

Automatisation de la préparation des chimiothérapies

Marie-Laure Brandely-Piat

Unité de Préparations Stériles Ophtalmologiques et Oncologiques
Hôpital Cochin, Service de Pharmacie GH Centre Université de Paris, AP-HP



Pourquoi automatiser ?

- Automatiser des tâches à faible valeur ajoutée et/ou des tâches répétitives
- Répondre à l'augmentation des besoins (regroupement d'unités, développement de la sous-traitance)
- Répondre aux contraintes liées au manque de personnel
- Souhait de redéployer le personnel vers les services cliniques
- Réduire le risque et la fréquence des TMS
- Protection du manipulateur vis-à-vis du contact avec des produits toxiques (CMR, irritants etc)

Pourquoi automatiser ?

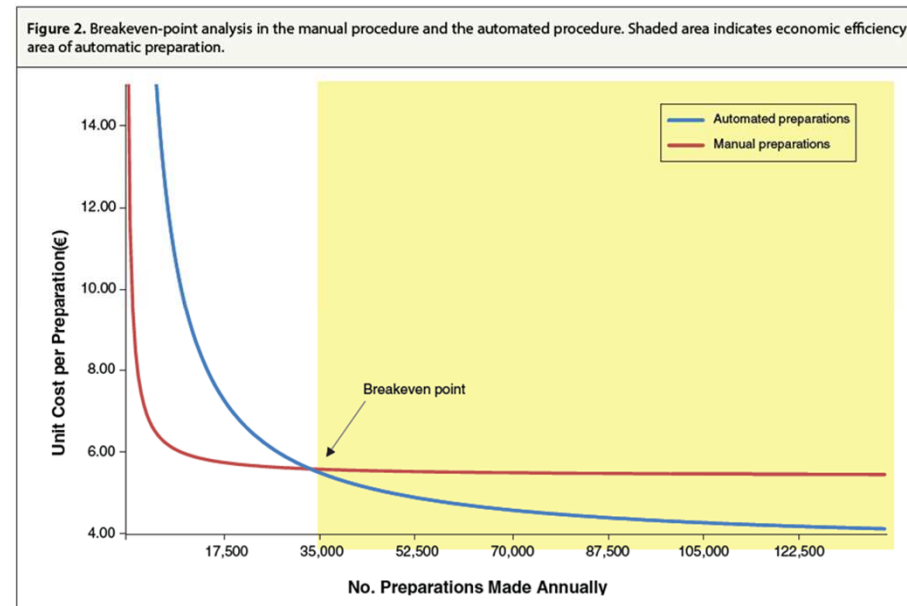
- Protection de l'environnement, confinement de la zone de préparation
- Sécuriser la préparation :
 - Mise en œuvre en environnement contrôlé
 - Contrôles en cours de process (gravimétrie, contrôle vidéo, RFID)
 - Traçabilité et enregistrement de l'ensemble des étapes
- **Précision** de préparation de +/- 5 % voir mieux
- **Rapidité** d'exécution
- **Etiquetage de la préparation**

Pour qui?

- Nombre restreint de principe actif utilisés, homogénéité de la production
- Possible standardisation des doses prescrites: **intérêt +++**
- Activité à croissance importante ou à potentiel de croissance important

Volume de production minimum (Ex: avec Apoteca)

