

Economic evaluation of a closed-system drug transfer device for the preparation of IV ganciclovir within care units

Morgane Barny, Matthieu Le Blond

▶ **To cite this version:**

Morgane Barny, Matthieu Le Blond. Economic evaluation of a closed-system drug transfer device for the preparation of IV ganciclovir within care units. Pharmaceutical sciences. 2015. dumas-01205347

HAL Id: dumas-01205347

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01205347

Submitted on 25 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier
GRENOBLE
PHARMACIE

SICD1
Bibliothèques
de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE-PRATIQUE ET RECHERCHE:
Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de thèse

EVALUATION ECONOMIQUE DE L'UTILISATION D'UN DISPOSITIF DE TRANSFERT EN SYSTEME CLOS LORS DE LA RECONSTITUTION ET DE LA PREPARATION DU GANCICLOVIR INJECTABLE AU SEIN DES UNITES DE SOINS

Soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE
Le vendredi 19 juin 2015

Par : **Mlle BARNY Morgane**
Née le : 13 novembre 1985, à Paris (75)

Mr LE BLOND Matthieu
Né le : 16 septembre 1987, à St Martin d'Hères (38)

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président :	Monsieur le Professeur **Benoit Allenet**
Directeur de thèse :	Monsieur le Docteur **Maxime Detavernier**
Membres :	Monsieur le Docteur **Matthieu Roustit**
	Monsieur le Docteur **Nicolas Simon**
	Madame **Catherine Richeter**

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70
Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lanto.Faure@uif-grenoble.fr

Université Joseph Fourier GRENOBLE PHARMACIE

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCH	Pierrick	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

UFR de Pharmacie de Grenoble

Université Joseph Fourier GRENOBLE PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70
Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT-MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

UFR de Pharmacie de Grenoble

Université Joseph Fourier GRENOBLE PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70
Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

** **D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT)»**

D2 : Département «Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département «Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche Institut
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse
IPB :
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maitres de Conférences des Universités
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeurs des Universités
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER

REMERCIEMENTS

A **Benoit Allenet** pour avoir accepté de présider le jury de notre thèse et de juger notre travail.

A **Maxime Detavernier**, pour avoir été à l'initiative de ce projet, et nous avoir soutenu tout au long de ce travail. Nous te remercions pour tes conseils, ton écoute et ta patience tout au long de la rédaction et la réalisation de ce travail. Ta disponibilité et tes relectures nous ont été précieuses. Nous te remercions enfin d'avoir accepté de diriger cette thèse.

A **Matthieu Roustit**, pour avoir fourni un travail très important dans la conception, la réalisation et la rédaction de cette thèse. Ta disponibilité et tes relectures nous ont également été très précieuses. Nous te remercions de ta présence dans notre jury.

A **Nicolas Simon,** pour avoir accepté de commenter notre travail et d'apporter votre expertise sur le sujet de notre travail.

A **Catherine Richeter**, pour avoir accepté de participer à notre jury de thèse et d'apporter, par cette occasion, votre vision du point de vue infirmier.

A l'équipe de **Becton Dickinson** qui nous a permis de réaliser ce beau projet.

Aux différents **services du CHU de Grenoble**, qui nous ont accueillis dans les meilleures conditions pour la réalisation de cette étude.

A **nos parents**, merci de nous accorder votre confiance et votre soutien depuis toujours. Merci d'avoir su nous guider et nous encourager tout au long de notre vie et de nos études.

A nos amis, pour tous les moments inoubliables que nous avons partagés jusqu'ici.

Remerciements de Morgane

Je tiens à remercier ici toutes les personnes qui m'ont permis d'accomplir ce travail.

A Matthieu L, mon binôme de compet'. J'ai beaucoup aimé travailler avec toi. Merci pour ta disponibilité, ta patience et tes nombreuses corrections. Ton niveau en anglais bien meilleur que le mien m'a été d'une grande aide!

A Maxime, merci de m'avoir poussé à me surpasser c'est ce qui m'a permis d'aller au bout de ce projet et par la même occasion de MASTERiser la thèse. Je ne pensais pas en être capable.

A Matthieu R., je te remercie pour ton aide très précieuse durant ces derniers mois et ta très grande disponibilité.

A Nicolas, le maître d'Access. Merci d'avoir eu la patience de m'expliquer comment créer une base de données dans Access. J'ai enfin compris et ce n'était pas gagné.

A Yvan pour m'avoir aidé pour mes manips au labo.

A prudence, Bruno et Virginie pour m'avoir fait de la place dans vos bureaux ces derniers mois.

Merci à toutes les infirmières des services ayant participé à cette étude de m'avoir attendu pour préparer le Cymevan®. Il y a eu quelques matins un peu plus compliqués que d'autres.

A tous les pharmaciens et préparateurs de Chambéry, Saint-Egrève et Grenoble avec qui j'ai eu l'occasion de travailler pendant ces 4 ans.

A tous les internes rencontrés au cours de ces 4 années : Mélanie, Mélanie et Sylvain, Pierre-Alex, Caro la Chitt', Anne-Laure, Constance, Bastien, Romain, Flore-Anne, Amandine,

Hélène la Pluch', Matthieu alias Dj Galette, Vincent, Camille, Sabine, Thomas et Gwendal, Antoine, Marie, Anne-Laure…

A Eloise et Sophie pour nos soirées Master très « studieuses »

A La team de Moidieu et ses supers goûters : Delphine, Fabienne, Caro, Maxime et Virginie. Merci pour tous ces bons moments passés avec vous.

A mes co-internes de choc, Bastien et Thibaut alias GI, Camille, Mathéo, Myriam, Sara et Céline. J'ai passé des supers semestres avec vous.

A Cécile la plus interne des externes !

A Caro, Claire et Sébastien, on va bientôt pouvoir refaire nos soirées au O 'Brother et au VM !

Aux belles rencontres de l'internat qui ont rendu ces années mémorables : Prue Prue, Marion LePoney, Adrien, Gautier, Bruno le roi de la Brevolade®, La Zec, Charles dit Carlito, Myriam, Sara ou Dark Planes, Yvan, Carine, Marion PayPay et Chloé. Je garde précieusement les preuves de nos nombreuses soirées plus folles les unes que les autres. Merci pour votre amitié, votre écoute et vos précieux conseils.

A mes supers colocs, Beri et Martin alias Top Chef et Mister Cocktails. J'ai adoré l'année passée avec vous à la coloc !

A Ben, Anna, Marc et Victor. Merci pour tous ces bons moments passés et à venir avec vous. Grâce à vous je suis devenue une rideuse!

A mes amis de la Classe Caennaise, Tiphaine ou Tif-Touf, Martine, Fanaï, Fanny, Totti, Bastien, Flo, Abi, Mika…. Pour toutes ces soirées aux 4 coins de la France qui m'ont donné envie de prolonger ma vie étudiante !

A Tiphaine pour ton amitié sans faille depuis toutes ces années. Que le temps passe vite, nos soirées avec la Classe Caennaise me semblent bien loin … Je te souhaite plein de bonheur avec ta petite famille.

A Antoine, merci d'avoir cru en moi et d'avoir su me rassurer dans mes périodes de doutes. Ça a beaucoup contribué à ce que je suis devenue aujourd'hui.

A Didier, Sophie, Mathéo, mes grands-parents, ma mère et Alain. Merci pour votre confiance, votre amour et votre soutien à toute épreuve. Je n'en serais pas là aujourd'hui sans vous.

A mes sœurs Clothilde et Noémie et ma sœur de cœur Delphine, vous êtes mes piliers. Même aux 4 coins du monde on reste connectées. Maintenant que je vais avoir un peu plus de temps on va pouvoir reprendre nos traditionnels staffs potins du dimanche.

Enfin un merci un peu spécial aux Schoko-bons qui ont permis de diminuer mon niveau de stress particulièrement ces dernières semaines.

TABLE DES MATIERES

Table des tableaux, schémas et annexes **9**

Liste des abréviations **10**

Introduction générale **12**

Economic evaluation of a closed-system drug transfer device for the preparation of IV ganciclovir within care units **19**

1. INTRODUCTION **21**

2. METHODS **22**

2.1. Preliminary studies 22

2.1.1. Microbiological Study 22

2.1.2. Stability Study 25

2.2. Observational Study 26

2.2.1. Setting and population 26

2.2.2. Study design 26

2.2.3. Ganciclovir preparation procedure 28

2.2.4. Microbiological analyze 28

2.2.5. Users satisfaction 28

2.3. Cost saving model 29

2.4. Statistical analysis 29

3. RESULTS **30**

3.1. Preliminary studies 30

3.1.1. Microbiological study 30

3.1.2. Drug concentration stability 31

3.2. Observational study 32

3.2.1. Cost of the CSTD 32

3.2.2. Post hoc analysis excluding one unit 33

3.2.3. Microbiological study 35

3.2.4. User satisfaction 36

3.3. Cost saving model 36

4. DISCUSSION **38**

Discussion et perspectives **42**

Conclusion générale **47**

Références **50**

Annexes **56**

Table des tableaux, schémas et annexes

Figure 1: *Bacterial study protocol* …… 23

Figure 2: *Bacterial culture process* …… 24

Figure 3: *Study design* …… 27

Figure 4: *Comparison between handling contamination during bacterial test and contamination of the solution tested* …… 31

Table 1: *Statistical analysis of stability study data* …… 32

Table 2: *Cost of preparation of ganciclovir in all units* …… 33

Table 3: *Cost without transplant unit* …… 34

Figure 5: *Cost comparison of preparation of ganciclovir: blue line: control group; green line: CSTD group* …… 35

Figure 6: *Analysis of simulation results* …… 37

Annexe 1: *NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014* …… 57

Annexe 2: *Présentation du projet au personnel infirmier pour l'enquête préliminaire* …… 58

Annexe 3: *Questionnaire pour l'enquête préliminaire auprès du personnel infirmier de l'unité de réanimation médicale* …… 59

Annexe 4: *Questionnaire pour l'enquête préliminaire auprès du personnel infirmier de l'unité de réanimation pédiatrique* …… 60

Annexe 5: *Questionnaire pour l'enquête préliminaire auprès du personnel infirmier de l'unité d'oncologie pédiatrique* …… 61

Annexe 6: *Questionnaire pour l'enquête préliminaire auprès du personnel infirmier de l'unité d'oncologie et hématologie* …… 62

Annexe 7: *Tableau de résultats de l'étude préliminaire bactériologique* …… 63

Annexe 8: *Tableau de résultats de l'étude préliminaire de stabilité* …… 65

Annexe 9: *Tableau de résultats de l'étude observationnelle de bactériologie* …… 66

Annexe 10: *Fiches de recueil d'observations* …… 67

Annexe 11: *Tableau de résultats de la simulation des coûts avec l'utilisation de poches standardises* …… 78

Annexe 12: *Questionnaire sur l'évaluation de l'utilisation du dispositif de transfert en système clos BD PhaSeal™* …… 79

Annexe 13 : *Protocole de préparation d'une poche mère de Cymevan® avec le dispositif de transfert en système clos BD PhaSeal™* …… 81

Liste des abréviations

ASHP	American Society of Hospital Pharmacists
ASSTSAS	Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales
BSC	Biological Safety Cabinet
CMV	Cytomegalovirus
CSTD	Closed-system drug transfer device
DTSC	Dispositif de transfert en système clos
EPI	Equipement de prévention individuelle
HFL	Hotte à flux laminaire
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
PDR	Physician's Desk Reference
PM	Poche mère
PPE	Personal protective equipment
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SS	Stock solution

Introduction générale

Au cours du dernier siècle, le développement de nouveaux médicaments, notamment les anti-cancéreux, a contribué au progrès médical qui a permis d'améliorer la santé de la population. Cependant, les principes actifs contenus dans les médicaments sont susceptibles d'être à l'origine d'effets secondaires chez les patients et le personnel de santé les manipulant. Le danger potentiel de ces médicaments a été observé dans les années 1970. Des patients traités pour des cancers ont développé des tumeurs malignes secondaires attribuées à leurs traitements (1). Les premières preuves de l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques datent de 1979 avec la découverte des substances mutagènes dans les urines du personnel manipulant ces agents (2).

