associée aux traitements antinéoplasiques

Tableau 3 - Éléments à trouver dans une trousse d'intervention d'Extravasation

Matériel	Quantité	Entreposage
Classification des médicaments selon leur potentiel de dommage cellulaire en cas d'extravasation (Tableau 4)		
Liste des procédures (algorithmes de traitement présentés en tableaux 1 et 2)		
Fiches d'information destinées au personnel infirmier sur le DMSO et le dexrazoxane SAVENE®		
Contenu de la trousse		
Formulaire de documentation et de suivi de l'extravasation et FEI / rapport d'incident		
Solution de DMSO 99 %	2 x 100 ml voie topique	Température ambiante
Dexrazoxane SAVENE	10 flacons en perf IV (1000mg/m ² à J1 et J2 et 500mg/m ² à J3)	Accès en moins de 6 heures
Nacl 0,9% injectable	5 x 10 ml	Température ambiante
Eau PPI	5 X 10 ml	Température ambiante
Seringues	3 X 1 ml 3 X 5 ml 3 X 10 ml	Température ambiante
Aiguilles	6 X 25G et 27G	Température ambiante
Compresse Stériles	1 boîte de 7,5 X 7,5 cm	Température ambiante
Crayon feutre permanent	2	Température ambiante
Gants stériles	3 paires	Température ambiante
Dispositif Cold Hot® ou équivalent	2 chauds 2 froids	Température ambiante Frigo : 2 à 8°C
Désinfectant alcoolique	1 flacon	Température ambiante
Bouchon d'injection	2	Température ambiante

Source : WOSCAN, 2009.

Tableau 4- Liste des antinéoplasiques au marché CAHPP 2015-2016 et traitement immédiat requis en cas d'extravasation

DCI	SPECIALITE	Catégorie	Compresse sèche	Étape à suivre (Tableau 1)	Traitement (antidote)
Bendamustine	LEVACT	Irritant*	Froide	5A	Aucun
Bévacizumab	AVASTIN	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Bléomycine		Non irritant	Froide	5C	Aucun
Bortézomib	VELCADE	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Busulfan	MYLERAN	Vésicant	Froide	5A	Aucun
Cabazitaxel	JEVTANA	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Carboplatine		Irritant	Froide	5A	Aucun
Cétuximab	ERBITUX	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Cisplatine†		Irritant	Froide	5A	Aucun
Cladribine	LEUSTATINE	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Cyclophosphamide	ENDOXAN	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Cytarabine	DEPOCYTE	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Dacarbazine	DETICENE	Irritant	Froide	5A	Aucun
Daunorubicine	CERUBIDINE	Vésicant	Froide	5A	Dexrazoxane si disponible en moins de 6 heures. Sinon, DMSO
Docétaxel	TAXOTERE	Vésicant	Froide	5A	Aucun
Doxorubicine	ABRIBLASTINE MYOCET	Vésicant	Froide	5A	Dexrazoxane si disponible en moins de 6 heures. Sinon, DMSO
Doxorubicine liposomale pégylée	CAELYX	Irritant	Froide	5A	Aucun
Épirubicine		Vésicant	Froide	5A	Dexrazoxane si disponible en moins de 6 heures. Sinon, DMSO
Étoposide	ETOPOPHOS	Irritant	Froide	5A	Aucun
Fludarabine		Non irritant	Froide	5C	Aucun
Fluorouracil		Irritant	Froide	5A	Aucun
Gemcitabine		Non irritant	Froide	5C	Aucun
Idarubicine	ZAVEDOS	Vésicant	Froide	5A	Dexrazoxane si disponible en moins de 6 heures. Sinon, DMSO
Ifosfamide	HOLOXAN	Irritant	Froide	5A	Aucun
Interféron	ROFERON INTRONA	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Ipilimumab	YERVOY	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Irinotecan		Irritant	Froide	5A	Aucun
Melphalan	ALKERAN	Irritant	Froide	5A	Aucun
Méthotrexate	LEDERTREXATE	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Mitomycine C	AMETYCINE	Vésicant	Froide	5A	DMSO
Mitoxantrone	ELSEP NOVANTRONE	Vésicant	Froide	5A	Aucun
Nélarabine	ATRIANCE	Irritant	Froide	5A	Aucun
Ofatumumab	ARZERRA	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Oxaliplatine	ELOXATINE	Irritant*	Tiède	5B	Aucun
Paclitaxel		Vésicant	Froide	5A	Aucun
Pemetrexed	ALIMTA	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Pertuzumab	PERJETA	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Raltitrexed	TOMUDEX	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Rituximab	MABTHERA	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Streptozocine	ZANOSAR	Vésicant	Froide	5A	Aucun
Témozolomide	TEMODAL	Irritant	Froide	5A	Aucun
Temsirolimus	TORISEL	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Topotécan	HYCAMTIN	Irritant	Froide	5A	Aucun

3 | Prise en charge de l'extravasation associée aux traitements antinéoplasiques

Trastuzumab	HERCEPTIN	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Trastuzumab emtansine	KADCYLA	Irritant	Froide	5A	Aucun
Trioxyside d'arsenic	TRISENOX	Non irritant	Froide	5C	Aucun
Vinblastine	VELBE	Vésicant	Tiède	5B	(Hyaluronidase)
Vincristine		Vésicant	Tiède	5B	(Hyaluronidase)
Vinorelbine	NAVELBINE	Vésicant	Tiède	5B	(Hyaluronidase)

* Certaines données sont controversées dans la littérature.

† Selon certaines références, le cisplatine est considéré comme vésicant à des concentrations égales ou supérieures à 0,4 mg/ml.

Sources : HYCCN, 2013; BCCA, 2012; ESMO-EONS, 2012; WOSCAN, 2009.

4 | Interview de Benoît Lefranc sur la solution Drug Cam



Interview CAHPP du Dr Benoît Le Franc

Pharmacien Hospitalier et Co-Concepteur de DrugCam

Sandra PETIT pour la CAHPP:

Dr Benoît Le Franc, bonjour, vous êtes Pharmacien Hospitalier dans le Groupement Hospitalier La Rochelle- Ré- Aunis, responsable de l'URC au sein de l'hôpital de jour. Votre URC produit des préparations de cytotoxiques pour différents services clients de l'hôpital : Oncologie (tumeurs solides et lymphômes), Pneumologie, Ophtalmologie, Pédiatrie. Vous êtes aussi à l'origine de la société Eureka, pouvez-vous nous raconter l'histoire de votre implication dans ce projet?

Benoît LE FRANC :

J'ai déposé le Brevet de DrugCam en 2009, puis j'ai cherché de partenaires financiers pour développer cette solution. L'université de La Rochelle a participé au démarrage du projet en co-développant celui-ci. Puis, avec un associé, nous avons levé des fonds pour créer la société Eureka.

Eureka est aujourd'hui une Start Up composée de 3 ingénieurs informatique, un ingénieur développement et un ingénieur innovation. Il y a eu 3 centres bêta-testeurs pour finaliser la qualification de DrugCam: nous au CH de La Rochelle, l'Institut Paoli Calmettes sous la houlette du Dr Frédéric Benizri et le CH du Havre avec Dr Dorothee Laure. La société Macopharma, experte dans le domaine de l'Oncologie, a été sollicitée par Eureka pour assurer le développement commercial de DrugCam.



4 | Interview de Benoît Lefranc sur la solution Drug Cam

SP : Pouvez-vous me donner une définition très synthétique de DrugCam ?



BL : DrugCam c'est pour moi le préparateur 2.0. On équipe celui-ci d'un œil numérique qui reconnaît les étapes critiques de la préparation à savoir le bon patient .ca.d la bonne étiquette, le bon produit c.a.d le bon flacon, la bonne dose c.a.d le bon volume dans la seringue. On répond ainsi aux questions essentielles des BPF « le bon produit, la bonne dose au bon patient ».

SP : Vous êtes pharmacien, aviez-vous des compétences en informatique ou en audiovisuel particulières pour développer cet outil ?

BL : Tous les développements ont été réalisés par de jeunes ingénieurs informatiques.

SP : Pour quoi un système de contrôle basé sur la vidéo ?



BL : Il m'a semblé intéressant d'aller au-delà des outils actuels, la pesée ou le dosage analytique, qui ont beaucoup de limites. Et ensuite, pour comprendre nos erreurs, quoi de mieux que de filmer ? C'est ça l'idée de DrugCam : corriger l'erreur en temps réel pendant la préparation et comprendre l'erreur à postériori si elle est commise afin de mettre en oeuvre des actions préventives. Les autres outils ne permettent pas de comprendre l'erreur commise.

SP : Combien avez-vous de postes en production actuellement ?

BL : J'ai 4 postes en production à La Rochelle. Le Havre en a 2. L'institut Paoli Calmettes s'équipe pour entrer en production bientôt. En fait, ici, à la Rochelle, les 2 postes des 2 isolateurs sont tous équipés DrugCam. Nous produisons 23 000 à 24 000 préparations par an et 95% de celles-ci sont réalisées avec DrugCam. Notre hotte à flux laminaire permet une production en procédure dégradée. Elle n'est

utilisée qu'en cas de panne ou de maintenance des isolateurs. Elle n'est pas équipée car elle n'est pas utilisée en routine de production chez nous. Néanmoins, j'ai fait le test et Drugcam peut être utilisé sous ma hotte.

SP : Quel est l'effectif de votre URC ?

BL : 4,5 ETP Préparateur et 1,3 ETP Pharmacien. Nous comptons également un interne à mi-temps.

SP : DrugCam est utilisable pour toutes les préparations ? Même en cas de Dose Banding et de préparations réalisées avec des pompes volumétriques ?

BL : Notre objectif est de fabriquer à 100% avec DrugCam car même les seringues de 1ml sont reconnues. Les 5% de préparations non réalisées avec DrugCam correspondent à des préparations avec des molécules nouvelles pour lesquelles, en production à flux tendu, nous n'avons pas encore pris le temps d'intégrer la nouvelle molécule dans la base de données DrugCam. Nous pratiquons le dose-banding avec l'Herceptin® SC, cela ne pose aucun problème. Il y a même un module dose-standart dans l'outil. Nous n'avons pas de pompe volumétrique mais si la pompe utilisée nécessite une intervention humaine de paramétrage, on peut imaginer l'utilisation de DrugCam dans cette configuration de production également.