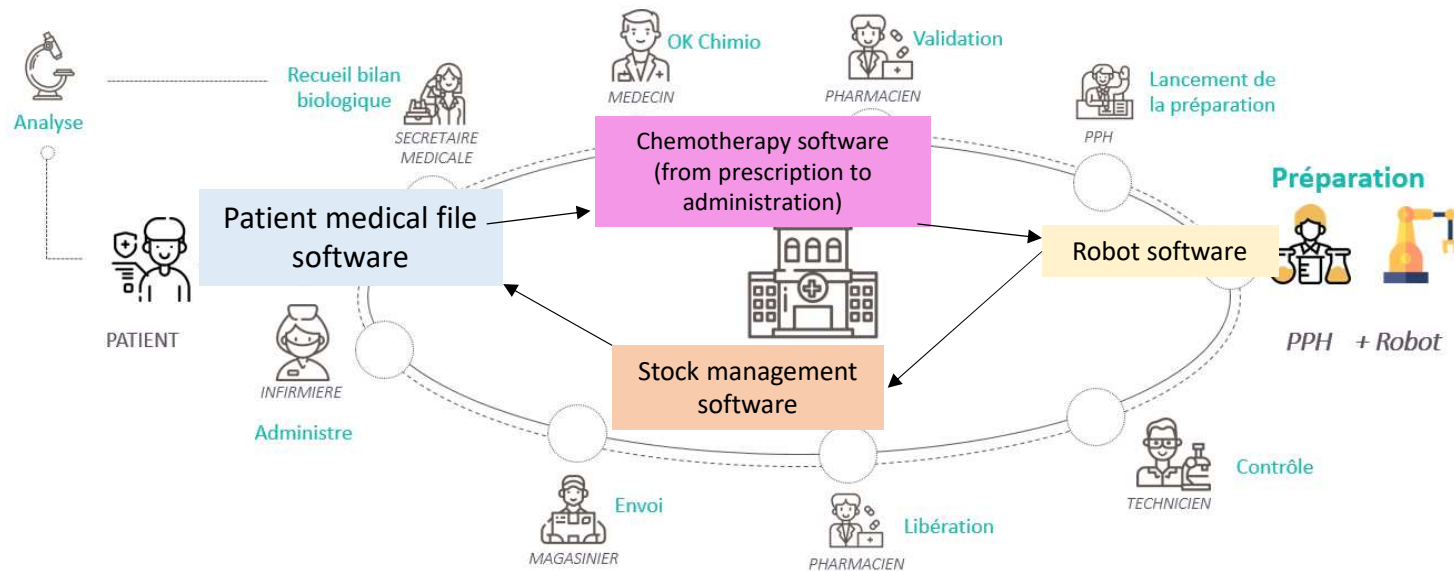
- Intérêt >30 000 préparations.
- Attention aux consommables captifs



Masini et al AJHP 2014

Caractéristiques techniques

- encombrement,
- charge au sol,
- fluides nécessaires (refroidissement),
- bruit en fonctionnement,
- circulation pour le personnel/accès maintenance,
- informatique : convivialité du logiciel du robot, facilité d'utilisation, évolution du logiciel, intégration au SI : interfaces bi-directionnelles



Critères de sécurité et contrôles qualité

Preliminary controls



Material

- Integrity, expiry date
- preservation condition
- Stock



Prescription

- conformity with good practice
- consistency with protocol
- harmony with patient biological data
- dosage

In-process controls



Basket containing material for the preparation

- Nature, expiry date, Integrity of material

Sterilisation, decontamination step

- Time, temperature,
- sterilizing agent expiry date

Isolator or Safety cabinet (SC) quality check

- pressure (Isolator)
- glove integrity (Isolator)
- temperature
- flow velocity (SC)

Preparation procedure / Gravimetric control

- volumes
- use of right products (batch numbers, expiry date, Identification)
- homogenization
- labelling



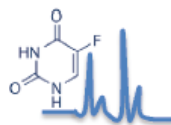
F. Lagarce. Pharm. Technol. Hosp.
Pharm. 2017; 2(1): 29–33

Controls on final product



Aspect

- label
- visible particles
- precipitates
- bubbles



Chemical controls

- concentration of active ingredients
- nature of excipients
- presence of undesired molecules

Preliminary controls



Material

- Integrity, expiry date
- preservation condition
- Stock



Prescription

- conformity with good practice
- consistency with protocol
- harmony with patient biological data
- dosage

In-process controls



Basket containing material for the preparation

- Nature, expiry date, Integrity of material

Sterilisation, decontamination step

- Time, temperature,
- sterilizing agent expiry date

Isolator or Safety cabinet (SC) quality check

- pressure (Isolator)
- glove Integrity (Isolator)
- temperature
- flow velocity (SC)

Preparation procedure

- volumes
- use of right products (batch numbers, expiry date, Identification)
- homogenization
- labelling

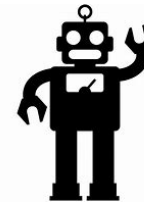


Controls on final product



Aspect

- label
- visible particles
- precipitates
- bubbles



- Contrôle vidéo
- Contrôle gravimétrique
- Etiquetage : manuel ou automatisé



Exactitude <5%

Choix et contraintes des locaux d'installation d'un automate

- **Hotte ou isolateur ?**

	Environnement interne du robot	Salle de production exigé
Robot en hotte	ISO 5 (Classe A)	ZAC ISO 7 (Classe C)
Robot en isolateur	ISO 5 (classe A)	ZAC ISO 8 (Classe D)