Le terme « *hazardous drugs* » a été introduit en 1990 par *l'American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) puis par l'*Occupational Safety & Health Administration* (OSHA). Il inclut les anticancéreux, les antiviraux, les hormones, quelques thérapies géniques et autres molécules. La définition a été revue par le *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) en 2004 (3), qui considère un médicament comme dangereux si des études faites sur les hommes ou les animaux révèlent qu'il présente une ou plusieurs des six caractéristiques suivantes :

- Cancérogène
- Tératogène
- Génotoxique
- Toxique pour la reproduction
- Toxicité pour un organe à faible dose
- Nouveaux médicaments dont la structure et le profil de toxicité sont proches des médicaments existants considérés comme dangereux selon les critères cités ci-dessus

La manipulation des médicaments dangereux, lors de l'administration et plus particulièrement lors de leur préparation (reconstitution, dilution, mise en seringue, etc), peut constituer une source importante de contamination de l'environnement. En effet, de nombreux procédés de préparation et d'administration peuvent être à l'origine de fuite accidentelle ou de vaporisation de principes actifs (4,5). Des preuves de cette contamination extérieure ont été rapportées par la mise en évidence de contaminants sur les surfaces de travail, dans les enceintes de préparation, dans les locaux de préparation ou d'administration (4–19).

En l'absence de mesures pour contenir ces sources, cette contamination de l'environnement constitue un risque d'exposition pour le personnel de santé ainsi que les patients et leur entourage (1,20–26). En effet, des médicaments cytotoxiques sont fréquemment retrouvés dans les urines du personnel de santé (pharmaciens, préparateurs, infirmiers) qui les prépare ou qui travaille à proximité des zones de manipulation (2,7,27–31).. De nombreuses études, dont l'alerte publiée par le NIOSH en 2004 (3), ont montré l'impact de l'exposition professionnelle aux molécules dangereuses sur le système reproducteur et le développement du fœtus. Il y a un taux significativement plus élevé d'avortements spontanés, de décès à la naissance, de petits poids de naissance ou encore de malformations congénitales par rapport aux taux retrouvés dans la population générale (32).

En 2009, le NIOSH a publié un avis sur les équipements de protection à utiliser lors de la préparation et l'administration de médicaments dangereux, afin de limiter le risque d'exposition professionnelle (33,34) . Malgré le respect de ces recommandations, des études ont montré des contaminations de cyclophosphamide, d'ifosfamide et de méthotrexate, entre autres à l'intérieur et à l'extérieur des hottes à flux laminaires (11,19,30). Ainsi, une contamination de 76% des HFL dans 6 hôpitaux nord-américains a été relevée malgré le

respect des recommandations en vigueur. De plus, il a été observé qu'il n'y avait pas de corrélation entre le taux de contamination et l'expérience des manipulateurs (4,35).

Lors de la préparation des médicaments injectables, outre le risque de contamination chimique de l'environnement et du personnel les manipulant, il y a également un risque de contamination microbiologique (36–38). Afin de protéger les professionnels de santé au risque d'exposition et de conserver la stérilité et l'intégrité de la préparation, le NIOSH recommande l'utilisation d'un dispositif de transfert en système clos (DTSC) pour préparer les médicaments dangereux (3).

Selon le NIOSH et l'ISOPP, un dispositif de transfert en système clos se définit comme un dispositif qui empêche mécaniquement le passage de contaminants extérieurs dans le système ainsi que toute fuite de substances dangereuses, sous forme liquide ou vapeur, vers l'extérieur (3,39). Ce dispositif permet ainsi une diminution des contaminations de surfaces et une diminution voire une disparition de l'exposition professionnelle (5,15,16,18,35,39–47). Cependant, l'utilisation des DTSC ne doit pas être substituée à la manipulation sous hotte ou isolateur, à l'utilisation d'EPP et aux bonnes pratiques de préparation (21,25,33,48–50).

Différents DTSC sont présents sur le marché ; leurs comparaisons dans différentes études ont montré que le dispositif BD PhaSeal™ est le seul système répondant à la définition d'un DTSC selon le NIOSH et qui garantit une protection biologique et chimique totale (44,51–54). Néanmoins, peu de données issues d'études réalisées dans les unités de soins sont actuellement disponibles.

Au CHU de Grenoble, certains des médicaments figurant sur la liste des médicaments dangereux publiée par le NIOSH en 2010 et révisée en 2012 et 2014 (Annexe 1), dont le

ganciclovir (Cymevan®), sont directement préparés par les infirmières dans les unités de soins. La majorité des services ne disposant pas de hotte, les médicaments sont donc préparés sur la paillasse. La mise en place, dans les unités de soins de notre établissement d'un DTSC, pourrait limiter l'exposition à ces molécules dangereuses.

En France, l'hôpital public occupe une place centrale dans l'offre de soins. Au fil du temps, ses missions se sont étendues, alors même que son fonctionnement est soumis à des contraintes, économiques et réglementaires, de plus en plus fortes. Dans la conjoncture économique actuelle, il est intéressant pour les hôpitaux publics de trouver des solutions permettant la diminution des dépenses médicamenteuses, très élevées, sans altérer la qualité des soins aux patients.

Il existe de nombreux médicaments injectables ayant un prix élevé. C'est le cas des biothérapies comme le rituximab (Mabthera®) ou l'infliximab (Remicade®) dont les prix sont respectivement 1346 euros et 443 euros. Il y a également des anti-infectieux dont le prix du flacon unitaire oscille entre 47 euros et 127 euros comme le foscavir (Foscarnet®), la teicoplanine (Targocid®) ou la daptomycine (Cubicin®). Un nombre important de ces médicaments injectables coûteux possède une grande variabilité de dosage du fait d'une posologie adaptée aux différentes phases de traitement, au poids, à la fonction rénale du patient, etc. Dans de nombreux cas, les flacons de principe actif reconstitués ne sont pas utilisés dans leur intégralité et génèrent des reliquats. Pour respecter les données de stabilité des produits, ces reliquats ne doivent généralement pas être utilisés au-delà de 24 heures même si, pour certaines spécialités, il existe de données issues de la littérature scientifique montrant un allongement de la durée de conservation possible (ces données sont, pour la

plupart, regroupées et disponibles sur le site internet Stabilis). Ceci engendre un nombre important de déchets représentant des pertes économiques considérables pour l'hôpital.

Depuis plusieurs années, la centralisation de la préparation s'est développée, permettant ainsi de réaliser des économies sur les principes actifs par une meilleure gestion des reliquats. Cependant, elle requiert un équipement adéquat, du personnel qualifié, de profonds changements dans l'organisation et un transfert de travail, ce qui entraîne des dépenses supplémentaires.

Une alternative à la préparation centralisée est l'utilisation au sein des services d'un dispositif de transfert en système clos. En effet, à l'instar de plusieurs études économiques réalisées avec des cytotoxiques (55,56) , l'utilisation d'un DTSC pour la préparation d'autres médicaments injectables permettrait de prolonger la conservation du produit et ainsi de réaliser d'importantes économies en diminuant le gaspillage en médicament. Lors d'une brève enquête réalisée auprès de plusieurs infirmiers dans 4 unités de soins différentes (Annexe 2-6), le ganciclovir (Cymevan®) est largement ressorti comme étant un médicament générant beaucoup de reliquats. Ce médicament nous paraît effectivement être un bon candidat à ce type d'étude car il répond à certains critères :

- Préparation par les IDE dans les unités de soins
- Médicament mutagène et potentiellement tératogène
- Posologie et durée de traitement variables générant des reliquats
- Prix du flacon élevé (36 euros TTC)
- Consommation importante dans notre établissement

L’objectif de notre travail est donc de réaliser une évaluation économique de l’utilisation du dispositif BD PhaSeal™ pour la reconstitution et la préparation du Cymevan® par les IDE dans les unités de soins. Ce travail se déroule en deux temps :

- Une étude préliminaire pour évaluer la stabilité microbiologique et physico-chimique du ganciclovir pendant 7 jours lorsqu’il est préparé avec le dispositif
- Une étude économique non interventionnelle en situation (dans 8 unités de soin du CHU de Grenoble).

Economic evaluation of a closed-system drug transfer device for the preparation of IV ganciclovir within care units

Economic evaluation of a closed-system drug transfer device for the preparation of IV ganciclovir within care units

M. Barny, M. Le Blond*, Y. Caspar, F. Stanke, M. Roustit, M. Detavernier
(*M. Barny and M. Le Blond equally contributed to this work)

ABSTRACT

Purpose: The main objective of this study is to assess the economic impact of the use of the closed-system drug transfer device (CSTD) BD PhaSeal™ during reconstitution and preparation of IV ganciclovir by nurses within wards.

Methods: Two preliminary studies were conducted to assess the sterility and the concentration of ganciclovir solution after reconstitution with the device. Then, an observational study was carried out in 8 care units of a University Hospital with high annual consumption of IV ganciclovir. Observation periods were planned before and after the device was implemented in half of the units that were randomly chosen.

Results: The conservation of the reconstituted and diluted medication can be extended to at least 5 days with the use of the device. The observational study shows that there is no significant difference in terms of overall cost between the conventional method and the CSTD for the preparation of IV ganciclovir. Costs generated by the use of the CSTD are amortized by injectable drug's waste reduction.

Conclusion: The use of the CSTD for the preparation of ganciclovir sodium does not increase expenses and brings safety for healthcare workers. This economic study brings several perspectives in order to generate significant savings by using the device.

1. INTRODUCTION

Ganciclovir (CYMEVAN®) is a synthetic guanine derivative active against cytomegalovirus (CMV). Intravenous ganciclovir is used to treat and prevent infections caused by CMV in immunocompromised patients. It is also indicated for the prophylaxis in transplant recipients at risk for CMV disease. Accordingly, ganciclovir is widely used in our institution: 2314 vials were used by all wards between October 2013 and October 2014.

However, handling this drug raises several issues: first of all, its mutagenic and potentially teratogenic properties (57,58) make occupational exposure during reconstitution a major concern. Furthermore, there is a large variability of ganciclovir dosage prescribed by the physician, due to a suitable dosage in the different phases of treatment, and also due to the weight and renal function of the patient. Moreover, the average duration of ganciclovir treatment can vary from few days to several weeks. For these reasons, this drug generates many remainders. Finally, ganciclovir sodium represents significant costs for the institution.

The direct preparation of ganciclovir in the ward generates significant drug waste. Indeed, vials are rarely used entirely and aliquots should be stored at room temperature and discarded after 12 hours, or after 24 hours between 2 °C and 8 °C for a diluted solution, because of the risk of microbiological contamination. However, several studies have shown that ganciclovir is physicochemically stable for more than 5 days after reconstitution (59–62). As for cytotoxic drugs, centralized preparation of ganciclovir could be an interesting solution to this problem, but it involves deep organization changes especially through a workload transfer from nurses to pharmacists.