SP : Quel logiciel de prescription et de validation pharmaceutique utilisez-vous ? Est-ce que l'interfaçage a été long ?

BL : Nous avons Chimio de Computer Engineering. Le logiciel a été interfacé avec DrugCam avec des données entrantes et également sortantes notamment la gestion des reliquats prévu pour la prochaine version. Cet interfaçage s'est révélé simple techniquement.

SP : Quels autres logiciels sont interfacés à votre connaissance ?

BL : L'interface avec Asclepios existe et nous développons Timewise actuellement. Techniquement ce sont des données xml du LAP qui sont choisies et intégrées dans Drugcam par un simple fichier.

4 | Interview de Benoît Lefranc sur la solution Drug Cam

SP : Faites-vous de la sous-traitance à ce jour ?

BL : Nous avons un projet de sous-traitance. La solution DrugCam est très utile dans ce contexte. DrugCam permet au client du sous-traitant de connaître les conditions exactes de préparation en mettant à disposition les vidéos des préparations exécutées pour lui via une connexion au serveur sécurisé de l'hôpital.

SP : Et la conduite du changement dans tout cela ? Pour les Préparateurs ? Pour les pharmaciens ?

BL : Le changement principal a été de découvrir que Drugcam a augmenté la productivité du préparateur. On diminue environ de 20% le temps de production. L'URC produit désormais 35 à 37 préparations/ heure. Ce changement de flux s'est répercuté sur le poste pharmacien qui a besoin d'un temps de validation pharmaceutique des préparations (type de tubulure utilisée, purge de celle-ci, mirage de la poche, sachet de transport zippé...)

Ensuite, on a observé une harmonisation des pratiques avec un audit continu des préparateurs. Donc plus de qualité au final.

Nous organisons un temps de formation à l'usage de DrugCam pour tout nouveau préparateur amené à l'utiliser. Il faut suivre les étapes ordonnées par le logiciel. Les préparateurs sont plus autonomes et plus concentrés.

Nous, pharmaciens, ne procédons plus aux audits de la même manière. Nous avons de nombreuses données très précises sur notre production que nous pouvons exploiter et nous sommes rassurés au niveau médico-légal. Nous avons déjà pu exploiter ces données pour démontrer que des effets indésirables survenus ne venaient pas de la préparation.

SP : En termes de maintenance, d'entretien, d'ergonomie, y a-t-il eu des changements ?

BL : Le système a été conçu pour être compatible avec les systèmes de stérilisation. On ne met pratiquement rien sur le plan de travail du préparateur pour garantir une ergonomie optimale : dans l'isolateur il y a jute un portoir à flacons et à seringues à disposer à un endroit précis et une souris d'ordinateur stérile.



SP : Quelles difficultés particulières avez-vous rencontrées ? Sur la base documentaire ?

BL : En tant que centre bêta testeur, nous avons dû alimenter la base documentaire au fur et à mesure. En production, elle est désormais exhaustive car c'est une base de données collaborative.

Si nous souhaitons utiliser un nouveau produit qui n'est pas dans la base, le préparateur va créer une vidéo « d'apprentissage » de ce nouveau produit et l'envoyer à Eureka qui va l'intégrer à la base de données et faire la mise à jour de celle-ci. Eureka propose une hot line. Il existe un système de tickets d'incidents et de remontée de l'information.

SP : Les risques identifiés ?

BL : Cet outil n'est pas un automate, c'est un outil de guidage du préparateur lequel doit rester vigilant sur le fonctionnement du logiciel et des tâches qu'il doit accomplir. Le préparateur peut oublier de présenter une seringue ou un flacon. La formation prend ici tout son intérêt.

SP : Les risques restant à résoudre ?

BL : La reconnaissance des poches de solvant n'est pas encore intégrée dans la base de données. Les industriels doivent proposer des datamatrix pour la reconnaissance des solutés. La validation pharmaceutique par la visualisation de la vidéo est pour l'instant le seul moyen de contrôle.



SP : Y a-t'il eu des résistances au changement en interne ?

BL: Il n'y a pas vraiment eu de résistances car nous étions centre bêta-testeur. La réflexion la plus courante des préparateurs ou pharmaciens qui découvrent cette solution pour la première fois est relative à l'emploi de la vidéo et du droit à l'image. En réalité, les étapes de fabrication seules sont filmées. Pas de problème d'image donc.

4 | Interview de Benoît Lefranc sur la solution Drug Cam

SP : Même question concernant les acteurs externes et notamment les sociétés savantes ?

BL : Le GERPAC a très bien accueilli le concept et ses membres ont récompensé ma présentation orale. La SFPO également. L'outil est référencé sur leur site.



SP : Avez-vous pu dégager le coût moyen d'une préparation avant et après DrugCam ?



BL : C'est un calcul que je suis en train de mener avec mes coûts propres de fonctionnement, en collaboration avec le service comptabilité. Ce coût va également dépendre du modèle économique choisi par l'établissement (investissement ou leasing).

SP : Y a-t-il des études en cours sur l'utilisation de cette solution ?

BL : L'Institut Paoli Calmettes a qualifié également le système DrugCam et va publier sur ce sujet dans le journal de l'American Society of Health-System ASHP en septembre. Nous allons communiquer au GERPAC et au SNPHPU sur différentes performances du logiciel dont le temps de préparation et 4 thèses sont en cours sur DrugCam.

SP : Dans ces études en cours, y a-t-il des comparaisons avec les autres systèmes de contrôle ?

BL : Il existe déjà des données comparatives présentes sur le site internet d'Eurekam¹, notamment « Contrôle analytique des préparations cytotoxiques : bilan de 7 ans d'activité et perspectives »²

¹ <http://www.eurekam.fr/fr/>

² publié dans le Pharmacien Hospitalier et Clinicien par B. Delis Interne en pharmacie, J. Vigneron : Praticien hospitalier, N. Sobalak, H. Zenier, A. Nicolas : Professeur des universités, praticien hospitalier. Volume 50, Issue 2, June 2015, Pages 233-242

SP : Quel est l'intérêt des instances réglementaires ARS, HAS, Ansm pour cette solution de contrôle ?



BL : L'inspection en pharmacie a accueilli favorablement DrugCam. Nous n'avons pas de retour de l'ARS et la HAS qui ne semblent pas connaître la solution. Seule l'Ansm nous a accompagné réglementairement pour notamment définir si DrugCam était un DM et il n'en est pas un !

Nous pensons que DrugCam pourrait être une solution extrapolable à la sécurisation des dilutions des médicaments par les IDE dans les Unités de Soins pour le respect des 5B mais il est très difficile de communiquer cette information auprès des instances réglementaires.

SP : Nous vous remercions beaucoup du temps consacré à répondre à ces questions et nous vous souhaitons encore beaucoup de développements innovants.



Dispositifs de sécurisation de la Reconstitution et de l'Administration des Cytotoxiques

Une définition d'un système de transfert clos (Closed System Drug-Transfer Devices CSTD) a été publiée par le NIOSH (Institut Américain pour la Sécurité et la Santé au Travail)

Le NIOSH aux USA est l'organisme public (Agence Fédérale) qui mène les actions de prévention des risques, de recherche, de formation, pour encadrer et promouvoir la sécurité et la santé au travail.

Cette agence, dans le cadre de ces missions, a publié en 2004¹, l'annexe A de l'Alerte NIOSH: Prévenir l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques et autres médicaments dangereux dans les établissements de soins de santé. Cette liste est régulièrement réactualisée (2012 puis 2014²)

Selon cette agence, un système de transfert clos est un système qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement.

Cette définition de système clos était au départ destinée aux enceintes de sécurité biologique et non pas à des dispositifs de confinement pour les médicaments.

Un dispositif de transfert de médicament clos est donc un dispositif de transfert de médicament qui répond aux principes :

- ✓ « Nothing in » qui interdit mécaniquement le transfert de contaminants de l'environnement dans le dispositif (qualité microbiologique de la préparation)
- ✓ « Nothing out » qui interdit la fuite du médicament en phase liquide ou gazeuse en dehors du système (protection de l'utilisateur).

Ce type de dispositif doit répondre à des caractéristiques de confinement du médicament : être hermétique et être étanche.

La définition NIOSH est la seule définition qui comprend les vapeurs de médicament. En URC, l'usage de ces systèmes est encore confidentiel. Il est bon de se poser la question de leur référencement dans nos PUI pour certaines molécules vaporisables à température ambiante telles que l'Endoxan® – Cyclophosphamide ou pour apporter une réponse aux procédures de préparation des cytotoxiques en mode dégradé.

La FDA a créé un nouveau code produit ONB afin de différencier les dispositifs médicaux pour la préparation et l'administration des médicaments cytotoxiques. Pour obtenir ce code, le dispositif doit prouver qu'il est entièrement clos et qu'il réduit efficacement l'exposition des manipulateurs aux médicaments cytotoxiques.

En France, ont été publiés récemment un décret et une circulaire d'application sur les modalités du suivi médical post professionnel des agents de l'Etat exposés à une substance cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction³. La sécurité des personnels en contact des agents CMR est plus que jamais au cœur des préoccupations des employeurs.

¹ <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>

² http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138_v3.pdf

³ <http://circulaires.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&retourAccueil=1&r=39953>

Les systèmes clos référencés à la CAHPP et ayant un certificat ONB sont les suivants :

PhaSeal®
par BD Medical
distribué sur le
territoire français par
3 distributeurs BD
export, Subra et
Apotecnia selon le
département de
l'Etablissement client.

Ce système est composé de 3 types de DM :

- Protector : il existe 5 tailles de Protector selon le diamètre du flacon et le volume de la chambre d'expansion
- Injector
- Connector : il existe 7 types de Connector selon les besoins.



Ce système est plus performant que ChemoClave, en assurant une connexion totalement sèche (< 0,007ml) entre les DM.

IL est composé de 3 types de DM :

- un dispositif d'accès au flacon universel muni d'un ballon aluminium
- un adaptateur de seringue
- un adaptateur pour connexion de type Luer Lock

ChemoLock®
par ICU Medical.