- **Local dédié ?**

	Local dédié à l'automatisation	Installation au sein d'une ZAC manuelle
Avantages	- Activité indépendante - Solution de secours en cas de panne de la ZAC manuelle - Traitement d'air différent de la zone manuelle	- Mutualisation du personnel - Une seule CTA - Flux de travail plus simple
Inconvénients	- Pas de mutualisation du personnel - Double flux entrée et sortie de matières premières et produits finis	- Pas de ZAC de secours en cas de maintenance ou panne - Flux de production non identifié - Pièce de volume très important

Intégration dans le flux de travail

Evaluation du flux de travail automatisable

- Type de préparation : poches, seringues, diffuseurs...
- Essai clinique
- Préparation pédiatrique
- Médicaments non automatisables (solvant spécifique, sensibilité à la température)
- Préparation individualisée ou dose standard

Productivité

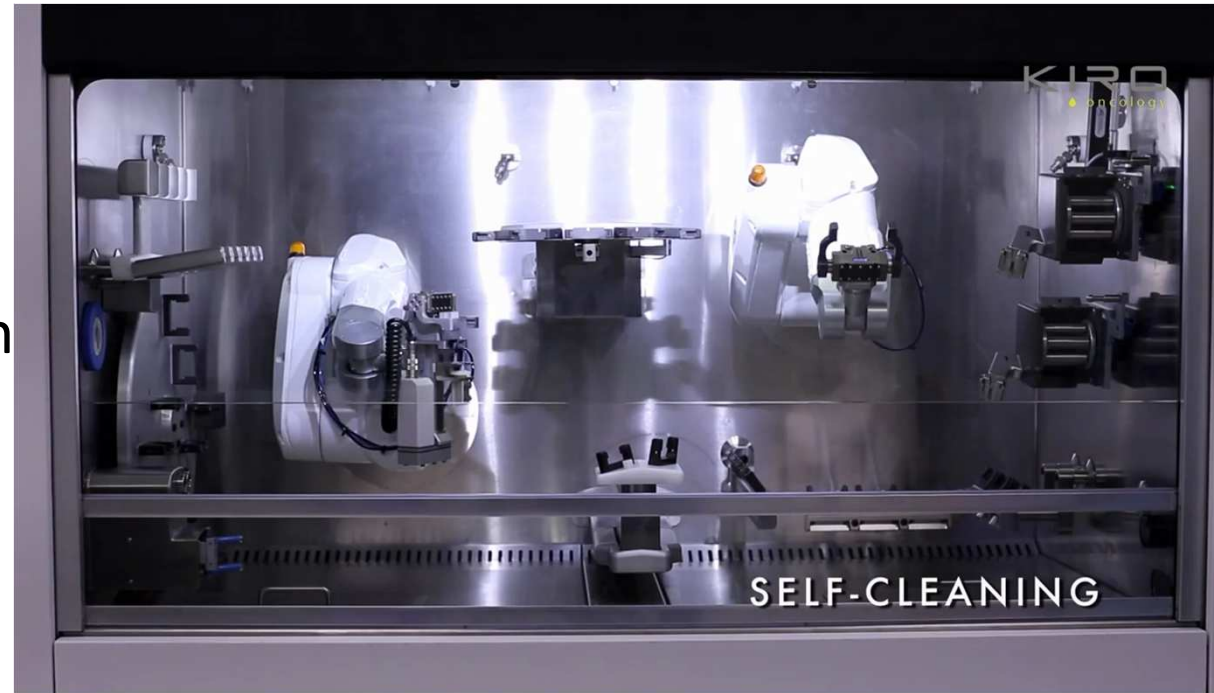
- Dépend du niveau d'autonomie : temps de chargement, déchargement,
- Temps de production d'une campagne type
- Capacités de chargement
- Différence entre productivité annoncée et productivité réelle : cf les utilisateurs (10-15 préparations/h)