An alternative to centralized preparation is the use of closed system drug transfer devices (CSTD) in the wards. Such medical devices do not only protect healthcare workers who handle the drug (15,41,43,47), but may also extend microbiological integrity of the drug

after reconstitution (54,63). CSTDs have also been shown to have a positive impact on the cost of cytotoxic drugs by reducing drug waste (55,56).

The main objective of this study is to assess the economic impact of the use of a CSTD (BD PhaSeal™) during reconstitution and preparation of IV ganciclovir by nurses in wards. We also evaluate the microbiological integrity and the stability of the solution over time as secondary objectives.

2. METHODS

2.1. Preliminary studies

Prior to evaluating the device in real-life situation, we aimed at assessing its ability to preserve microbiological integrity of the drug solution, and make sure that the concentration of the drug remains stable over time. Thereby, two preliminary studies were conducted to test sterility and concentration after reconstitution with the CSTD.

Both protocols were designed according to protocol that will be used in the observational study, in order to be as close as possible to real conditions (materials and devices using, number of handlings, location of handling…).

2.1.1. Microbiological Study

In order to evaluate de device in unfavorable conditions, Tryptic Soy Broth (TSB), a liquid bacterial growth medium commonly used in qualitative procedures for sterility assay, was used instead of ganciclovir. TSB is a nutritious medium that will supports the growth of a wide variety of microorganisms, including common aerobic and facultatively anaerobic bacteria that could potentially contaminate the product while handling. A total of 160 sterile TSB vials were used to prepare 160 IV bags. Repeated sampling procedures were performed

on a daily basis to mimic the use of the device in routine conditions. The sterility of TSB in each IV bags was tested at day 0 (D0), day 3 (D3) and day 7 (D7), i.e. a total of 480 syringes were tested.

At day 3, if all 320 samples (D0+D3) do not display any growth, there is 95% Confidence with 99,1% Reliability that the product remains is sterile. At day 7, if all 480 samples do not display any growth, there is 99% Confidence with 99,1% Reliability that the product remains is sterile.

Every transfer and withdrawal of TSB solution was performed with the CSTD using the following procedure: from 50 mL TSB vials and empty and sterile IV bags, 160 IV bags of stock solution of 25 mL of TSB were prepared. Samples are withdrawn D0, D2, D3, D4 and D7. Samples D0, D3 and D7 were sent to the bacteriological laboratory for analysis while withdrawals D2 and D4 are discarded (their purpose was only to multiply the number of IV bags handlings)

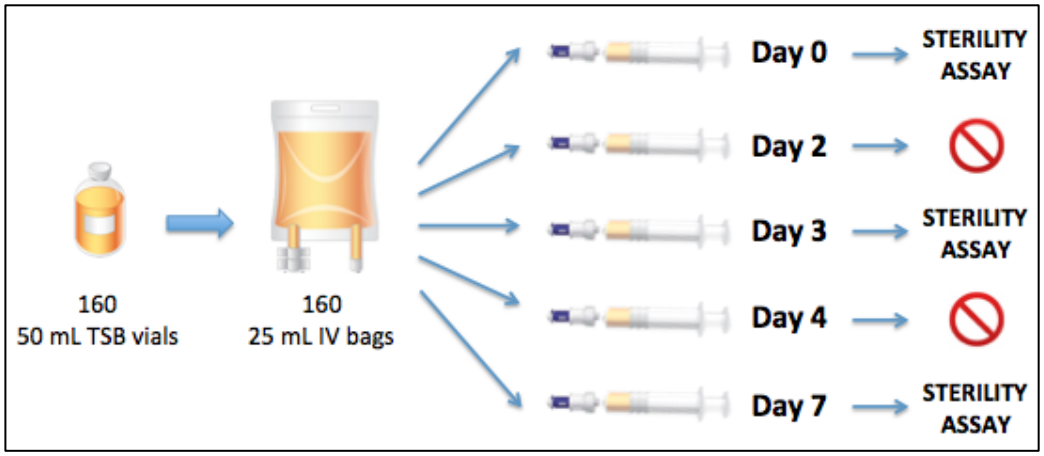


Figure 1: *Bacterial study protocol*

Each samples included in the sterility assay (D0, D3 and D7) were processed as follows. We used a class 2 biosafety cabinet and gloves for all manipulations to limit bacterial contamination that may occur when sub-culturing the samples during the sterility assay. The day of sampling, 4 ml of collected TSB were placed in sterile tubes and one drop was directly sub-cultured on chocolate agar Polyvitex culture medium (PVX, BioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Then tubes were incubated at 37°C for 7 days and PVX plates at 37°C for three days, Sterility of both medium were controlled every day. If tubes showed bacterial growth (turbidity of the medium), 100µL were sub-cultured on Columbia agar +5% sheep blood culture medium (COS, BioMérieux) incubated three days at 37°C. Tubes without visible growth at day seven were also sub-cultured (100µL) on COS plates to control sterility of TSB medium. If any bacterial colony grew on any agar plates, they were counted and identified using VITEK®2 system (BioMérieux).

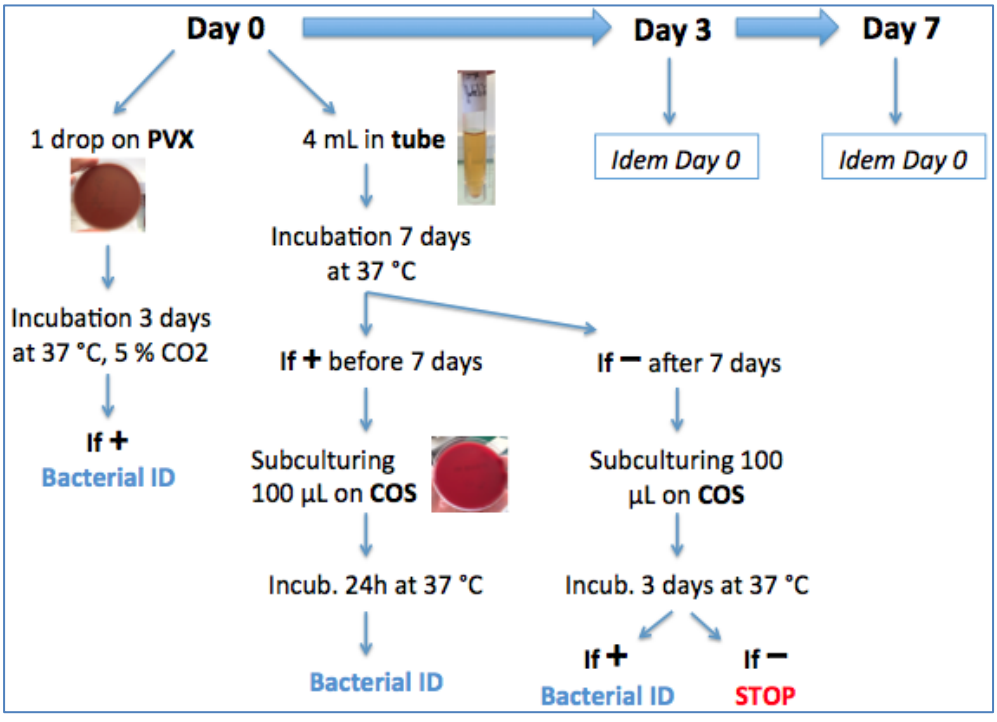


Figure 2: *Bacterial culture process*

To discriminate if observed bacterial contamination occurred during IV bag handlings using the BD PhaSeal™ system or only during bacterial study handlings, two more culture on agar plates was completed with the same TSB sample supposed to be contaminated (taken in the same 4ml incubated tube). If a second culture was positive to the same bacterium, the sample and the corresponding IV bag were confirmed to be contaminated. Moreover if IV bag was contaminated, following samples from the same IV bag must be contaminated. If both culture on agar plates was sterile, contamination of the first sub-culture happened during manipulations for the bacterial study.

The microbiological analysis included several control test:

- A fertility control test of TSB medium: a bacterial suspension of *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 reference strain was calibrated at 0,5 MacFarland ($1{,}5x10^8$ UFC/ml)and diluted 1/100. Then 100 µL were inoculated in one IV bag filled with 25 mL TSB and sterility assay was performed as described. The aim of this control test was to validate bacterial study.

- A negative control test of TSB medium: TSB directly withdrawn from one of TSB vial was sub-cultured on PVX and COS agar plates. The aim of this control test is to ensure the sterility of the commercial TSB before handling.

2.1.2. Stability Study

According to manufacturer's instructions, ganciclovir sodium is usually reconstituted with sterile water for injection before being diluted with NaCl. But to simplify the protocol, we chose to use NaCl directly for the reconstitution. The objective of the stability study was to assess whether this procedure, associated with the use of DTSC, affects ganciclovir stability over time.

10 IV bags of 10 mg/mL ganciclovir were prepared with direct NaCl reconstitution. From these bags, 5mL samples were taken at D0, D3 and D5 (2 samples per bag), for a total of 60 samples tested.

Ganciclovir was assayed by high performance liquid chromatography (HPLC) coupled with two-dimensional tandem mass spectrometry (MS / MS), which minimizes sample preparation and provides a robust quantitative measurement. Sample preparation consists of a simple dilution then the samples are injected directly into the chromatograph. Deuterated isotope was used as internal standard.

2.2. Observational Study

2.2.1. Setting and population

This study was conducted between February and May 2015 in 8 units of a 2200-bed university hospital. Study ethics approval was obtained on January 29th 2015 (CECIC Rhône-Alpes-Auvergne, Clermont-Ferrand, IRB 5891).

2.2.2. Study design

This is a prospective, single-center, controlled, and randomized study. The 8 units that were selected have the highest annual consumption of parenteral ganciclovir. They include intensive care hematology, hepato-gastroenterology, infectious diseases, nephrology, transplant and 2 critical care units.

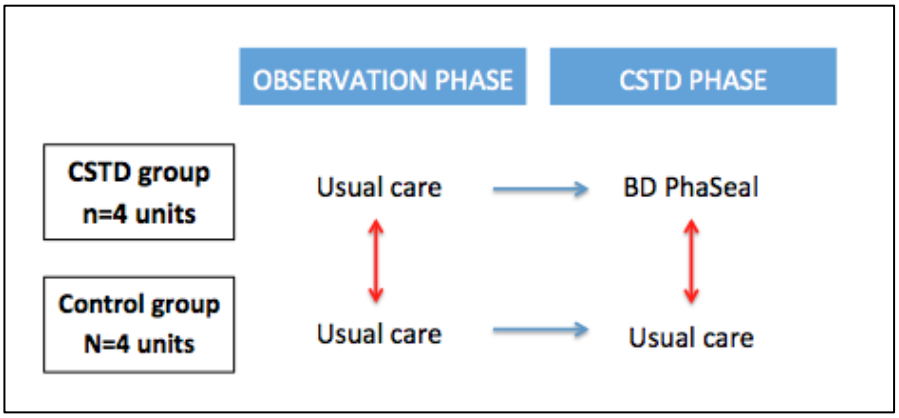


Figure 3: *Study design*

Observation periods were performed before (phase I, one month) and after (phase II, two months) implementation of the device in half of the units (CSTD group). Prior to randomization, pairs were constituted to make sure that units with comparable activity are allocated in each group (e.g. the 2 critical care units constituted a pair). Then, one unit of each pair was randomly allocated to the CSTD group, while the other was in the control group.