Ce système est composé de 3 types de DM également :

- un adaptateur de flacon Vial adaptor*
- un adaptateur de seringue Syringe adaptor
- un adaptateur pour l'administration du médicament (adaptateur pour cathéter IV type Luer Lock ou adaptateur pour poche type spike ou Luer Lock)

TevAdaptor®
par Teva Santé



*permettant la ponction des flacons de diamètre compris entre 20mm et 13mm. En deçà de 13mm un convertisseur est fourni avec chaque adaptateur de flacon.

Applications pratiques

Nous avons sélectionné 3 usages spécifiques pour lesquels les laboratoires proposant des CSTD ont été invités à décliner des protocoles de préparation « clos » avec iconographie décrivant les étapes de la préparation. Nous avons pu dégager un coût des DM de l'étape de reconstitution selon les systèmes clos utilisés :

Usage	Adaptateur de flacon	Adaptateur de seringue pour connexion flacon/seringue	Adaptateur luer-lock mâle pour connexion seringue /aiguille ou sonde	Coût total de la procédure de Reconstitution en DM
Labo et ref	BD Phaseal Protector P50	BD Phaseal Injector N35C	BD Phaseal Connector C35	BD Phaseal
Prix CAHPP				
Labo et ref	ICU medical Chemolock 011-CL-80	ICU medical Chemolock 011-CL2000S	ICU medical Chemolock 011-CL2100	ICU medical
Prix CAHPP				
Labo et ref	TEVA Tevadaptor 250097	TEVA Tevadaptor 250098	TEVA Tevadaptor 250099	TEVA Tevadaptor
Prix CAHPP				

Tableau 1

1) La préparation de la mitomycine C pour instillation intra-vésicale (1 flacon de lyophilisat 40 mg à reconstituer pour obtenir une solution pour instillation à 1mg/ml).

Une première étape consiste à reconstituer le lyophilisat dans une seringue (valorisée dans le [Tableau 1](#)).

Une deuxième étape consiste à préparer la poche destinée à recevoir les 40mg de mitomycine C.

La troisième étape décrit l'administration du médicament par une sonde endo-cavitaire.

BD, ICU medical et TEVA Santé proposent leurs protocoles d'utilisation ([BD figures 1, 2 et 3](#) ; [ICU medical figures 5, 6, 7 et 8](#) ; [TEVA Santé figures 9 et 10](#))

Rappel issu du Guideline d'urologie et des recommandations de la société européenne d'urologie ⁴(dans le chapitre 6 sécurité):

Le BCG et la mitomycine C sont potentiellement dangereux pour la santé des personnes exposées pendant leur manipulation.

Il n'y a pas de niveau d'exposition admissible fixée pour ces médicaments dangereux. Les analyses réalisées montrent que les infirmières en oncologie sont le plus fortement exposées.... Les employeurs doivent évaluer le risque de manipulation des agents antinéoplasiques et biologiques et prendre les précautions nécessaires pour protéger leurs employés en identifiant le danger et décider qui est susceptible d'être touché et comment. L'exposition durant la manipulation de BCG et de la mitomycine C peut se faire par contact cutanée / oculaire, absorption cutanée, inhalation d'aérosols ou de particules, ingestion, piqure durant les étapes suivantes : la préparation, l'administration, la gestion des excréta, le transport et l'élimination des déchets, le nettoyage.

✓ Risques durant la préparation/reconstitution

La fuite de médicaments arrive souvent aux points de connexion entre la seringue, la tubulure (comme par exemple le set de perfusion) et la sonde urinaire.

⁴ Evidence-based Guidelines for Best Practice in Urological Health Care, Intravesical instillation with mitomycin C or bacillus Calmette-Guérin in nonmuscle invasive bladder cancer, European Association of Urology Nurses, 2015

L'existence de surpression peut également entraîner une aérosolisation du produit et augmenter l'exposition du manipulateur préparant la mitomycine C ou le BCG.

Lors de la reconstitution d'un médicament, il existe un risque de contamination de l'environnement externe par le produit lié, notamment, au fait d'introduire une aiguille dans le septum du flacon.



*Fig. 1 Aerosolisation of the medication when introducing a needle into the vial
(Courtesy: CareFusion)*

Pour réduire cette exposition pendant la préparation, des Dispositifs de Transfert en Système Clos (DTSC) sont disponibles pour aider à prévenir la contamination.

✓ Risques durant l'administration

Le risque de fuite peut se produire dans les cas suivants :

- Raccordement au système d'administration en raison de la présence de médicament sur l'extérieur du contenant suite à une fuite lors de la préparation.
- Après avoir retiré la sonde à cause d'une fuite de médicament restant dans la sonde, ou l'incapacité du patient à retenir le médicament pendant la durée prescrite ou en cas d'incontinence.

Pour réduire le risque durant l'administration, l'utilisation d'un système clos est préférable.

Des systèmes clos d'administration sont disponibles pour connecter la seringue ou la poche contenant la préparation à la sonde, avec et sans connexion luer lock. Des cathéters intermittents et à long terme peuvent tous les deux être utilisés. Dans le cas où le cathéter n'a pas de connexion luer lock, un adaptateur peut être utilisé pour connecter le cathéter au système d'administration. En pliant une protection absorbante autour de la sonde et du système d'administration avant de la retirer, le risque d'exposition cutanée et de contamination de l'environnement sera réduit considérablement.

2) La préparation du méthotrexate en IM pour les services d'urgences gynécologiques dans l'indication hors AMM grossesses extra-utérines à la dose de 1mg/kg.

Les laboratoires BD et TEVA Santé proposent leurs protocoles d'utilisation des DM (*BD figures 1 et 4, TEVA Santé figure 11*). Les coûts de reconstitution de la seringue IM sont décrits dans le *Tableau 1*

3) La préparation des chimio-emboles pour administration trans-artérielle dans le traitement du carcinome hépatocellulaire avec cisplatine, doxorubicine, Epirubicine ou MitomycineC.

Le laboratoire BD propose ses protocoles de reconstitution et d'administration. Les coûts de reconstitution de seringue de cytotoxique sont décrits dans le *Tableau 1*.

Ces protocoles fonctionnent quelle que soit la voie finale d'administration, en IV, en SC, en IM, ou via une aiguille d'injection intra-vitréenne, ou une sonde endo-vésicale (*BD figures 1 à 4*).

Ces procédures en mode dégradé doivent faire l'objet d'une validation au cas par cas par vos ARS.

Figure 1

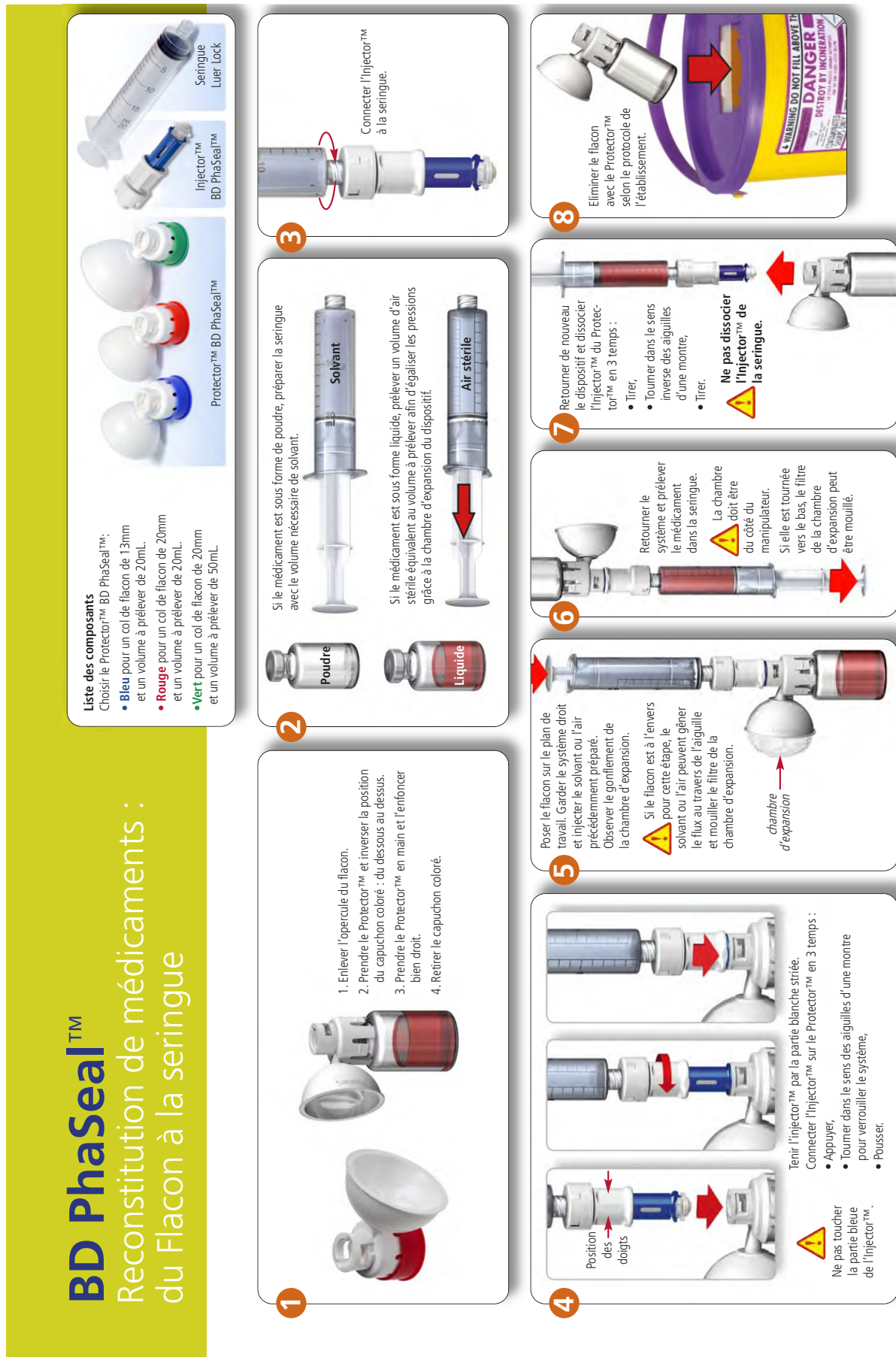


Figure 2



Figure 3

BD PhaSeal™ Dispositif de transfert en système clos

Administration de médicaments sur sonde endovésicale avec connecteur C35 ou C45



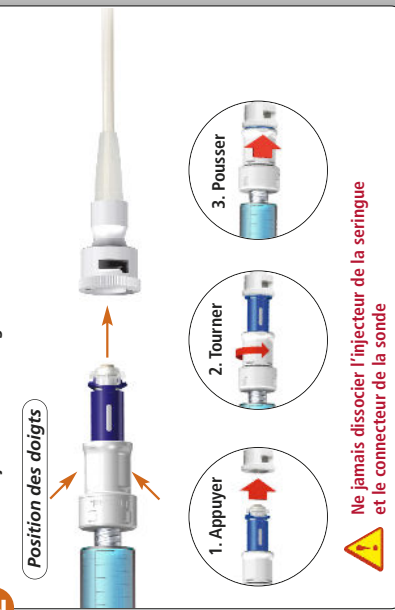
1 Connecter le connecteur à la sonde endovésicale (connexion luer lock).