Hygiène et bionettoyage

- Temps de nettoyage quotidien
- Processus d'auto-nettoyage automatique

Fiabilité et maintenance

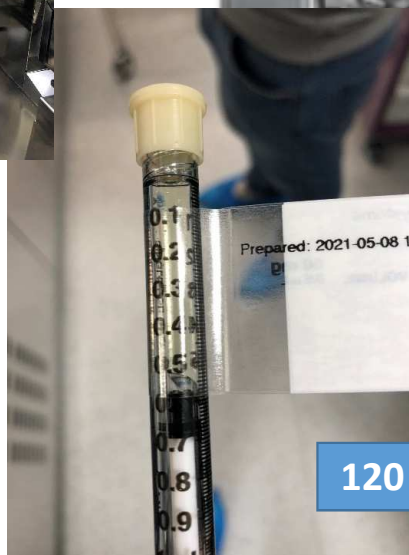
- Présence d'un technicien en France ?
- Temps de maintenance préventive (2j tous les 3 mois à 1 jour par mois pour les systèmes les plus complexes)
- Télémaintenance



Etat des lieux du marché

- Système avec 1 bras robotisé
- Système avec 2 bras robotisés
- Robot sans bras : grande diversité de taille et de spécificités

Robot RIVA® (ARxIUM)



Etiquetage automatique

120 flacons, 46 poches et 148 seringues

Robot RIVA® (ARxIUM)

	Robot RIVA®
Conception	• Hotte à flux d'air laminaire • <u>1 bras robotisé</u>
Capacité de production annoncée	• Non communiquée • <u>Capacité importante de chargement (120 flacons, 46 poches, 148 seringues)</u>
Types de préparations réalisables	• En série ou nominatives • Poches • Seringues
Spécialités prises en charge	• Solutions prêtes à l'emploi • Poudre à reconstituer
Fonctionnalités	• <u>Étiquetage automatique du produit fini</u> • Désinfection UV
Contrôles	• Contrôle des opérations manuelles par reconnaissance des médicaments et récipients finaux par lecture de codes-barres, data-matrix, vidéo • Contrôle gravimétrique • Identification unique des flacons et des poches par génération automatique d'une étiquette avec codes-barres



Robot Apoteca Chemo® (Loccioni)

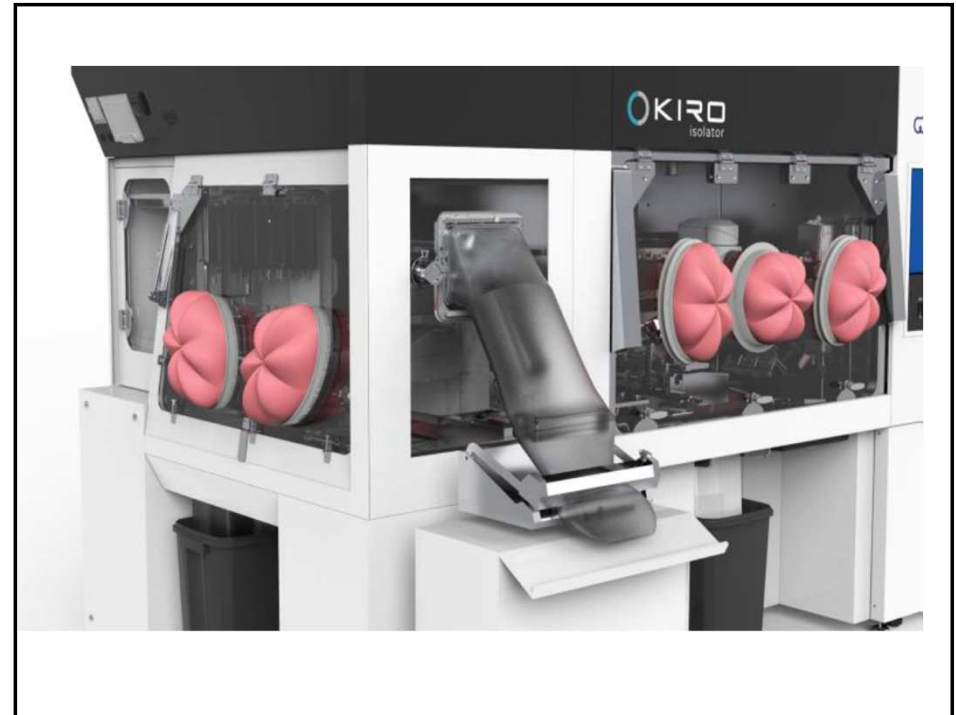
	Apoteca Chemo®
Conception	• Hotte à flux d'air laminaire • <u>1 bras robotisé</u>
Types de préparations réalisables	• Poches, seringues et diffuseurs • En série ou à l'unité
Spécialités prises en charge	• Solutions prêtes à l'emploi • Poudre à reconstituer • Chargement max de 9 poches et 27 flacons
Fonctionnalités	• Réalise des préparations durant le chargement/déchargement • Prend en charge des poches avec tubulures (consommable captif) • Elimine les déchets (flacons vides, aiguilles...) automatiquement dans des containers scellés • Etiquetage manuel
Contrôles	• Contrôle des opérations manuelles par reconnaissance des médicaments et récipients finaux par lecture de codes-barres, data-matrix • Contrôle gravimétrique • Identification unique des flacons et des poches par génération automatique d'une étiquette avec codes-barres