During Phase I, nurses from all the units prepared ganciclovir as they used to do. Data collection included: age, sex, weight, creatinine clearance of patients; indication, posology of ganciclovir and duration of treatment; devices and number of vials used; time to prepare ganciclovir. It also observed the difficulties during preparation and handling errors.

Before implementing the device, nurses from the units randomized in the CSTD group attended a training program proposed by the manufacturer of the device. The objectives were to learn 1. how to handle the device, and 2. the standardized procedure for the preparation of IV ganciclovir using the CSTD.

2.2.3. Ganciclovir preparation procedure

The nurses first prepared a stock solution (SS) of ganciclovir in an Ecoflac® or flex of sodium with BD PhaSeal™ for one or several patients. The solution could be used within 24h after preparation to comply with drug instructions, and it was stored between 2 and 8°C. The number of vials to be used to make the SS was calculated according to the dose prescribed for 24 hours, and the number of patients simultaneously treated by ganciclovir in the same unit. The dose to be delivered was taken from the SS and injected in an Ecoflac of sodium or glucose.

In the control group, all nurses continued to prepare ganciclovir as usual.

2.2.4. Microbiological analyze

In order to evaluate the microbiological stability of the procedure in a routine use, samples were taken from the solutions for microbiological stability analyses with the same methods as those described in the preliminary studies.

30 SS were prepared with the CSTD during the study. 25 syringes of samples were withdrawn at D0, 21 at D3 and 19 at D7. They all were tested by using 65 incubated tubes (Schaedler) and 65 agar plates (Columbia agar +5% sheep blood (COS)). They were inoculated the day of sampling.

2.2.5. Users satisfaction

After observational phase, we assessed nurses' satisfaction of use of the CSTD for preparation of injectable ganciclovir in wards. To realize this assessment, we distributed questionnaires in 3 units care which were included in the CSTD group and used the device

(Annexe 10). Indeed, the Hematology unit included in this group had not use the CSTD because there was no prescription of Cymevan® during the second phase.

The questionnaire is divided in 3 parts:

- Safety assessment provided by the device
- Assessment of device's ergonomics
- Overall assessment of use of the device

2.3. Cost saving model

We realized a simulation of the implementation of standardized stock solution IV bags in the hospital. All costs are calculated based on data coming from the observational study. We simulated for the entire CSTD group in phase II, carrying SS IV bags of 500mg, 1000mg, 1500mg and 2000mg of ganciclovir with a conservation time of 24 hours, 1 day, 2 days, 3 days, 4 days, 5 days and 7 days (Annexe 10). The aim is to compare global costs versus costs found in the study for entire control groups in phase I and II, except the unit that shared the preparation for one or more patients. This calculated costs is 38.77 € per preparation (Table 3).

2.4. Statistical analysis

Categorical data were reported as frequency and percentage and continuous data as mean and standard deviation. The comparison of the total cost between the two groups was carried out using a 2-way ANOVA. We tested the effect of the phase, of the group, as well as the interaction between phase and group. Repeated-measures ANOVA was used to assess the stability of the drug concentration over time between the two groups. Mauchly's test of sphericity was used to assess equality of variance in the data. When significant (i.e. inequality of variance cannot be excluded) Greenhouse-Geisser adjustment was used. We

considered p-values <0.05 as significant. Data were analyzed using SPSS software v22.0 (IBM, Inc., Armonk, New York, USA).

3. RESULTS

3.1. Preliminary studies

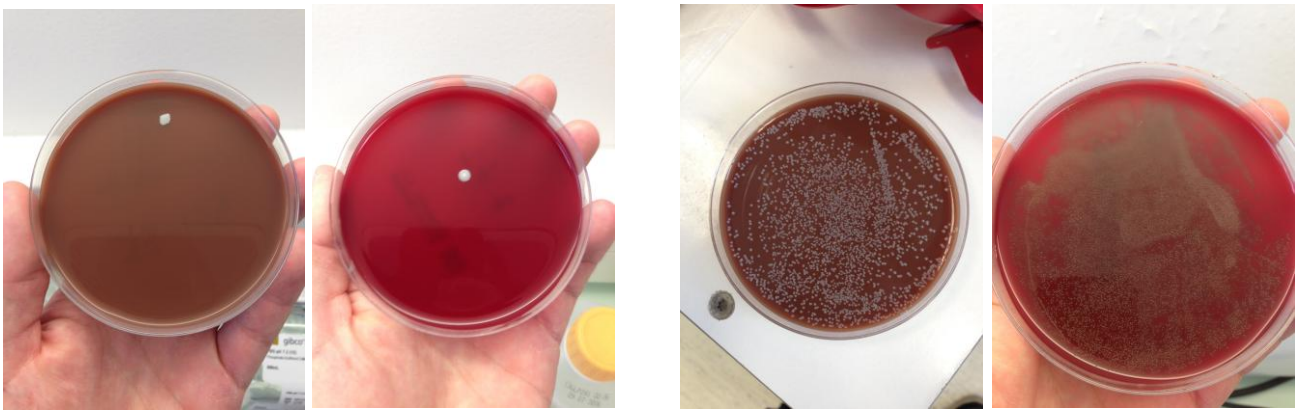
3.1.1. Microbiological study

For a total of 480 incubated tubes, there was no visual contamination (liquid remained clear, no turbidity).

For a total of 960 agar plates, 19 contaminations were found. However, all these 19 contaminations were confirmed to be handling contamination during bacterial test and not bacterial contamination of the solution in IV bags for many reasons:

- Incubated tubes corresponding to contaminated samples showed no visual contamination even after 7 days of incubation at 37°C.
- For each positive sample, the 2nd cultures on agar plates with the same sample were each time negative.
- For positive agar plates at D0 and D3, corresponding samples taken respectively at D3 and/or D7 were negative
- 18 contaminations of 19 show a very low number of isolated colonies compared to the fertility controls. As culture tubes were incubated for 7 days, if there was any contamination, tubes should have been turbid with a high number of colonies on sub-cultured agar plates.
- The only sample with a high number of colonies also had the control agar plates negative with liquid taking from the same syringe.

- All identified bacteria come was a commensal bacterium of the skin flora: coagulase-negative staphylococcus and micrococcus.



Handling contamination during bacterial test *Fertility control test*

Figure 4: *Comparison between handling contamination during bacterial test and contamination of the solution tested*

To conclude, there is no evidence for a bacterial contamination of one of the 480 samples tested. There is 99% Confidence with 99,1% Reliability that the remaining product is sterile after handling of IV bags using the CSTD.

3.1.2. Drug concentration stability

We observe no significant variation of the concentration of ganciclovir over time, whatever the group (p=0.18, repeated measures ANOVA). The intra-subject coefficients of variation are 8.1% and 8.5% with the CSTD and the conventional method, respectively. This difference is not statistically significant.

However, the samples prepared with the traditional method are significantly more concentrated than the expected ganciclovir concentration (overdose of about 30%, see Table 1). Nonetheless, these results come from a single operator, with no experience in the

conventional method, which may explain the systematic bias observed. Clinical study data will provide more information.

	Group	N	Mean	Standard deviation	P-value
J1	**Control**	20	13.10	1.21	< 0,001
	CSTD	20	9.80	0.90	
J3	**Control**	20	13.25	1.07	< 0,001
	CSTD	20	9.95	0.62	
J5	**Control**	20	13.35	1.27	< 0,001
	CSTD	20	/.39	0.95	

Table 1: *Statistical analysis of stability study data*

3.2. Observational study

3.2.1. Cost of the CSTD

During the observational study, 181 preparations of ganciclovir were observed in all care units. The cost of a preparation included vials of ganciclovir, devices used and the time for nurses to prepare the drug.

Before implementing the CSTD (phase I), 92 solutions of ganciclovir were prepared: 45 in the control group and 47 in the CSTD group. The average cost of a ganciclovir preparation was 35.82€ (s=8.39) and 38.76€ (s=5.6) in the control and the CSTD groups, respectively (Table 2).

During phase II, 89 solutions of ganciclovir were prepared: 34 in the control group and 55 in the CSTD group. The average cost of a preparation for group control was 34.19€ (s=11.39) and 39.04€ (s=37.26) in the control and the CSTD groups, respectively (Table 2).

There was no significant difference between phases (p=0.836) or between groups (p=0.237). The interaction between the phase and the group was not significant either (p=0.772).

Group	Phase I	Phase II	Total	p – value*
Control	**35.82 €** (8.40)	**34.19 €** (11.39)	**35.12 €** (9.76)	0.772
CSTD	**38.76 €** (5.61)	**39.04 €** (37.26)	**38.91 €** (27.51)	

Mean (Standard deviation)
*P-value refers to the interaction between the group and the phase (repeated-measure ANOVA)

Table 2: *Cost of preparation of ganciclovir in all units*

3.2.2. Post hoc analysis excluding one unit

Transplant unit included in control group prepared at the same time solutions of ganciclovir for several administrations for one or more patients. Their objectives are to use the minimum vials of Cymevan® and generate the least possible drug wastage in order to save costs. From a legal point of view injectable preparations in wards should be extemporaneous. Furthermore, the preparation and injection must be performed by the same person (CCLIN sud-ouest 2006). That why we decided to realize a *post-hoc* analysis

excluding observations of this units in order to compare the cost of preparation between homogeneous groups.

During phase I, 85 solutions of ganciclovir were prepared in both groups; 38 in the control group and 47 in the CSTD group. The average cost of a preparation for group control was 38.18€ (s=6.27) and 38.76€ (s=5.6) for CSTD group. (Table 3 and Figure 5)

During phase II, 89 solutions of ganciclovir were prepared in both groups; 22 in the control group and 55 in the CSTD group. The average cost of a preparation for group control was 39.78€ (s=8.15) and 39.04€ (s=37.26) for CSTD group. (Table 3 and Figure 5)

The average cost for both groups in phase I was 38.5€ (s=5.88) and 39.24€ (s=31.7) in phase II. The difference between phases was not significant (p=0,803).

The average cost during 2 phases for group control was 38.77€ (s=6.99) and 38.91€ (s=27.51) for CSTD group. The difference between groups was not significant (p=0.982).