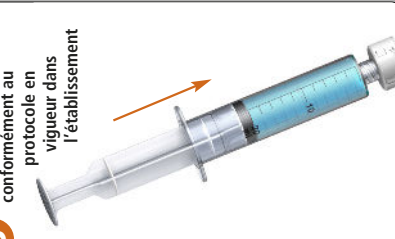
1 BIS - *Si nécessaire, utiliser un adaptateur pour sonde*



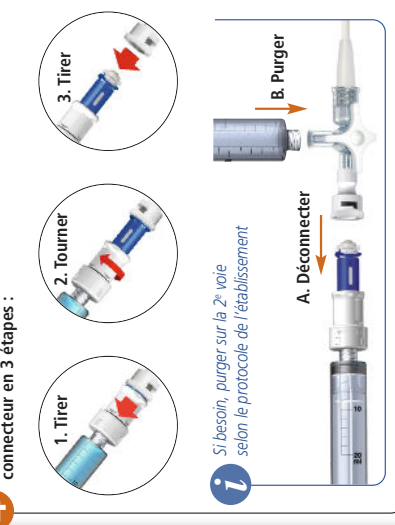
2 Connecter l'injecteur de la seringue au connecteur.



3 Instiller la solution conformément au protocole en vigueur dans l'établissement



4 A la fin de l'instillation, déconnecter l'injecteur du connecteur en 3 étapes :



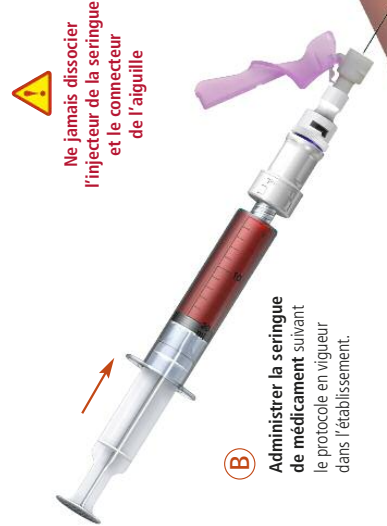
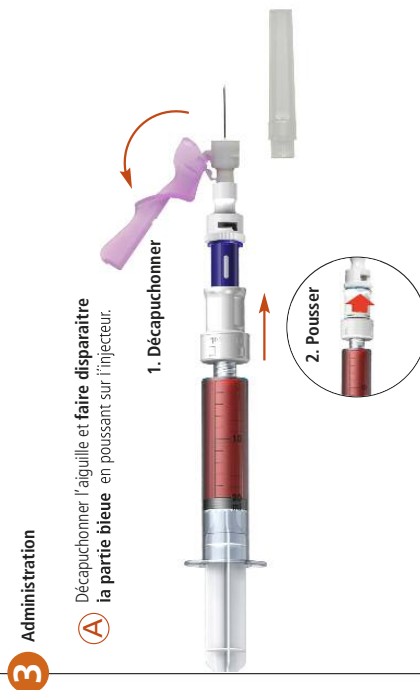
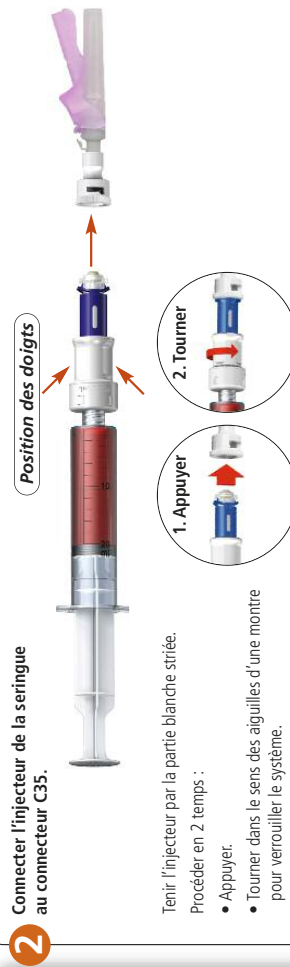
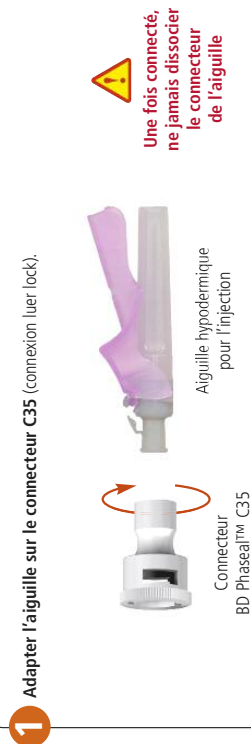
5 Eliminer la seringue selon le protocole de l'établissement.



Figure 4

BD PhaSeal™ Dispositif de transfert en système clos

Administration de médicaments par injection sous-cutanée ou intra-musculaire avec connecteur C35



ICU Médical Figure 5

Matériel nécessaire protocole mitomycine



011-CL-10 : sécurisation de la poche



011-CL-80 : sécurisation du flacon



011-CL2000S : sécurisation de la seringue



011-CL2100 : sécurisation de la sonde

ICU Médical Figure 6

Préparation du matériel



1

Connecter le perforateur de poche 011-CL-10 sur la poche de solvant de dilution



2

Percuter le 011-CL-80 sur le flacon à reconstituer après avoir désinfecté le septum (plusieurs flacons alors 1 011-CL-80 par flacon)



3

Connectez le 011-CL2000S à une seringue vide et tournez jusqu'au « click »
Assurez vous que le dispositif tourne sans fin sur la seringue

ICU Médical Figure 7

Reconstitution

1



Désinfectez la surface du système Chemolock et connectez le 011-CL2000S au 011-CL-10 de la poche de solvant de dilution, prélevez la quantité souhaitée. Veillez à tenir le 011-CL2000S et non la seringue pour les étapes de connexion/déconnexion

2



Retirez le capuchon protecteur du ballon

3



Placez le flacon sur une surface plane, désinfectez la surface du 011-CL-80 et connectez la seringue de solvant via le 011-CL2000S.
Injectez doucement le solvant (jamais plus de 60mL)
Si possible et afin de réduire les manipulations mélanger en gardant la seringue connectée



Pour déconnecter le système veillez à appuyer simultanément sur les ailettes de maintien du 011-CL2000S



Ne jamais injecter flacon en haut

Prélèvement et Administration

ICU Médical Figure 8

1



Si la seringue est restée connectée prélevez directement le volume souhaité.

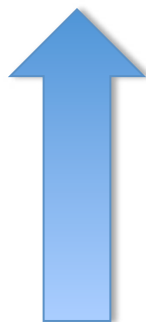
Si la seringue n'est pas connectée alors connectez le 011-CL2000S au 011-CL-80 (désinfectez la surface du système Chemolock avant connexion) et prélevez la quantité souhaitée. Veillez à tenir le 011-CL2000S et non la seringue pour les étapes de connexion/déconnexion.

2



Vissez le 011-CL2100 sur Luer lock femelle de la sonde

Transport



3



Désinfectez la surface du système Chemolock.

Connectez la seringue contenant le médicament à la sonde via l'adaptateur 011-CL2100.

Injectez le produit selon les recommandations en vigueur dans l'établissement.