Robot Kiro Oncology® (Grifols)



12 flacons, 8/10 poches et 4 seringues



Robot Kiro Oncology® (Grifols)



	KIRO Oncology®
Conception	2 versions : hotte à flux d'air laminaire ou isolateur <u>2 bras robotisés</u>
Types de préparations réalisables	- Poches, seringues et diffuseurs - En série ou à l'unité
Spécialités prises en charge	- Solutions prêtes à l'emploi - Poudre à reconstituer
Fonctionnalités	<u>2 bras robotisés</u> : 1 pour la reconstitution + 1 pour le prélèvement du médicament et l'injection dans conditionnement final - Réalise des préparations durant le déchargement - Prend en charge des poches avec tubulures - Etiquetage manuel - Elimine les déchets (flacons vides, aiguilles...) automatiquement par un système en circuit fermé branché à des containers standards à déchets (type DPTE) - Système d'auto-nettoyage
Contrôles	- Contrôle des opérations à l'aide de détecteurs de présence, d'une lecture de codes-barres - Contrôle gravimétrique en cours de processus - Identification de médicaments par lecture code data-matrix ou lecture de l'étiquetage et comparaison avec la base de données de référence

ACS – Steriline Robotics

- Traçabilité par puce RFID
- Stérilisation au peroxyde d'hydrogène du contenu du rack
- Productivité annoncée de 35 préparations/h

○ Les différents modules :



CLU : Module de chargement, contrôle et étiquetage



TC : Chariots de transfert (chargés de racks)



ACU : Module de production robotisée des chimiothérapies

ISOLATEUR



Rxbot®



	Rxbot® ()
Conception	• Hotte à flux d'air laminaire • <u>Fonctionne avec des CSTD</u>
Types de préparations réalisables	• En série ou nominatives • Poches et diffuseurs
Spécialités prises en charge	• Solutions prêtes à l'emploi
Fonctionnalités	• Sortie de la préparation dans un bac avec son étiquette • Elimine les déchets automatiquement
Contrôles	• Traçabilité par puce RFID • Identification datamatrix et caméra • Contrôles par gravimétrie de chaque poche • Enregistrement de toutes les étapes de production

Rxbot[®]



Pharmoduct® (Dedalus)

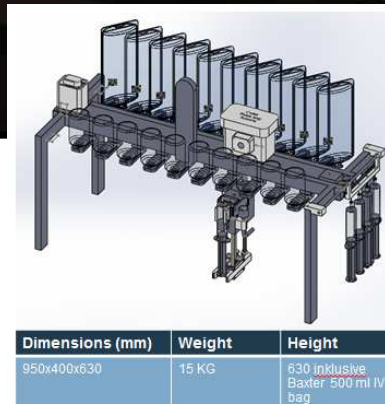
	Pharmoduct® (Dedalus)
Conception	• Hotte à flux d'air laminaire • Système breveté de prélèvement
Types de préparations réalisables	• En série ou nominatives • Poches et diffuseurs
Spécialités prises en charge	• Solutions prêtes à l'emploi • Poudre à reconstituer
Fonctionnalités	• La phase de production est scindée en deux : le remplissage de la poche mère et la distribution dans les contenants finaux. • Elimine les déchets automatiquement
Contrôles	• Traçabilité par puce RFID • Identification vidéo des médicaments • Identification datamatrix des solvants • Contrôles par gravimétrie • Enregistrement de toutes les étapes de production



**1 poche mère
Plusieurs poches filles**

SmartCompounder®

	SmartCompounder chemo® (Smartcompounder)
Conception	• Hotte à flux d'air laminaire • Ou isolateur (peroxyde d'hydrogène) • Peut fonctionner avec des CSTD (chemfort® Simplivia)
Types de préparations réalisables	• En série ou nominatives • Poches et diffuseurs
Spécialités prises en charge	• Solutions prêtes à l'emploi
Fonctionnalités	• Système compact qui s'intègre dans un équipement existant • Jusqu'à 4 médicaments différents par cycle • Accepte les poches avec tubulure
Contrôles	• Traçabilité par puce RFID • Identification datamatrix et caméra • Contrôles par gravimétrie de chaque poche • Enregistrement de toutes les étapes de production