Group	Phase I	Phase II	Total	p – value*
Control	**38.18 €** (6.27)	**39.78 €** (8.15)	**38.77 €** (6.99)	0.859
CSTD	**38.76 €** (5.61)	**39.04 €** (37.26)	**38.91 €** (27.51)	

Mean (Standard deviation)
*p-value refers to the interaction between the group and the phase (repeated-measure ANOVA)

Table 3: *Cost without transplant unit*

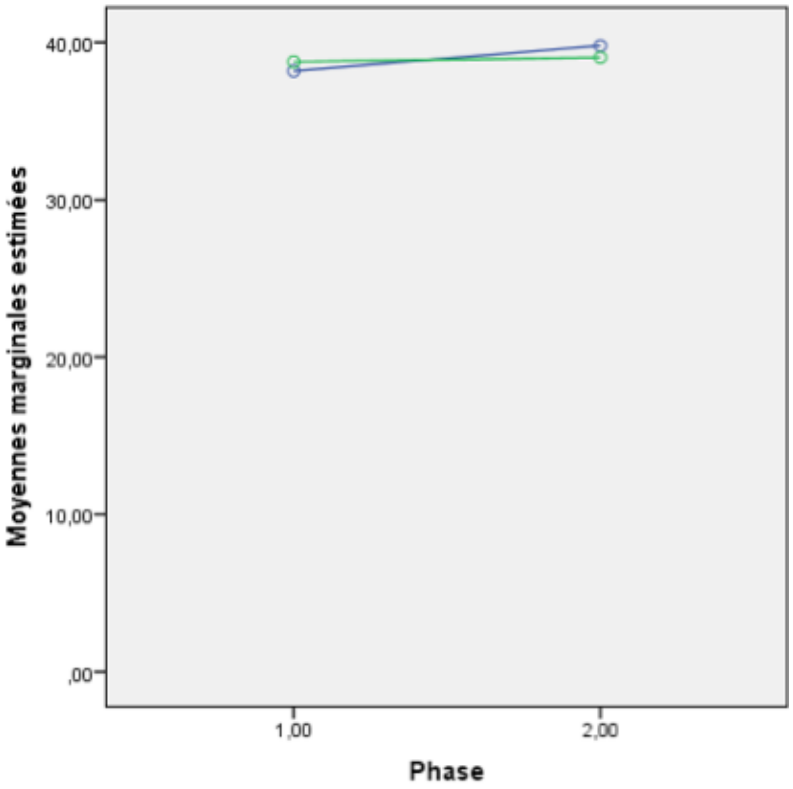


Figure 5: *Cost comparison of preparation of ganciclovir: blue line: control group; green line: CSTD group.*

3.2.3. Microbiological study

For a total of 65 incubated tubes, 1 contamination was found for D0 sample.

For a total of 65 agar plates, 2 contaminations were found for D7 samples. Contaminations from a same SS were found at D0 (incubated tube) and at D7 (agar plates). However, all these 3 contaminations were confirmed to be handling contamination during bacterial test and not bacterial contamination of the solution in IV bags for many reasons:

- For one positive agar plate, corresponding samples at D0 and D3 were negatives

- For one positive agar plate, corresponding sample at D0 (incubated tubes) was positive but negative at D3. The bacterial contaminations was not the same
- All contaminations shown just isolated colony
- All identified bacteria come was a commensal bacterium of the skin flora: coagulase-negative staphylococcus, bacillus and micrococcus.

To conclude, there is no evidence for a bacterial contamination of one of the 65 samples tested. (Annexe 9)

3.2.4. User satisfaction

In the safety assessment provided by the device, the nurses feel there is a little or no risk of needle-sticks. The overall feeling of security is very important for all nurses.

For assessment of device's ergonomics, they thought that the use of the device was easy or very easy. However it is not intuitive so it requires some handling before being comfortable with the device. Furthermore it is not easy to withdraw the entire Cymevan® vial.

Finally, all the nurses are overall satisfied of use of the CSTD and there are ready to use it daily.

3.3. Cost saving model

The analysis of the simulation (Figure 6) shows that the use of the CSTD brings no significant savings if we conserve the SS IV bags only 24 hours. However, from 2 days of conservation we can see significant economic gain (4.62 € per preparation with SS of 1500mg). Maximum savings are reached with 7 days of conservation with 10.26 € for the SS

of 1000 mg and of 11.64 € for the SS of 1500 mg. These amounts represent massive potential savings on the scale of ganciclovir consumption throughout the CHU of Grenoble.

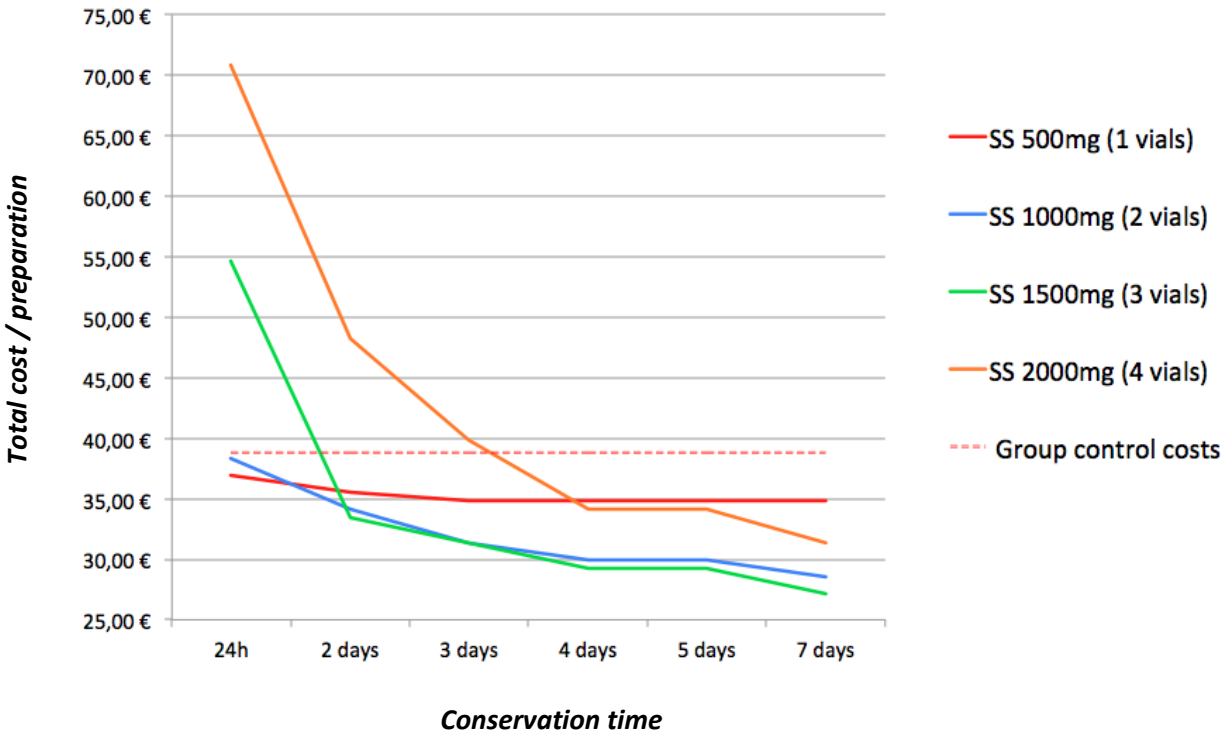


Figure 6: *Analysis of simulation results*

4. DISCUSSION

Through this study, we achieve a cost analysis of the use of a CSTD (BD PhaSeal™) to prepare IV ganciclovir within care units.

The first step of this study is to test the capabilities of the device. Indeed, before the observational phase, we must ensure that the use of the device does not compromise the security and the quality of the care brings to patients in the hospital.

Firstly, the microbiological study show that the use of the closed system transfer device doesn't affect the microbiology integrity of the ganciclovir solution prepared, during at least 7 days of conservation.

Secondly, the stability study brings the proof that the reconstituted and diluted solution is physically and chemically stable during 5 days, at least. Moreover, it appears that the use of the device does not change the dosing accuracy of active substance. Other hand, in this study we found significant mean concentration differences between CSTD preparation and classical preparation. The handlings come from a single operator, with no experience in the classical method, which may explain the systematic bias observed. However, our study was not designed and is underpowered to assess such outcomes and clinical study data will provide more information in particular with the measurement of ganciclovir dosage in preparations routinely performed by different experienced nurses.

All the results from preliminary suggest that the device allows prolonged conservation of the drug, as the microbiological integrity and the stability of the concentration of IV ganciclovir solution were observed for at least 5 days.

The second step is the observational study, which aim is to carry out an economic analysis of the use of BD PhaSeal™ system.

In this observational phase, we show that there is no significant difference in terms of overall cost between the conventional method and the method using the BD PhaSeal™ device for the preparation of ganciclovir sodium. Costs generated by the use of the CSTD are amortized by injectable drug's waste reduction.

A limitation of our study is that the cost savings are probably underestimated. Cost effectiveness with the CSTD is lower than originally foreseen before the study, because the use of this device during observational phase didn't allow making significant savings. Indeed, after preliminary study it was planned to implement standardized stock solution IV bags constituted of several vials of Cymevan® for 5 days of conservation, for all wards included in the CSTD group, in order to optimize the capabilities of the devices However, guidelines (RCP in France, PDR in USA) and recommendations of the manufacturer state that the dilute solution of ganciclovir should not be used longer than 24h. For this study in University Hospital of Grenoble, we had to respect these guidelines, that's why we had to adapt our protocol and used SS within 24h after preparation to comply with drug instructions. The number of vials used to make the SS was calculated according to the dose prescribed for 24 hours, and the number of patients simultaneously treated by ganciclovir in the same unit. Thus, the savings are not optimal, as shown by our *post hoc* simulation. We can imagine that the multiplication of such studies on CSTD will eventually enable national drug safety agencies to allow the extension of the conservation of some injectable drugs. Drug manufacturers may even have to provide conservation studies with the use of a CSTD.

Another limitation is due to heterogeneous practices among units. Indeed, we observed in the control group, one of the four units that used to prepare simultaneously ganciclovir for several administrations for one or more patients, with conventional devices. As our protocol was purely observational, we did not interfere with the habits of the nurses, but this observation represents a bias for the economic study and probably skews the results.

But, from a legal point of view, preparations in wards should be extemporaneous and the same person must carry out drug preparation and injection.

The study results are encouraging nevertheless. The use of the CSTD brings a high level of protection for healthcare workers without generating additional cost. Furthermore, the results of our *post hoc* simulation show that we could make significant savings if the stock solution is used beyond 24 hours. Huge savings can even be achieved by using standardized SS IV bags of 1000 mg and 1500mg, with 4, 5 and 7 days of conservation.

The price of the device is also another point to analyze for the economic results. Indeed, the price taken for the observational study and the simulation is the strong price. In the event of high use within the hospital with a public tendering process it could be possible to negotiate devices prices that would further increase device's profitability.

The three months of observations during the study were an opportunity to revealed nurse's homogeneous practice throughout the hospital. On the one hand, some units care try to pool Cymevan® vials to save cost like transplant units although this is not allowed. On the other hand, we observed that all nurses are not awareness to hazardous drugs handling. In fact, some nurses, in wards like transplant or hematology units, use all protective personal equipment because they were trained to handling hazardous drugs. In contrast, some nurses in other wards do not use any protective personal equipment because they are not aware of the potential risk of drug exposure during ganciclovir handling. This study and CSTD training performed by BD was an opportunity to fill knowledge gaps about handling risk with Cymevan® and other hazardous drugs. First, nurses were reticent to use a new device and change their usual practices. Furthermore, the device is not intuitive so it requires some handling before being comfortable with it. Finally, all the nurses are overall satisfied of use of the CSTD, especially with regard to the feeling of protection provided, and they are ready

to a routine use. At the end of the study, nurses expressed their motivation to receive training about handling hazardous drugs and wish have available lists including all hazardous drugs they daily handle.

The results of the economic study bring several perspectives with a view to additional savings. The use of BD PhaSeal ™ system may be even more advantageous for the preparation of other injectable drugs with an even higher price than Cymevan®, if it has a dosing variability generating remainders. This is the case of many drugs whose dosage should be adjusted to renal function and many of the patients in the hospital suffering from renal failure. Also, the use of this device in pediatric units must be widely analyzed. Indeed, drug dosage is often low because it is dependent on the body surface of children and leads to many discarded remainders because most drugs' manufacturers don't adapt vial to pediatric prescription. The economic impact can be enormous.