Figure 9

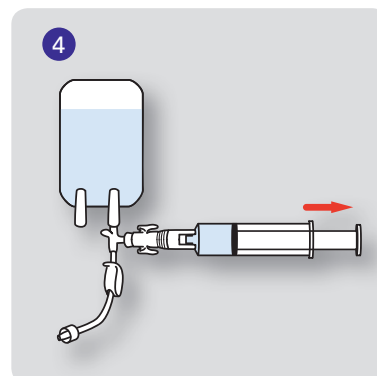
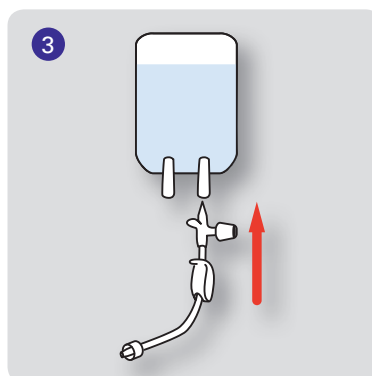
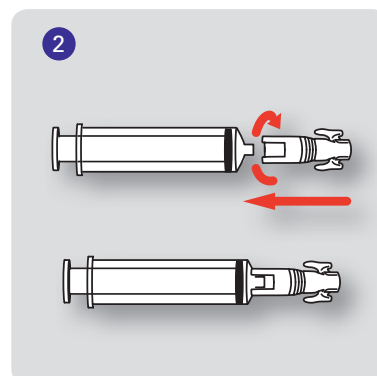
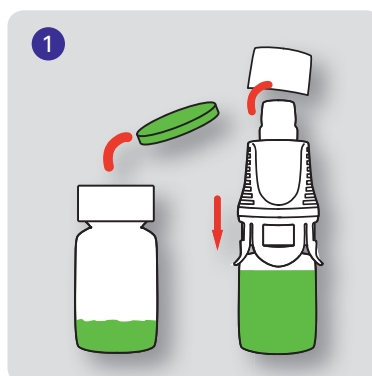
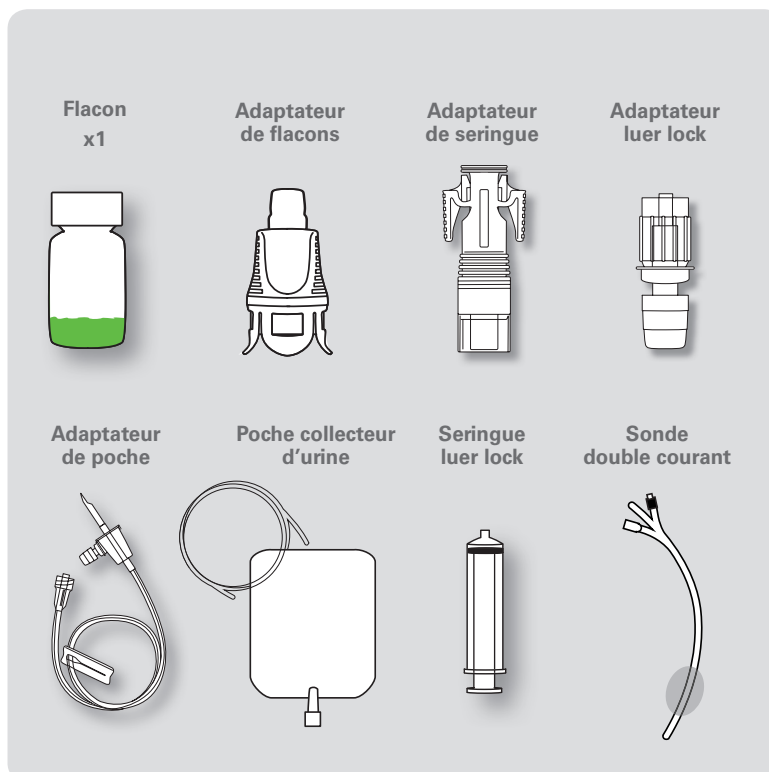
TEVADAPTOR®

Préparation d'une seringue pour une sonde urinaire



Préparer une seringue à partir d'une solution

1. Enlever le flip off du flacon et clipser l'adaptateur de flacon sur le flacon.
2. Visser l'adaptateur de seringue sur une seringue luer lock.
3. Enfoncer le connecting set dans la poche.
4. Clipser la seringue sur le connecting set et prélever 40 ml de la solution de la poche.



Référence :
Notice d'instruction Tevadaptor®

Figure 10

Préparer une seringue à partir d'une solution

5. Injecter 40 ml de solution dans le flacon.
6. Secouer le flacon pour homogénéiser la solution, puis prélever la totalité de la solution dans le flacon.
7. Renverser le dispositif et prélever la quantité de médicament désirée du flacon. Déconnecter ensuite les deux adaptateurs. Poser la seringue.
8. Visser l'adaptateur luer lock sur la sonde.
9. Connecter la seringue à la sonde et injecter la solution. Déconnecter la seringue.
10. Déconnecter la seringue et connecter la poche collecteur d'urine.

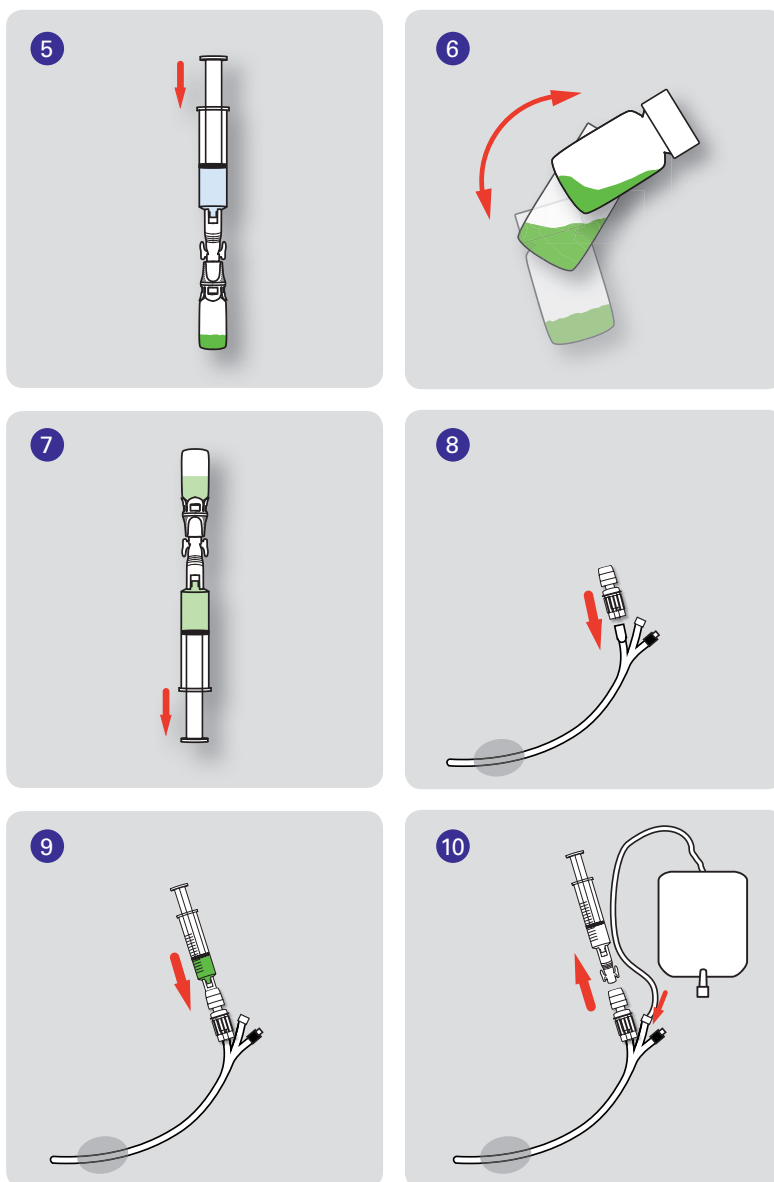
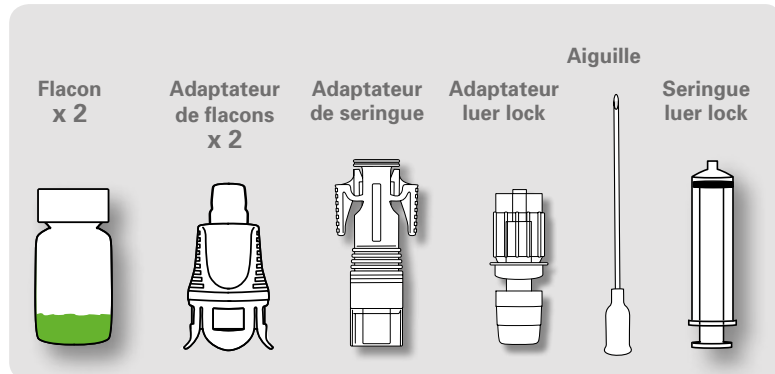


Figure 11

TEVADAPTOR®

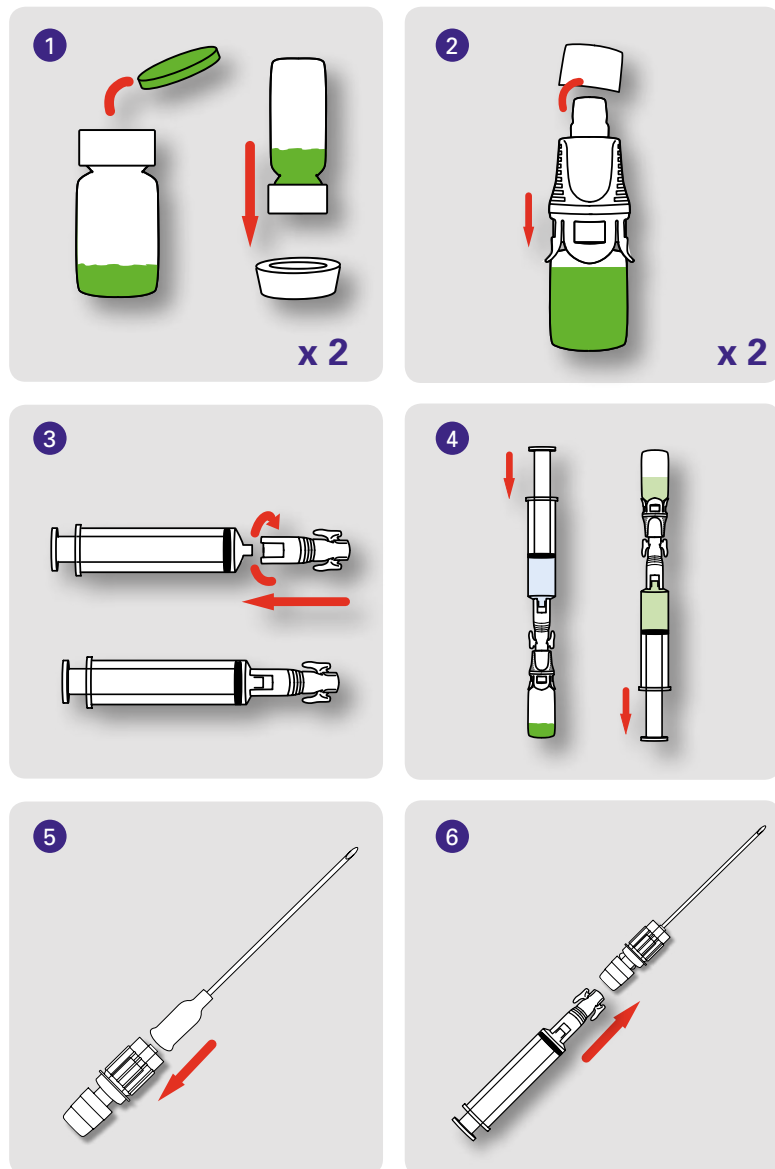
Préparation d'une seringue dans les grossesses extra-utérines



Préparer une seringue à partir d'une solution

1. Enlever le flip off du flacon et clipser le convertisseur de flacon sur le bouchon du flacon contenant le médicament.
2. Clipser l'Adaptateur de flacon. Enlever le capuchon protecteur. Renouveler l'opération pour le 2nd flacon.
3. Visser l'adaptateur de seringue sur une seringue luer lock.
4. Connecter la seringue au flacon en alignant les ailettes. Renverser le dispositif et prélever la quantité de médicament désirée du flacon. Déconnecter ensuite les deux adaptateurs.
5. Visser l'aiguille sur l'adaptateur luer lock.
6. Connecter l'adaptateur de seringue à l'adaptateur luer lock + aiguille.