- 10 IV bags (pumps)
- 10 Vials
- 10 Weighing units
- 2 Cameras
- 4 Syringes

Dimensions (mm)	Weight	Height
950x400x630	15 KG	630 inclusive Baxter 500 ml IV bag

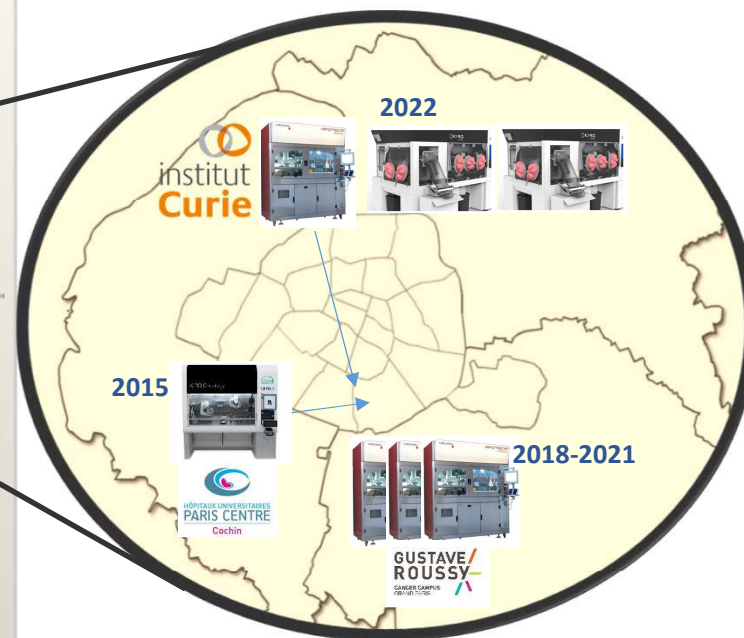
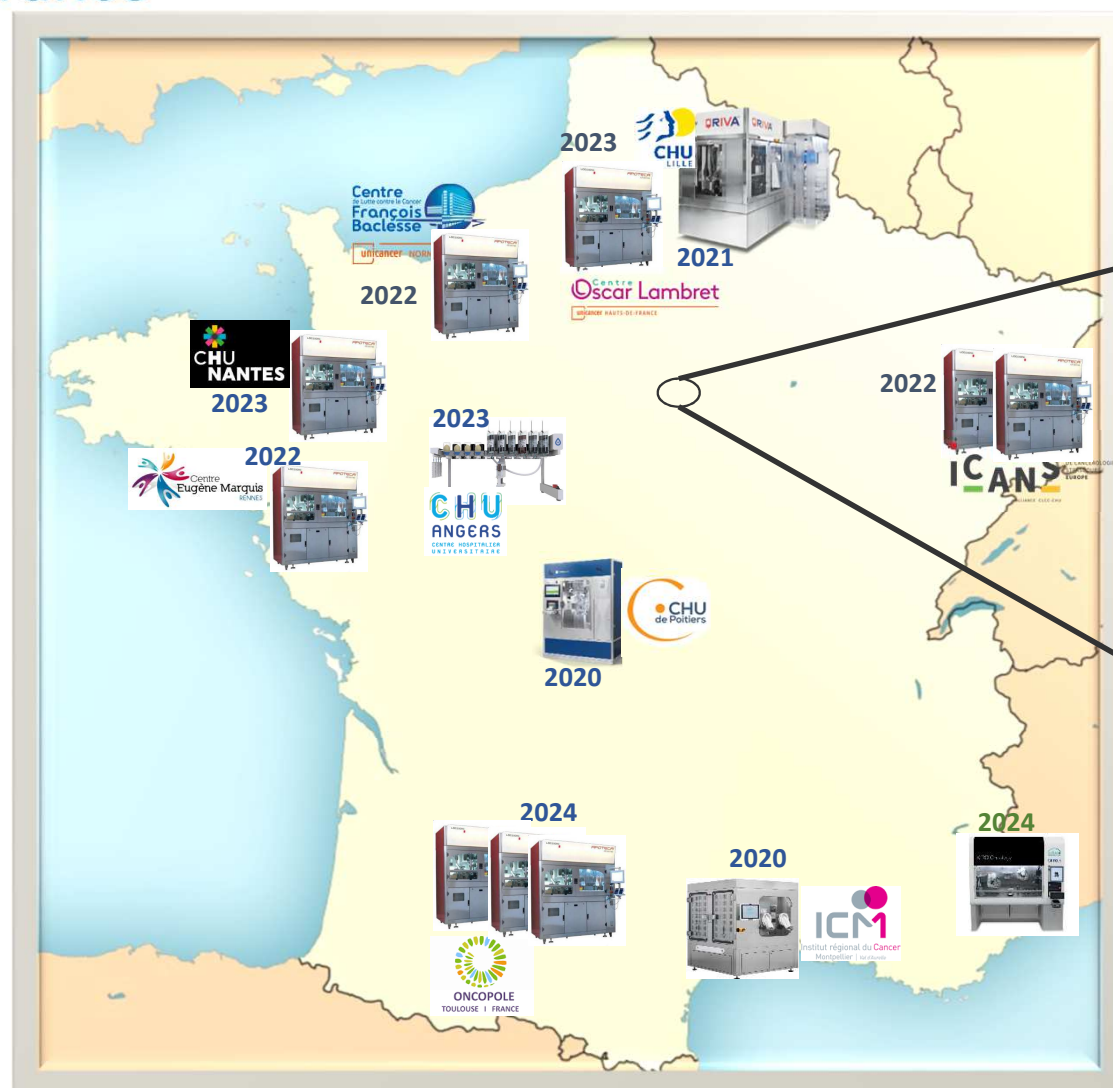