Finally, in some cases, the use of this device for hazardous drugs could substitute the centralized preparation, costly, with organizational complexity. Moreover, most healthcare institutions do not have several isolators so immunomodulating drugs or immunosuppressing like ganciclovir are prepared in same isolator than cytotoxic drugs. The risk is to avoid contamination. The use of the CSTD can be a solution for this king of particular problem.

Discussion et perspectives

Au travers de ce travail, nous avons réalisé une analyse globale de l'utilisation en routine du dispositif de transfert en système clos BD PhaSeal™ lors de la préparation et l'administration d'un médicament injectable : le ganciclovir (CYMEVAN®).

La première partie de ce travail consiste à tester les capacités du DTSC. En effet, Il était important de pouvoir s'assurer que l'utilisation du dispositif ne compromettait pas la sécurité du soin donné au patient au sein du CHU de Grenoble.

Tout d'abord, l'étude préliminaire bactériologique démontre que l'utilisation du système BD PhaSeal™ ne compromet pas l'intégrité microbiologique de la solution de ganciclovir administrée aux patients pour une durée de conservation d'au moins 7 jours. Ensuite, l'étude préliminaire de stabilité apporte la preuve que le médicament injectable reconstitué reste stable pendant au moins 5 jours. De plus, l'utilisation du DTSC n'altère pas la précision du dosage en principe actif recherché. Enfin, l'étude préliminaire de stabilité a permis de valider la simplification de la préparation du ganciclovir par la reconstitution de la poudre directement avec du NaCl, contrairement aux recommandations du fabricant qui préconise l'utilisation d'eau ppi.

L'ensemble des résultats issus des études préliminaires permet d'affirmer que l'utilisation du DTSC pour la préparation et l'administration du ganciclovir ne compromet pas la sécurité du soin pour les patients même avec une conservation prolongée du médicament injectable. Ainsi, la conservation du médicament reconstitué et dilué, qui est de 24h à une température entre 2 et 8°C selon le fabricant, peut être allongée à au moins 5 jours avec l'utilisation du dispositif en système clos.

Ces résultats apportent une légitimité médicale au projet et permettent de lancer la phase observationnelle de l'étude dans le but de faire une analyse économique globale de l'utilisation du système BD PhaSeal™ pour la préparation et l'administration du ganciclovir.

Lors de l'étude observationnelle, nous avons montré qu'il n'y avait pas de différence significative, en termes de coût global, entre la méthode classique et la méthode utilisant le dispositif BD PhaSeal™ pour la préparation du ganciclovir. En effet, les coûts générés par l'utilisation du dispositif de transfert en système clos sont largement amortis par la diminution du gaspillage en médicament injectable. La gestion des reliquats est une problématique qui n'est actuellement pas très étudiée en France, contrairement aux Etats-Unis par exemple. Or, dans le contexte économique actuel, elle peut être un levier pour diminuer des dépenses. Les spécialités générant le plus de reliquats sont celles dont la posologie s'adapte à la fonction rénale ou celles prescrites en pédiatrie. En effet, les doses administrées étant faibles, et les fabricants de médicaments n'adaptant que très rarement le conditionnement, il existe un gaspillage important de médicaments. L'utilisation de ces reliquats grâce au DTSC, notamment pour des molécules chères comme le foscavir ou la dactinomycine, pourrait permettre de faire des économies, à condition que la conservation de ces derniers soit démontrée.

Ensuite, lors de la simulation *post hoc*, nous avons montré que la mise en place de poches standardisées pourrait être une solution pour diminuer les coûts de préparation de ganciclovir. En effet, on commencerait à faire des économies en conservant des poches mères de ganciclovir au moins 2 jours (poches de 1000 mg et 1500 mg). Des économies plus importantes seraient générées en utilisant ces poches pendant 4,5 ou 7 jours. Cependant, cela nécessiterait de revoir en profondeur l'organisation de la préparation des traitements par les infirmiers, en particulier si on l'étendait à d'autres médicaments.

La manipulation des médicaments dangereux est une réelle problématique. En effet, lorsqu'ils sont préparés dans les unités de soins, il y un risque de contamination de l'environnement et donc que le personnel de santé, les patients et leur entourage soient exposés à ces molécules. Des études ont montré que cette exposition pouvait avoir un impact

sur la santé. Malgré tout, actuellement, la manipulation des médicaments dangereux n'est cadrée par aucune loi. Il existe des recommandations émises par les autorités qui préconisent la manipulation de ce type de molécules sous hottes à flux laminaire ou d'isolateurs et l'utilisation d'équipement de protection individuel tel que le masque, les gants, etc. Or, tous les établissements ne disposent pas de ce matériel, notamment les petites structures, en raison des coûts que cela représente. Dans cette étude nous n'avons pas modélisé le coût qui pourrait être engendré par la prise en charge des maladies professionnelles dues à ces expositions répétées. En effet, nous n'avons pas connaissance de travaux publiés sur ce sujet alors que cela représente un vrai problème de santé publique (cf. exposition professionnelle à l'amiante). Dans notre établissement, des médicaments reconnus comme étant dangereux sont préparés dans les unités de soins, par exemple le méthotrexate dans le cadre des grossesses extra-utérine ou le rituximab en rhumatologie. L'utilisation de DSTC dans l'ensemble de l'établissement pourrait être une solution pour protéger le personnel de l'exposition à ce type de molécules.

L'alternative à la préparation dans les unités de soins de molécules dangereuses tels que les anticancéreux ou les immunosuppresseurs comme le mycophenolate mofetil (Cellcept®) ou le tacrolimus (Prograf®) est la préparation dans les unités de reconstitution centralisées des cytotoxiques (URCC) qui disposent d'isolateur ou de hotte à flux laminaire. En effet, la préparation des molécules toxiques dans un isolateur est un bon moyen de protéger le personnel de la contamination chimique, néanmoins il peut y avoir des contaminations au sein de l'isolateur, entrainant une contamination de l'extérieur des poches. Les personnes les manipulant sans gant risquent alors d'être exposées à ces molécules. Une étude réalisée à Lille (64) a montré que l'utilisation d'un dispositif de transfert dans un isolateur permet de réduire significativement les contaminations de surface dans l'isolateur. Son utilisation permettrait également de protéger les infirmiers au moment de

l'administration de ces médicaments. La préparation centralisée des médicaments permet de mutualiser des flacons pour tout l'établissement donc diminue le nombre de flacons utilisés. L'économie générée en médicament compenserait le coût du dispositif.

Dans les isolateurs, il y a un flux turbulent qui augmente le risque de contamination d'un produit par un autre. C'est pour cette raison qu'il est recommandé de préparer les anticorps monoclonaux tel que le rituximab ou les antiviraux tel que le ganciclovir dans un isolateur différent que celui utilisé pour la préparation des cytotoxiques. Cette recommandation doit être particulièrement appliquée lors de la préparation d'anticorps monoclonaux qui ne sont pas prescrits comme anticancéreux mais avec une indication en rhumatologie par exemple. En effet, il est difficile de concevoir qu'un patient non atteint d'une pathologie cancéreuse reçoive une dose même minime de molécules cytotoxiques. En pratique, tous les établissements ne disposent pas d'un isolateur et encore plus rarement de deux isolateurs étant donnés les coûts en termes d'investissement et de fonctionnement que cela représente. Ces recommandations sont donc difficiles à appliquer. L'utilisation de DTSC pourrait être une solution pour prévenir les contaminations croisées tout en étant économiquement intéressant par rapport à l'achat d'un isolateur.

Enfin une autre piste est à explorer en matière de protection du personnel de santé aux molécules dangereuses. Les industriels produisant des dispositifs de transfert en système clos pourraient les commercialiser aux industriels produisant les médicaments pour qu'ils l'adaptent directement à leurs flacons. Même si cela augmentait le prix du flacon, il y aurait plusieurs avantages comme la diminution du volume de déchets et donc des coûts d'incinération ainsi que la diminution du risque de piqure et d'exposition aux molécules dangereuses pour le personnel de santé.

Conclusion générale

THESE SOUTENUE PAR : Matthieu LE BLOND et Morgane BARNY

TITRE :

EVALUATION ECONOMIQUE DE L'UTILISATION D'UN DISPOSITIF DE TRANSFERT EN SYSTEME CLOS LORS DE LA RECONSTITUTION ET DE LA PREPARATION DU GANCICLOVIR INJECTABLE AU SEIN DES UNITES DE SOINS

CONCLUSION :

Lors de la préparation des médicaments dangereux au sein des unités de soins, le personnel de santé est exposé à un risque de contaminations par contact ou inhalation. L'utilisation d'un dispositif de transfert en système clos apporte une solution pour la protection des manipulateurs. En empêchant mécaniquement le passage de contaminants extérieurs dans le système, ce type de dispositif pourrait également permettre de réduire la consommation de médicaments injectables en optimisant l'utilisation des reliquats, générant ainsi des économies. Toutefois, l'utilisation en routine de dispositifs de transfert en système clos représente un surcoût non négligeable, à mettre en balance avec les économies potentiellement générées.

L'objectif de ce travail est de réaliser une analyse économique de l'utilisation d'un dispositif de transfert en système clos (BD PhaSeal™) lors de la préparation du ganciclovir (Cymevan®) dans les unités de soins. Ce produit, ayant une posologie et une durée de traitement variable générant des reliquats, présente un prix relativement élevé. Par ailleurs, il figure sur la liste des médicaments dangereux publiée par le NIOSH en 2010 et révisée en 2012 et 2014.

Ce travail s'est articulé en deux temps : dans une première étude, nous avons mis en évidence que l'utilisation du dispositif ne compromettait pas l'intégrité microbiologique de la p

réparation pour une conservation d'au moins 7 jours. De plus, la stabilité pharmacologique de la solution de ganciclovir reconstituée est assurée pour une durée minimum de 5 jours.

Ces résultats préliminaires suggèrent que la durée de conservation du ganciclovir peut être étendue jusqu'à 5 jours au moins, et valident la mise en place de poches mères pouvant être conservées lors de la phase observationnelle de l'étude.

Dans un second temps, nous avons réalisé une étude économique observationnelle qui a permis de démontrer qu'il n'y a pas de surcoût lié à l'utilisation du dispositif lors de la préparation du ganciclovir. En effet, les coûts générés par le dispositif sont amortis par la diminution du gaspillage en médicaments injectables.

Dans l'optique de réaliser des économies supplémentaires, plusieurs perspectives sont envisageables. La mise en place de poches standardisées pourrait diminuer davantage les coûts de préparation de ganciclovir. Aussi, l'élargissement de l'utilisation de ce dispositif à d'autres molécules, ayant un prix élevé avec une variabilité de dosages générant des reliquats et une forte consommation, permettrait de générer des économies supérieures.

Dans le contexte économique actuel de l'hôpital public, ces économies potentielles réalisées par l'utilisation d'un dispositif de transfert en système clos pourraient contribuer à la maîtrise des dépenses médicamenteuses tout en améliorant la sécurité lors des manipulations.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 02/06/2015

LE DOYEN

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER * GRENOBLE 1 * U.F.R. PHARMACIE

Pr. Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

C.H.U. de GRENOBLE
POLE PHARMACIE
Pr Benoit ALLENET
N° ordre section : 90767-H
N° RPPS : 10001831758

Pr. Benoit ALLENET

Références

1. Connor TH, McDiarmid MA. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings. CA Cancer J Clin. 2006;56(6):354–65.

2. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet. 1979 Jun 9;1(8128):1250–1.

3. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. DHHS NIOSH. 2004;165.

4. Sadeghipour F, Lorenzini KI, Ziewitz C, Dobrinas M, Fleury M, Bonnabry P. Chemical contamination during the preparation of cytotoxics: Validation protocol for operators in hospital pharmacies. J Oncol Pharm Pract. 2013 Mar 1;19(1):57–64.

5. Spivey S, Connor T. Determining Sources of Workplace Contamination with Antineoplastic Drugs and Comparing Conventional IV Drug Preparation with a Closed System. Hosp Pharm. 2003;38(2):135–9.

6. Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. Int Arch Occup Environ Health. 2013 Jan;86(1):47–55.

7. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Yoshida T, Miyajima K, Kumagai S. Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2011 Mar;17(1):29–38.

8. Sugiura S, Asano M, Kinoshita K, Tanimura M, Nabeshima T. Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan: a pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2011 Mar;17(1):14–9.

9. Bussières J-F, Tanguay C, Touzin K, Langlois E, Lefebvre M. Environmental contamination with hazardous drugs in quebec hospitals. Can J Hosp Pharm. 2012 Nov;65(6):428–35.

10. Sessink P, Boer K, Scheefhals A, Anzion R, Bos R. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. Int Arch Occup Environ Health. 1992;64(2):105–12.

11. Connor T, Anderson R, Sessink P, Broadfield L, Power L. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. Am J

Health Syst Pharm. 1999 Jul;56(14):1427–32.

12. Maeda S, Miyawaki K, Matsumoto S, Oishi M, Miwa Y, Kurokawa N. Evaluation of environmental contaminations and occupational exposures involved in preparation of chemotherapeutic drugs. Pharm Soc Jpn. 2010 Jan;130(6):903–10.

13. Castiglia L. Evaluation of Occupational Exposure to Antiblastic Drugs in an Italian Hospital Oncological Department. J Occup Health. 2008;vol 50(N°1):48–56.

14. Nygren O, Gustavsson B, Str??m L, Eriksson R, Jarneborn L, Friberg A. Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and a closed system. J Environ Monit. 2002 Sep 27;4(5):739–42.

15. Vandenbroucke J, Robays H. How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience. J Oncol Pharm Pract. 2001 Jan 1;6(4):146–52.

16. Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2011 Mar;17(1):39–48.

17. Crauste-Manciet S, Sessink PJM, Ferrari S, Jomier J-Y, Brossard D. Environmental Contamination with Cytotoxic Drugs in Healthcare Using Positive Air Pressure Isolators. Ann Occup Hyg. 2005 Oct 1;49(7):619–28.

18. Sessink PJM, Trahan J, Coyne JW. Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. Hosp Pharm. 2013 Mar 1;48(3):204–12.

19. Sessink PJ, Friemèl NS, Anzion RB, Bos RP. Biological and environmental monitoring of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to methotrexate. Int Arch Occup Environ Health. 1994;65(6):401–3.

20. Moretti M, Grollino MG, Pavanello S, Bonfiglioli R, Villarini M, Appolloni M, et al. Micronuclei and chromosome aberrations in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: a multicentric approach. Int Arch Occup Environ Health [Internet]. 2014 Nov 2 [cited 2015 Jan 8]; Available from: http://hinarilogin.research4life.org/uniquesiglink.springer.com/uniquesig0/article/10.1007/s00420-014-0993-y

21. Le Garlantezec P, Rizzo-Padoin N, Lamand V, Aupée O, Broto H, Alméras D. Manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital : le point sur l'exposition et sur les mesures de prévention. Arch Mal Prof Environ. 2011 Feb;72(1):24–35.

22. Connor T, MacKenzie B, DeBord D. NIOSH List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014. 2014-138. 2014 Sep;(Department of health and human

services, Center for disease control and prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS).

23. Sessink P, Kroese E, Van Kranen H, Bos R. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. Int Arch Occup Environ Health. 1995;67(5):317–23.

24. Sessink P, BOS R. Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. Drug Saf. 1999 Apr;20(4):347–59.

25. Eisenberg S. Safe handling and administration of antineoplastic chemotherapy. J Infus Nurs. 2009;32(1):23–32.

26. Multicentre study for the evaluation of mutagenic/ carcinogenic risk in nurses exposed to antineoplastic drugs: assessment of DNA damage. Occup Environ Med. 2013 Nov;70(11):789–94.

27. Esslin S, Stoll Y. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. 1994;51(Occupationnal and environmental medicine):229–33.

28. Favier B, Gilles L, Desage M, Latour J-F. [Analysis of cyclophosphamide in the urine of antineoplastic drugs handlers]. Bull Cancer (Paris). 2003 Oct;90(10):905–9.

29. Schreiber C, Radon K, Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm C-H, et al. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy personnel. Part II: study of work-related risk factors. Int Arch Occup Environ Health. 2003 Jan;76(1):11–6.

30. Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? Arch Environ Health. 1994 Jun;49(3):165–9.

31. Connor TH, DeBord DG, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PSJ, et al. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med. 2010 Oct;52(10):1019–27.

32. Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, Lividoti Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, et al. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol. 2012 Apr;206(4):327.e1–327.e8.

33. Eisenberg S. NIOSH Safe Handling of Hazardous Drugs Guidelines Becomes State Law: J Infus Nurs. 2012;35(5):316–9.

34. Steege AL, Boiano JM, Sweeney MH. NIOSH Health and Safety Practices Survey of Healthcare Workers: Training and awareness of employer safety procedures: Healthcare

Worker Health & Safety Practices. Am J Ind Med. 2014 Jun;57(6):640–52.

35. Nishigaki R. The usefulness of a closed-system device for the mixing of ijections to prevent occupational exposure to anticancer drugs. Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists. Vol. 46 No. 1, 113 117 (20. 2010;113–7.

36. McAbee RR, Gallucci BJ, Checkoway H. Adverse reproductive outcomes and occupational exposures among nurses: an investigation of multiple hazardous exposures. AAOHN J Off J Am Assoc Occup Health Nurses. 1993 Mar;41(3):110–9.

37. Van Doorne H, Bakker JH, Meevis RF, Marskamp A. Influence of background air on microbial contamination during simulated i.v.-admixture preparation. J Clin Pharm Ther. 1994;19(3):181–7.

38. Bouza E, Munoz P. A needleless closed system device (CLAVE) protects from intravascular catheter tip and hub colonization: a prospective randomized study. J Hosp Infect. 2003 aout;54(4):279–87.

39. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Spivey SM. Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2002 Jan 1;59(1):68–72.

40. Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. J Oncol Pharm Pract. 2010 Mar;16(1):19–25.

41. Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S, Kumagai S. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. Ann Occup Hyg. 2009 Mar;53(2):153–60.

42. Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2006 Sep 15;63(18):1736–44.

43. Nyman H, Jorgenson J, Slawson M. Workplace Contamination with Antineoplastic Agents in a New Cancer Hospital Using a Closed-System Drug Transfer Device. Hosp Pharm. 2007 Mar 1;42(3):219–25.

44. Jorgenson J, Spivey S, Au C, Canann D, Ritter H, Smith B. Contamination Comparison of Transfer Devices Intended for Handling Hazardous Drugs. Hosp Pharm. 2008 Sep 1;43(9):723–7.

45. Favier B, Labrosse H, Gilles-Afchain L, Cropet C, Perol D, Chaumard N, et al. The PhaSeal® system: impact of its use on workplace contamination and duration of

chemotherapy preparation. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2012 Mar;18(1):37–45.

46. Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M. Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. SpringerPlus. 2013;2(1):273.

47. Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2003 Nov 15;60(22):2314–20.

48. Section 5 Hierarchic order in protection measures. J Oncol Pharm Pract. 2007 Sep 1;13(3 suppl):15–6.

49. Ahmad A. Managing cytotoxic drugs. Malaysian Journal of Pharmacy. volume 1 Number 3. 2003 Apr;63–8.

50. Crauste-Manciet S, Decaudin B, Escalup L, Gourio C, Odou P, Vigneron J. GUIDE DE RECOMMANDATIONS DE DISPOSITIFS MÉDICAUX Préparation & Administration des Médicaments à Risques pour le Personnel et l'Environnement. EURO PHARMAT et GERPAC; 2007.

51. Queruau Lamerie T, Carrez L, Décaudin B, Bouchoud L, Goossens J, Barthélémy C, et al. Multiple-test assessment of devices to protect healthcare workers when administering cytotoxic drugs to patients. J Oncol Pharm Pract. 2012 Jun;18(2):191–200.

52. Mayer J, Menetre S, Serrurier C, Delfour A, May I. Comparaison des dispositifs sécurisés de préparation des cytotoxiques. Pharm Hosp Clin. 2011 Jun;46(2):116–22.

53. Mullot H, Blondeel S. Intérêt et faisabilité des systèmes Tevadaptor® et Phaseal® dans une unité centralisée de préparation des anticancéreux. Pharm Hosp. 2008 décembre;43(175):189–99.

54. De Prijck K, D'Haese E, Vandenbroucke J, Coucke W, Robays H, Nelis H j. Microbiological challenge of four protective devices for the reconstitution of cytotoxic agents. Lett Appl Microbiol. 2008;47(6):543–8.

55. Rowe EC, Savage SW, Rutala WA, Weber DJ, Gergen-Teague M, Eckel SF. Economic and Microbiologic Evaluation of Single-Dose Vial Extension for Hazardous Drugs. J Oncol Pract. 2012 Jul 1;8(4):e45–9.

56. Vandenbroucke J, Robays H. Economic impact of the preparation scenario for cytotoxic drugs: an observational study. EJHP Pract. 2008;14(5):37–42.

57. Janoly-Dumenil A, Rouvet I, Bleyzac N, Bertrand Y, Aulagner G, Zabot M-T. Effect of duration and intensity of ganciclovir exposure on lymphoblastoid cell toxicity. Antivir Chem

Chemother. 2009;19(6):257–62.

58. Nihi F, Moreira D, Santos Lourenço AC, Gomes C, Araujo SL, Zaia RM, et al. Testicular effects following in utero exposure to the antivirals acyclovir and ganciclovir in rats. Toxicol Sci Off J Soc Toxicol. 2014 May;139(1):220–33.

59. Visor GC, Lin LH, Jackson SE, Winterle JS, Lee G, Kenley RA. Stability of ganciclovir sodium (DHPG sodium) in 5% dextrose or 0.9% sodium chloride injections. Am J Hosp Pharm. 1986 Nov;43(11):2810–2.

60. Mole L, Oliva C, O'Hanley P. Extended stability of ganciclovir for outpatient parenteral therapy for cytomegalovirus retinitis. J Acquir Immune Defic Syndr. 1992;5(4):354–8.

61. Parasrampuria J, Li LC, Stelmach AH, Sykes TR, Gordon GA. Stability of ganciclovir sodium in 5% dextrose injection and in 0.9% sodium chloride injection over 35 days. Am J Hosp Pharm. 1992 Jan;49(1):116–8.

62. Phaypradith S, Vigneron J, Perrin A, Durney-Archeray MJ, Hoffman MA, Hoffman M. [Stability of dilute solutions of ganciclovir sodium (Cymevan) in polypropylene syringes and PVC perfusion bags]. J Pharm Belg. 1992 Dec;47(6):494–8.