La solution est prête à être administrée



Le financement des médicaments bénéficiant ou ayant bénéficié d'une ATU : cas du nivolumab.

ATU de Cohorte et Nominatives

Des spécialités pharmaceutiques qui ne bénéficient pas d'une autorisation de mise sur le marché peuvent, à titre exceptionnel, faire l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) délivrées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) si elles sont destinées à traiter des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut être différée. Il existe deux catégories d'ATU :

- Les ATU dites de cohorte (ATUc) : sollicitées par le laboratoire et accordées à des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées par les résultats d'essais thérapeutiques menés en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) déposée dans un délai déterminé ;
- Les ATU dites nominatives (ATUn) : demandées par le médecin prescripteur au bénéfice d'un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elles sont accordées si l'efficacité et la sécurité des médicaments sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

Financement par la dotation MERRI et suivi de la consommation de ces médicaments par la DGOS via le fichier FICHCOMP

Pour les établissements de santé (publics ou privés), **les coûts des médicaments sous ATU nominatives ou de cohorte administrés dans l'établissement (dont la liste est actualisée par l'ANSM) peuvent être pris en charge par une dotation spécifique au titre des Missions Enseignement, Recherche, Référence et Innovation (MERRI).**

Ainsi, depuis 2012 (instruction DGOS/PF4/2012/66 du 27/01/12), l'ensemble des prescriptions des médicaments sous ATU administrés à l'hôpital, est suivi par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) à travers l'outil FICHCOMP du PMSI. **La consommation de ces médicaments est systématiquement renseignée via FICHCOMP par les établissements de santé prescripteurs (publics ou privés) permettant le remboursement de ces derniers.** La délégation des crédits en fonction des consommations se fait dans le cadre des circulaires budgétaires.

Prise en charge en post ATU, des poursuites de traitements des patients sous ATU et des initiations dans les indications de l'ATU de cohorte

L'article L. 162-16-5-2 du code de la sécurité sociale (modifié par l'art. 48 LFSS 2014) précise qu'à compter de la date de fin de l'ATU fixée par l'ANSM (celle-ci intervenant dans les 3 mois qui suivent l'obtention de la première AMM), **la prise en charge du médicament est garantie pour les patients dont le traitement a été initié sous le régime de l'ATU** (sauf si l'indication a fait l'objet d'une évaluation défavorable au titre de son AMM).

Pour l'initiation de nouveaux traitements, passée la date de fin de l'ATU, de nouveaux traitements peuvent être initiés dans les indications de l'ATU de cohorte, sous réserve qu'elles soient mentionnées dans l'AMM de la spécialité, ou dans une extension d'AMM en cours d'évaluation par les autorités compétentes.

Pour les indications de l'AMM n'ayant pas fait l'objet d'une ATU de cohorte, l'initiation de nouveaux traitements n'est possible que s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie identifiée par la Haute Autorité de santé (HAS) ou si le patient est en échec de traitement ou présente une contre-indication aux alternatives thérapeutiques identifiées par la HAS.

Pour les indications relevant d'une ATU nominative, l'initiation de nouveaux traitements n'est pas autorisée. De la même manière que lors de la période ATU et jusqu'à la fixation d'un prix par le CEPS, les prescriptions sont suivies par la DGOS à travers l'outil FICHCOMP et les consommations devront y être systématiquement renseignées par les établissements de santé, publics ou privés, pour permettre la prise en charge du traitement.

Cas d'initiations de traitement post-ATU autorisant la prise en charge		
Indication Ex ATU de Cohorte	Indication dans l'AMM n'ayant pas fait l'objet d'une ATUc antérieure	Indication Ex ATU nominative
Initiation de traitement pour une indication reprise dans l'AMM 	Initiation de traitement en cas d'absence d'alternatives thérapeutiques identifiées par la HAS 	Initiation de traitement interdite 
Initiation de traitement pour une indication reprise dans une extension d'AMM en cours d'évaluation 	Initiation de traitement en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques 	
Initiation de traitement pour une indication hors AMM interdite 	Initiation de traitement en cas de CI aux alternatives thérapeutiques 	

Le cas du nivolumab, spécialité OPDIVO®

Bristol Myers-Squibb a mis à disposition pendant plusieurs mois, le nivolumab dans le cadre d'ATU nominatives et de cohorte pour le traitement du mélanome à un stade avancé, du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) à un stade avancé et du lymphome de Hodgkin. Ces ATU ont pris fin le 31 août 2015.

Depuis le 1^{er} septembre 2015, la spécialité OPDIVO® est mise à disposition des établissements de santé conformément à l'octroi le 19 juin dernier, d'une AMM européenne pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé. Le 20 juillet 2015, le nivolumab a fait l'objet d'une nouvelle AMM européenne pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

Par ailleurs, une demande d'extension des indications du nivolumab au traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules de type non-épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure est en cours d'évaluation par l'Agence Européenne des Médicaments.

L'ensemble des indications de l'ATU de cohorte sont couvertes par les indications de l'AMM du nivolumab ou par une extension d'AMM en cours d'évaluation. Conformément à l'article L.162-16-5-2 du code de la sécurité sociale (modifié par l'article 48 LFSS 2014), le nivolumab sera pris en charge à travers les crédits MERRI pour la poursuite des traitements initiés dans le cadre de l'ATUc et les initiations de traitement chez de nouveaux patients, à savoir, dans les indications suivantes :

- **Le traitement des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) :**
 - patients ne présentant pas de mutation BRAFV600 dès la première ligne de traitement
 - patients présentant une mutation BRAFV600 ayant échappé à un inhibiteur BRAF.
- **Le traitement en monothérapie des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIb ou IV après échec d'au moins une ligne de traitement à base de sels de platine. Pour les patients avec une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, la maladie doit être en progression sous un traitement approuvé pour ces anomalies avant de recevoir nivolumab.**

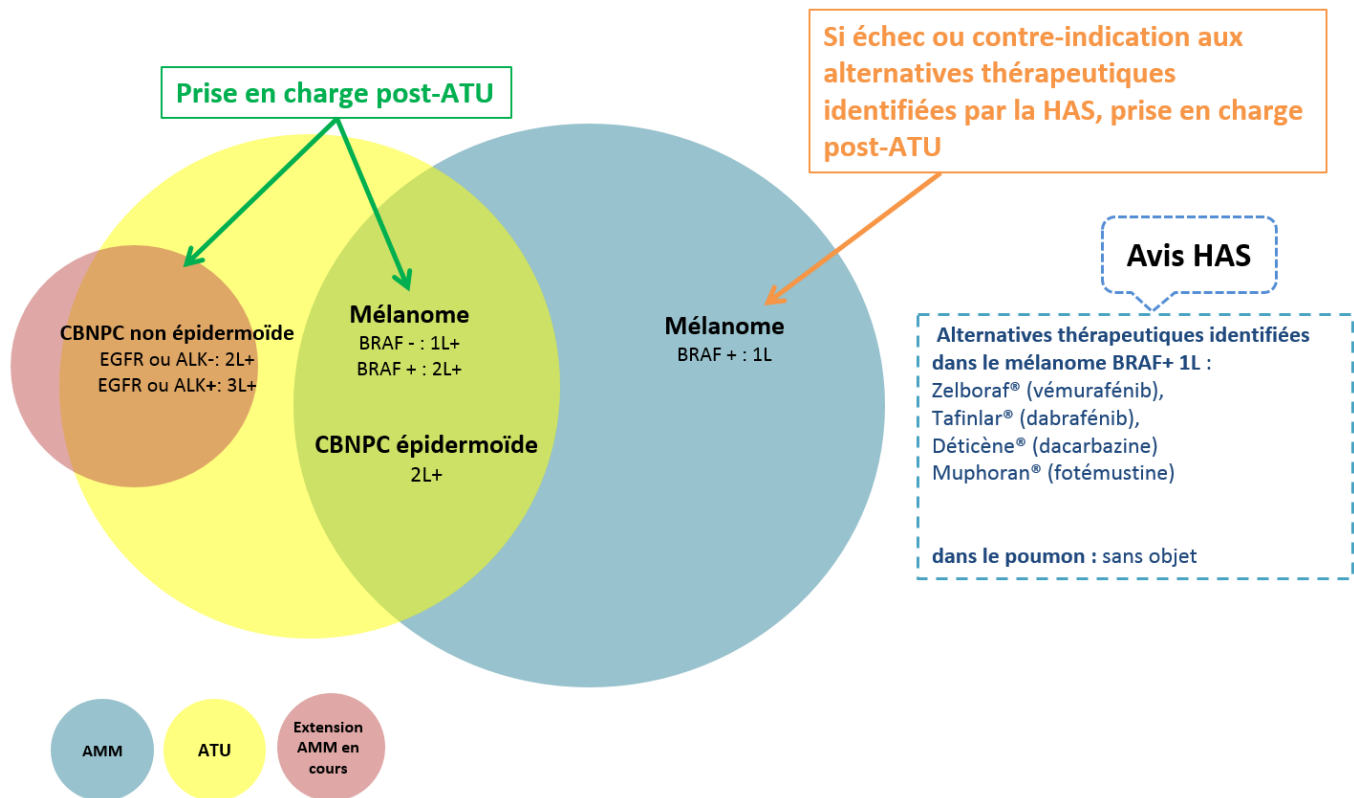
Les patients doivent avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et des fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques.