Mundus HD® Equashield



	Mundus HD®(Equashield)
Conception	• Hotte à flux d'air laminaire • Ou isolateur (peroxyde d'hydrogène) • Captif des CSTD Equashield
Types de préparations réalisables	• En série ou nominatives • Poches et diffuseurs
Spécialités prises en charge	• Solutions prêtes à l'emploi
Fonctionnalités	• Système compact qui s'intègre dans un équipement existant • 1 médicament par cycle
Contrôles	• Traçabilité par puce RFID • Identification datamatrix et caméra • Contrôle volumétrique

En France



Installé, qualifié

Non qualifié, en cours

Expérience Hôtel-Dieu/Cochin : Kiro oncology®

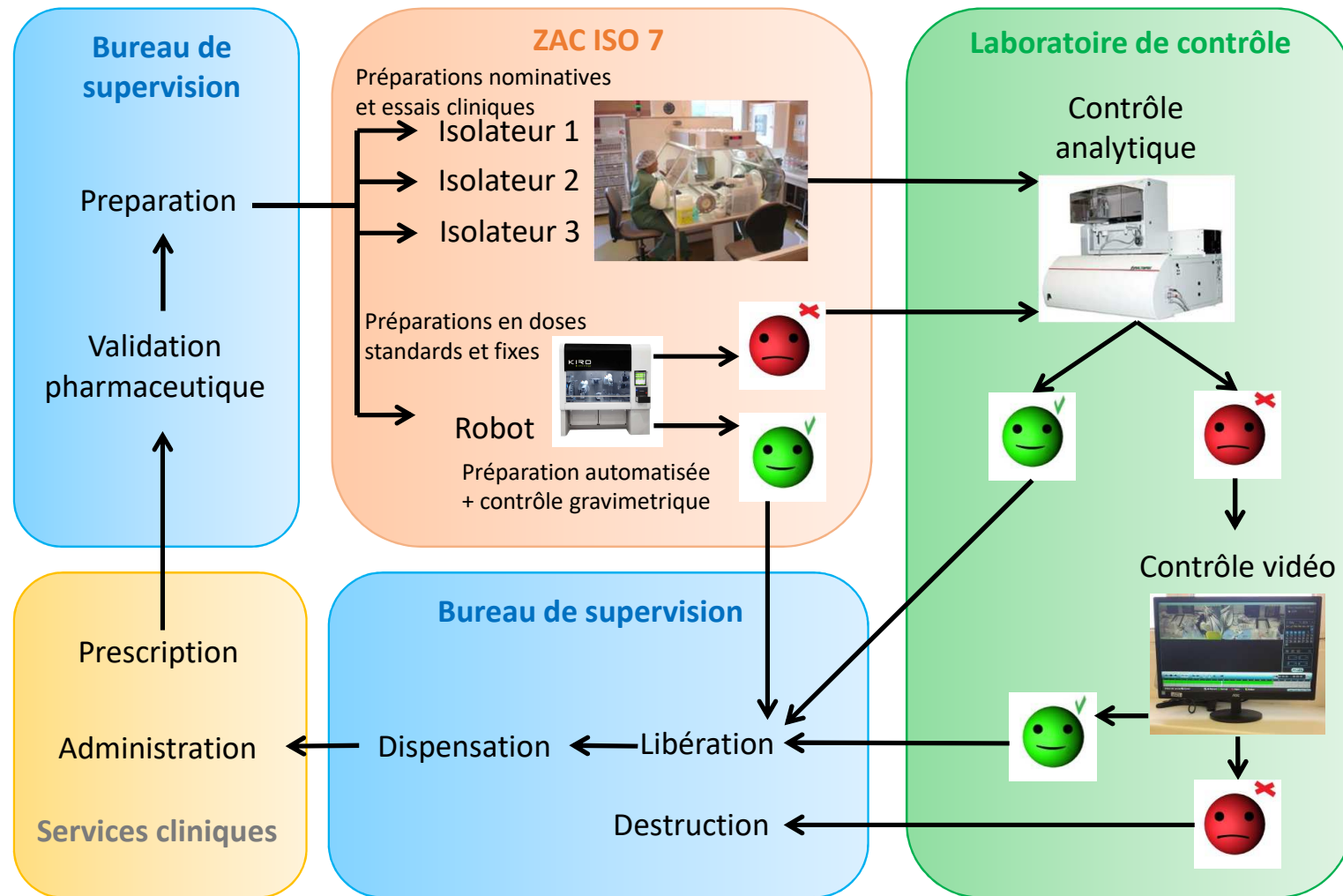
- Augmentation de la production sans augmentation des effectifs (prise en charge de l'HAD de l'AP-HP)
- Contraintes architecturales +++
- Partenariat pour innovation



Exemple de l'installation du 1^{er} robot KIRO Oncology® en France (Hôtel-dieu)



Organisation de la production



Liste des anticancéreux éligibles au 01/11/24

DCI	
Atezolizumab ★	Gemcitabine ★
Bevacizumab ★	Ifosfamide
Carboplatine ★	Irinotecan ★
Carfilzomib	Méthotrexate
Cisplatine	Nivolumab ★
Cyclophosphamide	Obinutuzumab ★
Cytarabine	Oxaliplatine ★
Dacarbazine	Paclitaxel ★
Daratumumab	Pembrolizumab ★
Docetaxel ★	Pemetrexed ★
Doxorubicine	Rituximab ★
Etoposide phosphate ★	Trastuzumab

★ Médicaments préparés en Doses standards ou fixes

Formation des personnels

- Durée : 1 semaine
- J1 : formation théorique et observation
- J2 : réalisation de 2 à 3 cycles avec le formateur
- J3, J4 : utilisation en autonomie sur la journée entière avec le formateur disponible en cas de besoin
- J5 : évaluation finale
- A distance : TRA



Utilisation actuelle

- 3 à 4 fois par semaine par 1 opérateur indépendant
- Productivité moyenne de 60 préparations
- Quasi exclusivement de doses standards
- Futur : utilisation quotidienne, suppression des tubulures pour diminuer le temps de chargement, DS + préparations nominatives

SD performed (bag)	Mean time (min)
1 Irinotecan AD	2,0
1 Nivolumab 240 mg	2,5
1 Bevacizumab AD	2,8
1 Carboplatin AD	3,2
1 Oxaliplatin AD	3,3
1 Gemcitabine AD	3,5
1 Etopophos AD	3,6
1 Nivolumab 480 mg	4,6
1 Rituximab 500 mg	4,7
1 Daratumumab 1200 mg	7,1
1 Rituximab 1000 mg	8,3

Conclusion

- L'intégration d'un robot nécessite de repenser son organisation
- Le succès repose sur une technologie robuste et une informatique performante
- La robotisation permet aux préparateurs de diversifier leurs activités et d'être davantage acteurs dans l'organisation
- La robotisation est une des réponses à l'augmentation du nombre de préparations dans un contexte de réduction du personnel
- Objectif majeur de sécurisation des préparations tout en maîtrisant le risque de contamination

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



Adobe Stock | #52428928