Pour les indications de l'AMM n'ayant pas fait l'objet d'une ATU de cohorte, dans l'avis et l'annexe publiés le 16 septembre 2015, la HAS a identifié des alternatives thérapeutiques prises en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie :

Patients atteints de mélanome BRAF muté, en première ligne de traitement	Vemurafenib (Zelboraf®) Dabrafenib (Tafinlar®) Dacarbazine (Deticène®) Fotémustine (Muphoran®)
--	---

Enfin, le nivolumab a fait l'objet d'une ATU nominative dans le Lymphome de Hodgkin. Conformément à l'article L.162-16-5-2 du code de la sécurité sociale, la prise en charge du nivolumab est garantie pour les patients dont le traitement a été initié sous le régime de l'ATU nominative mais l'initiation de traitement dans le Lymphome de Hodgkin chez de nouveaux patients n'est pas autorisée.

A titre de rappel, pour tous les patients initiés sous ATU nominative pour un lymphome de Hodgkin, BMS continuera de mettre à disposition le nivolumab, à titre gracieux, jusqu'au 31 décembre 2015. De même que pour tous les patients (quelle que soit l'indication) pour lesquels une demande d'accès au traitement a été validée avant le 15 juin 2015. A ce jour, plusieurs centaines de patients ont pu bénéficier de la mise à disposition, à titre gracieux, du nivolumab et continueront de bénéficier de cette gratuité jusque fin décembre 2015.



AVASTIN® – Bévacicumab en injection intra-vitréenne et étude de coût CAHPP

L'essentiel à retenir :

- *La PUI doit être autorisée par l'ARS à préparer des préparations hospitalières*
- *Les équipements (hotte ou isolateur) doivent être dédiés à cette activité*
- *La RTU est assortie de mesures de pharmacovigilance strictes qui nécessitent un suivi médical et pharmaceutique*
- *Les déclarations de préparations d'AVASTIN pour injection intra-vitréenne doivent se faire auprès des Hospices Civiles de Lyon*

I. Historique de l'utilisation de l'AVASTIN® dans la DMLA : de la pratique à la loi

La RTU de l'AVASTIN® dans la forme néovasculaire de la DMLA permet-elle, en toute sécurité pour le patient, de résoudre les problématiques de santé publique et de financement du traitement de la DMLA rencontrées par les hôpitaux et qui préoccupent depuis de nombreuses années les services d'Ophtalmologie ?

C'est l'objectif que poursuivait la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) 2013 qui permettait d'utiliser un médicament dans certaines indications pour lesquelles il ne dispose pas de l'AMM :

- si l'efficacité est reconnue et même si une alternative thérapeutique existe,
- et à la condition qu'il y ait une différence de prix entre les deux.

Cette disposition était théoriquement dédiée à résoudre l'usage d'AVASTIN® versus LUCENTIS® dans la DMLA.

Dans les hôpitaux français et à l'instar des pratiques internationales, l'AVASTIN® était couramment plébiscité depuis de nombreuses années dans cette indication hors AMM en raison de son coût versus LUCENTIS®

Une utilisation hors AMM contraire aux Bonnes Pratiques d'Utilisation des médicaments constitue un réel problème de santé publique.

Ainsi, bien que les études GEFAL¹ et la revue Cochrane² aient laissé planer un doute sur le bienfait et la sécurité d'utilisation de l'AVASTIN®, c'est l'amendement au projet de loi de financement rectifié de la sécurité sociale (PLFRSS) 2014 déposé par le député PS Gérard

¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23916488>

² <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220133>

Bapt qui soulignait ces raisons de santé publique pour autoriser rapidement la RTU d'AVASTIN® dans la DMLA néo-vasculaire.

II. Les Etudes

Le LUCENTIS® possède une AMM dans l'indication de la forme néo-vasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

L'AVASTIN® a obtenu une RTU assortie de mesures de pharmacovigilance strictes dans cette indication également.

Leur mécanisme d'action est le même : prévenir la croissance anormale de vaisseaux sanguins, ainsi que leur gonflement, qui sont deux caractéristiques de la DMLA.

La DMLA est en effet une maladie dont la forme la plus agressive se traduit par la formation d'un réseau de vaisseaux sanguins sous la rétine provoquant progressivement une tâche opaque dans le champ de vision et qui peut entraîner la cécité. Elle touche environ 200 000 patients en France qui reçoivent en moyenne 5 injections par an. L'économie potentielle est importante pour l'assurance maladie et pour les établissements utilisateurs.

En France, les pouvoirs publics et l'Assurance maladie ont financé en 2009 une étude comparative des 2 traitements. C'est l'étude GEFAL (Kodjikian L & al., 2013 Nov) menée sur 600 patients français dont les résultats ont été présentés aux congrès américain et français d'ophtalmologie de 2013.

Les résultats ont été les suivants :

Au bout d'un an sur le critère d'acuité visuelle, les 2 traitements ont la même efficacité.

Les effets secondaires non oculaires semblent un peu plus nombreux pour les patients ayant reçu l'AVASTIN® sans que l'on soit sûr que le médicament soit en cause

Le LUCENTIS® semble un peu plus efficace que l'AVASTIN® sur des critères liés à l'anatomie de l'œil comme l'épaisseur de la rétine ou les fuites de fluide intra rétinien observées à l'angiographie. Or cet avantage sur le plan anatomique au bout d'un an de traitement pourrait se traduire à long terme par un bénéfice pour le patient, sachant que la DMLA est une maladie évolutive.

A l'Ansm, lors du séminaire du Conseil d'administration du 13/02/2014 une bibliographie fournie a été diffusée et un diaporama « Utilisation des anti-VEGF dans le traitement local de la DMLA et autres rétinopathies » conclue à la présomption d'efficacité de l'AVASTIN® dans le traitement de la DMLA néo-vasculaire en soulignant qu'il n'y pas de similarité des profils de sécurité d'AVASTIN® et LUCENTIS® et que les données pharmacocinétiques indiquent un passage systémique plus important pour AVASTIN®.

Ces documents sont consultables en ligne à l'adresse : <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Gouvernance/Conseil-d-administration/Conseil-d-administration/Seances-et-seminaires-du-conseil-d-administration-Annee-2014>

Au niveau international, dans la revue Cochrane (Moja L & al., 2014 sep 15) publiée en septembre 2014, les experts ont passé en revue 9 essais randomisés contrôlés, qui comparent l'efficacité et la sécurité des deux médicaments. Un total de 3 665 patients, traités pendant un ou deux ans, a été analysé. Les résultats concluent à une sécurité

comparable des traitements, hormis pour les troubles gastro-intestinaux, plus fréquents sous AVASTIN®.

Cependant, les auteurs de ces travaux prennent des précautions car ils perçoivent des différences entre les deux médicaments, celles-ci n'étant pas significatives sur le plan statistique. Du coup, les auteurs n'excluent pas la possibilité que l'AVASTIN® entraîne plus d'effets secondaires que le LUCENTIS®. Selon les études, le taux de décès varie de 27 à 53 pour 1 000 personnes traitées dans le cas du médicament le moins cher, et s'établit à 34 pour 1 000 avec l'autre traitement.

Même constat pour les effets indésirables : on en dénombre 222 pour 1 000 personnes traitées par ranibizumab, 200 à 291 pour 1 000 patients sous bévacyzumab. Mais, les études n'étant pas assez robustes, les chercheurs avancent avec prudence : en l'état, impossible d'affirmer avec certitude que l'AVASTIN® est plus dangereux ou plus sûr que le LUCENTIS®. En revanche, son efficacité est équivalente. Pour résoudre les incertitudes qui persistent sur les bienfaits et la sécurité des médicaments, une seconde revue Cochrane, plus large, est prévue.

Travaux cités

Kodjikian L, & al. (2013 Nov). Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results. *Ophthalmology*, 120(11):2300-9.

Moja L, & al. (2014 sep 15). Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*, 9:CD011230.

III. Comment obtenir l'autorisation de pratiquer les préparations hospitalières d'AVASTIN® ?

Une PUI obtient auprès de l'ARS une autorisation pour assurer l'ensemble des missions obligatoires mentionnées à l'article R5126-8 du CSP

- Gestion des approvisionnements, contrôle, détention et dispensation des médicaments et dispositifs médicaux stériles et autres produits pharmaceutiques,
- Réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques
- Division des produits officinaux

D'autres activités complémentaires peuvent faire l'objet d'une demande selon les conditions décrites à l'article R5126-9 du CSP.

- **C'est le cas de la réalisation des préparations hospitalières comme décrit dans le protocole de suivi de l'Ansm 3.1.2 Modalités de préparation des seringues d'AVASTIN® « Les seringues d'AVASTIN® prêtes à l'emploi seront préparées par des pharmacies à usage intérieur d'établissement de santé dûment autorisées à réaliser des préparations hospitalières injectables. »**
- **C'est le cas de la réalisation de préparations magistrales ou hospitalières, reconstitution de spécialités pharmaceutiques ou stérilisation de DM pour le compte d'autres établissements ou de professionnels libéraux si l'établissement souhaite réaliser de la sous-traitance pour le compte d'un autre établissement.**

Les PUI qui souhaitent réaliser des préparations hospitalières pour leur compte ou pour sous-traiter doivent donc formuler une demande d'autorisation spécifique.

Le circuit de demande d'autorisation dans le cadre d'une création d'une PUI, d'un transfert ou de **modification d'éléments figurant dans l'autorisation initiale est à adresser à l'ARS territorialement compétente** (courrier LRAR du représentant légal de l'Etablissement). Le directeur de l'ARS prend sa décision après consultation du pharmacien inspecteur mandaté et après avis de la section H de l'Ordre (ou E pour les DOM TOM) Les éléments du dossier sont examinés selon un référentiel élaboré en interne par la section H.

Ce référentiel prend en grande partie ses sources dans les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (Arrêté du 22 juin 2001), les bonnes pratiques de préparation³ (décision d'application au JO du 21 novembre 2007) et l'arrêté du 6 avril 2011⁴ sur le management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse. Il comprend classiquement 5 volets :

- La gestion de la qualité
- L'organisation – activités
- Personnels
- Locaux
- Equipements

Le délai de réponse de l'ARS est d'environ 4 mois.

Lorsque l'autorisation est sollicitée dans le cadre d'une sous-traitance, le dossier intègre la convention fixant les engagements des parties (article L6111-1 du CSP).

1. Rappel de la loi

L'Article R5126-9 ⁵(Modifié par Décret n°2012-1483 du 27 décembre 2012 - art. 11 (V)) du Code de la santé publique indique que :

Sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires, les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées à exercer les activités prévues aux articles L. 5126-5 et L. 5137-2, notamment :

1° La réalisation des préparations hospitalières à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ;...

8° La réalisation de préparations magistrales ou hospitalières, la reconstitution de spécialités pharmaceutiques ainsi que la stérilisation de dispositifs médicaux pour le compte d'autres établissements ou de professionnels de santé libéraux, dans les conditions prévues aux cinquième et sixième alinéas de l'article L. 5126-2 et à l'article L. 5126-3. ...

³ [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/5)

⁴ <http://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/4/6/ETSH1109848A/jo>

⁵ http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=C3AE3F7AB9CC9D44E19F986A6D12D0A7.tpdila14v_2?idArticle=LEGIARTI000026886475&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20150918&categorieLien=id&oldAction=rechCodeArticle&nbResultRech=

Article L5121-1 ⁶(Modifié par LOI n°2014-1554 du 22 décembre 2014 - art. 61 et Modifié par LOI n°2014-1554 du 22 décembre 2014 - art. 71) du Code de la santé publique mentionne :

On entend par :

...

2° Préparation hospitalière, tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'[article L. 5124-9](#) ou dans les conditions prévues à l'article L. 5126-2. **Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé ;**

...

2. Déclaration et suivi spécifique pour les préparations d'AVASTIN®

En ce qui concerne les préparations hospitalières d'AVASTIN®, celles-ci doivent faire l'objet d'un suivi auprès des Hospices Civils de Lyon comme l'indiquent les modalités pratiques de suivi des patients traités dans le cadre de la RTU du protocole de suivi de l'Ansm :

« Le pharmacien hospitalier prépare et dispense la seringue d'AVASTIN® conformément à la prescription et en respectant les instructions de préparation (annexe IV) ; il assure la traçabilité réglementaire habituelle de ces actions (traçabilité des lots de préparations, enregistrement des dispensations).

En cas de sous-traitance de la réalisation des préparations d'AVASTIN® par une PUI pour le compte d'une autre PUI, les fiches de prescription et de suivi devront être complétées par le pharmacien assurant la réalisation de la préparation et par celui assurant leur dispensation.

Une fois les fiches de prescription et de suivi dûment complétées et signées, le pharmacien qui a assuré la dispensation des préparations transmet ces fiches par courriel aux Hospices Civils de Lyon qui assurent la coordination du suivi de cette RTU à l'adresse suivante : rtu.avastindmla@chu-lyon.fr »

⁶http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=885FF3A2818F184A5AD3A964432E2015.tpdila14v_2?idArticle=LEGIARTI000029962685&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20150921&categorieLien=id&oldAction=rechCodeArticle

IV. Préparation de l'AVASTIN® en seringue de 0,1ml pour injection intra-vitréenne : matériel requis

L'annexe IV « Instructions relatives à la réalisation de seringues pour injections intra-vitréennes à partir d'un flacon d'AVASTIN® » du protocole de suivi rédigé par l'Ansm⁷ donne la procédure de préparation de la seringue à respecter.

Sous hotte à flux laminaire ou isolateur dédié (attention il doit s'agir d'équipements spécifiquement dédiés à la réalisation de préparations stériles non cytotoxiques), le matériel requis peut-être le suivant pour une multi-ponction d'AVASTIN® et la fabrication de 40 seringues de 0,1ml à partir d'un flacon de 4ml (pour administrer la dose de 0,05ml) et 3 seringues échantillothèque :

Seringue en polypropylène à tuberculine (1 mL) à embout Luer Lock :

- ✓ Référence 309628 du laboratoire BD en seringue polycarbonate et graduée de 0,01ml en 0,01 ml⁸ (voir ci-dessous l'étude de stabilité polycarbonate-bévacizumab)

Aiguille-filtre de transfert disposant d'un filtre de 5 µm :

- ✓ Référence 305211 du laboratoire BD (aiguille BD Blunt filter)

Mais pour sécuriser les gestes, sans aiguille, les spikes suivants sont présents au catalogue :

- ✓ Référence 16.5288 du laboratoire CODAN (spike Chemoprotect Swan permettant une multiponction)
- ✓ Référence 4550579 du laboratoire BBRAUN (mini-spike plus V filter)
- ✓ Référence CS-52 du laboratoire ICU Medical

Ces spikes sont à double filtre : un filtre antibactérien et un filtre à particule.

Bouchon stérile pour seringue type Luer Lock :

- ✓ Référence Combi-Lock 16.5280 ou 16.5285 du laboratoire CODAN
- ✓ Référence 394075 du laboratoire BD
- ✓ Référence 00988800 du laboratoire VYGON

Le cas échéant, une aiguille pour injection intra-vitréenne (30 G x 1/2 ", 0,3 mm x 13 mm) maintenue dans son conditionnement :

- ✓ Référence 304 000 du laboratoire BD (seringue hypodermique Microlance3) ou en version sécurisée Référence 305771 (seringue hypodermique Eclipse)

La préparation sera conservée 30 jours à 2-8°C à l'abri de la lumière.

L'échantillothèque est conservée à 2-8°C pendant 30 jours et 1 an.

⁷ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/L-ANSM-publie-une-version-actualisee-du-protocole-de-la-RTU-Avastin-R>

⁸ <http://www.nature.com/eye/journal/v29/n6/abs/eye201528a.html>

V. Coûts et gains attendus pour les Etablissements Privés ou Publics

La notice technique complémentaire de l'ATIH CIM-MF-896-3-2015 parue le 1er septembre⁹ précise le code UCD 3400898765444 du libellé « bevacizumab 25 mg/ml DMLA » de la préparation hospitalière en seringue de 0,1ml.

La fonction groupage MCO 2015 a été mise à jour le 14 septembre 2015 sur le site de l'ATIH « évolution du financement du GHM « Autres interventions intraoculaires en dehors des affections sévères, en ambulatoire » (02C11J), suite à la RTU d'AVASTIN® ». Tous les établissements peuvent donc transmettre leurs factures selon la table de groupage modifiée.

L'arrêté du 19 août 2015 précise le tarif financé en sus d'une seringue à hauteur de 10€ TTC¹⁰.

L'arrêté du 20 août 2015 précise les forfaits GHS à appliquer : GHS 454 ou GHS 9616 selon que l'acte d'injection d'agent pharmacologique dans le corps vitré a été couplé ou pas à un autre acte opératoire classant de la catégorie majeure 02 « affection de l'œil »¹¹.

Le prix du GHS 9616 correspond au tarif des séances de chimiothérapie pour affection non tumorales. Il permet de prendre en charge les coûts liés à la préparation des seringues conformément aux instructions détaillées de l'annexe IV du protocole de suivi des patients rédigé par l'Ansm. Les séjours correspondant au GHM 02C11J et GHS 9616 subiront la minoration des 40€ en application de l'article L. 162-22-7-2 du CSS mis en oeuvre le 1er mars 2015.

Ainsi, et sous réserve d'utiliser toutes les seringues préparées pour le mois, les coûts et les recettes des 2 modes de traitement peuvent être résumés selon les tableaux suivants (les calculs sont au prix CAHPP en TTC):

NB : dans cette étude de coûts, le cas retenu est celui où l'établissement ne fournit pas le LUCENTIS®.

⁹http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2714/notice_technique_complementaire_atih_cim_mf_896_3_2015_financement.pdf

¹⁰http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=6D3652DF0812E35D21D523714F092C24.tpdila22v_1?cidTexte=JORFTEXT000031100882&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000031100187

¹¹http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=6D3652DF0812E35D21D523714F092C24.tpdila22v_1?cidTexte=JORFTEXT000031100898&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000031100187

AVASTIN® dans la DMLA

COUTS / PATIENT € TTC			RECETTES € TTC		
Cout à la dose en Médicament	Coût à la dose en DM	Minoration Article L 162-22-7-2	Facturation en sus de la seringue préparée	Tarif GHM 02C11J / GHS 9616	
				Ex OQN (Privé)	Ex DG (Public)
AVASTIN 100mg/4ml : 253,53€ /37 (40 seringues de 0,1ml dont 3 pour échantillothèque) = 6,85€	Seringue + Bouchon + Aiguille filtre + Aiguille pour injection : = 2,40€	40€	10€ 	241,26€	389,2€
TOTAL gain pour l'établissement	Etablissement ex OQN (Privé) : 202,01€				
	Etablissement ex DG (Public) : 349,95€				

LUCENTIS® dans la DMLA

COUTS / PATIENT		RECETTES € TTC	
Cout à la dose en Médicament	Coût à la dose en DM	Tarif forfait	
		Ex OQN (Privé)	Ex DG (Public)
Le médicament est acheté en ville sur prescription de médicament d'exception et ne coûte rien à l'établissement (738,69 € TTC)		59,14€	114,10€
			
TOTAL gain pour l'établissement		Etablissement ex OQN (Privé): 59,14€	
		Etablissement ex DG (Public) : 114,10€	

Donc le gain, hors temps en personnel consacré à la préparation et au suivi du protocole, si l'établissement passe à AVASTIN® à la place de LUCENTIS® est de :

Etablissement ex OQN (Privé) : 202,01 - 59,14 = 142,87 € par séance
Etablissement ex DG (Public) : 349,95 - 114,10 = 235,85€ par séance



Un regard différent.

Nous souhaitons devenir le partenaire incontournable de votre structure ; c'est la raison pour laquelle, chaque jour, nos équipes se mettent à votre service pour vous apporter des réponses pertinentes. Nous développons des solutions pérennes, innovantes et à forte valeur ajoutée car notre conception d'un partenariat réussi s'inscrit dans un schéma très simple : il consiste à se joindre à vous, non pas pour vous orienter vers une direction que nous aurions préalablement définie, mais bien pour aller où vous le désirez, en veillant sur vous, et en vous soutenant pour donner une réelle signification à votre démarche. Vous êtes unique, nous portons un regard différent sur votre activité.

CAHPP

conseil & référencement pour l'hospitalisation

20/22 rue Richer - 75009 Paris | 01 55 33 60 00 | www.cahpp.fr