63. Sánchez-Rubio Ferrández J, Lozano MC, Iglesias I, Sánchez-Rubio Ferrández L, Rodríguez Vargas B, Moreno Díaz R. Use of a closed-system drug transfer device (PhaSeal) and impact on preparation time. Int J Pharm Compd. 2012 Oct;16(5):431–3.

64. Simon, N., Vasseur, M., Pinturaud, M., Soichot, M., Richeval, C., Humbert, L., ... & Odou, P. (2015). Using a closed-system transfer device leads to better control of occupational exposure in routine practice. European Journal of Hospital Pharmacy, 22(Suppl 1), A126-A127.

Annexes

Annexe 1: NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014

Table 2 (Continued). Non-antineoplastic drugs that meet one or more of the NIOSH criteria for a hazardous drug including those with manufacturers' safe handling guidance (MSHG)

Drug	AHFS classification	MSHG	Reason for listing	Links
fluoxymesterone	68:08 androgens		Tumors in mice and rats and possibly humans; FDA Pregnancy Category X	DailyMed; DrugBank
fosphenytoin	28:12.12 hydantoins		Metabolized to phenytoin; FDA Pregnancy Category D	DailyMed; DrugBank
ganciclovir	8:18:32 nucleosides and nucleotides	yes	FDA Pregnancy Category C	DailyMed; DrugBank
leflunomide	92:36 disease-modifying antirheumatic agents		Teratogenic in laboratory studies at 1/10 HD; marked postnatal survival at 1/100 HD; FDA Pregnancy Category X; severe liver injury reported in patients; carcinogenicity observed at doses below HD	DailyMed; DrugBank
lenalidomide	92:20 biologic response modulators	yes	Analog of thalidomide; FDA Black box warnings for limb abnormalities; pregnancy Category X; in laboratory studies, caused thalidomide-type limb defects in monkey offspring	DailyMed; DrugBank
liraglutide recombinant	68:20.06 incretin mimetics		FDA Pregnancy Category C; Black Box warning for thyroid C-cell tumors, with supporting evidence in laboratory studies; also in laboratory studies, teratogenic at or below the MRHD.	DailyMed; DrugBank
medroxyprogesterone acetate	68:32 progestins	yes	IARC Group 2B; FDA Pregnancy Category X	DailyMed; DrugBank

<u>Annexe 2</u>: Présentation du projet au personnel infirmier pour l'enquête préliminaire

Bonjour à toutes et à tous,

Je me présente, Matthieu LE BLOND, étudiant en pharmacie et ancien externe en réanimation médicale. Dans le cadre de la réalisation de ma thèse, je m'occupe d'un projet réalisé dans plusieurs services du CHU de Grenoble sur :

« L'évaluation de l'impact économique de l'utilisation d'un dispositif de transfert en système clos lors de la préparation de médicaments injectable »

En effet, ce type de système permet de conserver un flacon déjà utilisé plus longtemps et ainsi ne pas jeter systématiquement les reliquats lors des préparations.

Dans un premier temps, je dois **évaluer le potentiel "gaspillage"** des médicaments lors des préparations, en observant les médicaments pour lesquelles les flacons ne sont pas systématiquement entièrement utilisés.

Pour cela, je vais passer du temps auprès de vous, personnel infirmier, lors des préparations. De plus, je distribuerais un questionnaire (très court) à remplir afin de recueillir le maximum d'informations.

Il est important de souligner que ce projet n'a pas pour but de porter un jugement sur vos pratiques de préparation, mais simplement d'établir un état des lieux objectif.

Je vous remercie d'avance pour votre aide. Je pourrais apporter plus de précisions lors de votre prochaine réunion d'équipe.

Très cordialement.

Annexe 3: Questionnaire pour l'enquête préliminaire auprès du personnel infirmier de l'unité de réanimation médicale

QUESTIONNAIRE REA MED

1 - Combien de préparations de médicament injectables à partir d'un flacon réalisez-vous par jour en moyenne : .....

2 - Vous arrive-t-il de ne pas utiliser l'intégralité du flacon lors de la préparation ?

- ☐ souvent
- ☐ parfois
- ☐ rarement
- ☐ jamais

3 – Si oui, que faites-vous des restes :

- ☐ Vous les jetez immédiatement
- ☐ Vous les jetez en fin de journée
- ☐ Vous les jetez le lendemain
- ☐ Vous les jetez en fin de semaine

4 – Avez-vous des exemples de médicament pour lesquelles cela arrive souvent ?

.....
.....
.....
.....

Et parmi les médicaments suivants ?

- **AMBISOME**	☐ oui	☐ non
- **CANCIDAS**	☐ oui	☐ non
- **CELLCEPT**	☐ oui	☐ non
- **CLINDAMYCINE**	☐ oui	☐ non
- **CYMEVAN**	☐ oui	☐ non
- **INVANZ**	☐ oui	☐ non
- **KEPPRA**	☐ oui	☐ non
- **LEVOFLOXACINE / TAVANIC**	☐ oui	☐ non
- **MEROPENEME**	☐ oui	☐ non
- **NIMBEX**	☐ oui	☐ non
- **ORGARAN**	☐ oui	☐ non
- **PIPERACILLINE/TAZOBACTAM**	☐ oui	☐ non
- **TAVANIC**	☐ oui	☐ non
- **TIBERAL**	☐ oui	☐ non
- **TYGACIL**	☐ oui	☐ non
- **VANCOMYCINE**	☐ oui	☐ non
- **VFEND**	☐ oui	☐ non
- **ZYVOXID**	☐ oui	☐ non

Annexe 4: Questionnaire pour l'enquête préliminaire auprès du personnel infirmier de l'unité de réanimation pédiatrique

QUESTIONNAIRE REA PED

1 - Combien de préparations de médicament injectables à partir d'un flacon réalisez-vous par jour en moyenne : .....

2 - Vous arrive-t-il de ne pas utiliser l'intégralité du flacon lors de la préparation ?

- ☐ souvent
- ☐ parfois
- ☐ rarement
- ☐ jamais

3 – Si oui, que faites-vous des restes :

- ☐ Vous les jetez immédiatement
- ☐ Vous les jetez en fin de journée
- ☐ Vous les jetez le lendemain
- ☐ Vous les jetez en fin de semaine

4 – Avez-vous des exemples de médicament pour lesquelles cela arrive souvent ?

.....
.....
.....
.....

Et parmi les médicaments suivants ?

- **AMBISOME**	☐ oui	☐ non
- **CANCIDAS**	☐ oui	☐ non
- **CIPROFLOXACINE**	☐ oui	☐ non
- **CLINDAMYCINE**	☐ oui	☐ non
- **FOSFOCINE**	☐ oui	☐ non
- **KEPPRA**	☐ oui	☐ non
- **NIMBEX**	☐ oui	☐ non
- **PIPERACILLINE/TAZOBACTAM**	☐ oui	☐ non
- **PRODILANTIN**	☐ oui	☐ non
- **VFEND**	☐ oui	☐ non

Annexe 5: Questionnaire pour l'enquête préliminaire auprès du personnel infirmier de l'unité d'oncologie pédiatrique

QUESTIONNAIRE ONCO PED

1 - Combien de préparations de médicament injectables à partir d'un flacon réalisez-vous par jour en moyenne : .....

2 - Vous arrive-t-il de ne pas utiliser l'intégralité du flacon lors de la préparation ?

- ☐ souvent
- ☐ parfois
- ☐ rarement
- ☐ jamais

3 – Si oui, que faites-vous des restes :

- ☐ Vous les jetez immédiatement
- ☐ Vous les jetez en fin de journée
- ☐ Vous les jetez le lendemain
- ☐ Vous les jetez en fin de semaine

4 – Avez-vous des exemples de médicament pour lesquelles cela arrive souvent ?

.....
.....
.....
.....

Et parmi les médicaments suivants ?

- **ACTOSOLV UROKINASE**	☐ oui	☐ non
- **AMBISOME**	☐ oui	☐ non
- **CANCIDAS**	☐ oui	☐ non
- **CEFTAZIDIME**	☐ oui	☐ non
- **CELLCEPT**	☐ oui	☐ non
- **CLINDAMYCINE**	☐ oui	☐ non
- **CYMEVAN**	☐ oui	☐ non
- **FASTURTEC**	☐ oui	☐ non
- **GRANOCYTE**	☐ oui	☐ non
- **IMIPENEM**	☐ oui	☐ non
- **INNOHEP**	☐ oui	☐ non
- **KEPPRA**	☐ oui	☐ non
- **PIPERACILLINE/TAZOBACTAM**	☐ oui	☐ non
- **TARGOCID**	☐ oui	☐ non
- **UROMITEXAN**	☐ oui	☐ non
- **VANCOMYCINE**	☐ oui	☐ non
- **XYLOCARD**	☐ oui	☐ non

Annexe 6: Questionnaire pour l'enquête préliminaire auprès du personnel infirmier de l'unité d'oncologie et hématologie

QUESTIONNAIRE ONCO HEMATO

1 - Combien de préparations de médicament injectables à partir d'un flacon réalisez-vous par semaine en moyenne : .....

2 - Vous arrive-t-il de ne pas utiliser l'intégralité du flacon lors de la préparation ?

- ☐ souvent
- ☐ parfois
- ☐ rarement
- ☐ jamais

3 – Si oui, que faites-vous des restes :

- ☐ Vous les jetez immédiatement
- ☐ Vous les jetez en fin de journée
- ☐ Vous les jetez le lendemain
- ☐ Vous les jetez en fin de semaine

4 - Selon vous, quels sont les médicaments dont les flacons ne sont pas souvent utilisé intégralement lors de la reconstitution ? .....
.....
.....
.....

Et parmi les médicaments suivants ?

- **ACTOSOLV UROKINASE**	☐ oui	☐ non
- **AMBISOME**	☐ oui	☐ non
- **CANCIDAS**	☐ oui	☐ non
- **CEFEPIME**	☐ oui	☐ non
- **CEFTAZIDIME**	☐ oui	☐ non
- **CUBICIN**	☐ oui	☐ non
- **CYMEVAN**	☐ oui	☐ non
- **FASTURTEC**	☐ oui	☐ non
- **PIPERACILLINE/TAZOBACTAM**	☐ oui	☐ non
- **TARGOCID**	☐ oui	☐ non
- **VFEND**	☐ oui	☐ non

Annexe 7: Tableau de résultats de l'étude préliminaire bactériologique

Numéro échantillons	J0	JO control	JO	JO control	Identification bactérienne	J3	J3 control	J3	J3 control	Identification bactérienne	J7	J7 control	J7	J7 control	Identification bactérienne
1	0		0			0		0			0		0		
2	0		0			0		1	0 - 0	Staph capitis	0		0		
3	0		0			1	0 - 0	0			0		0		
4	0		0			0		0			0		0		
5	0		0			0		0			0		0		
6	0		0			0		2	0 - 0	Staph cap + Staph aur	0		0		
7	0		0			0		1	0 - 0	Staph capitis	0		0		
8	0		0			0		0			0		0		
9	0		0			0		0			0		0		
10	0		0			0		0			0		0		
11	0		0			0		4	0 - 0	Staph auricularis	0		0		
12	0		0			0		0			0		0		
13	0		0			0		0			0		0		
14	0		0			0		0			0		0		
15	0		0			0		1	0 - 0	Staph auricularis	0		0		
16	0		0			0		+++	0 - 0	Staph capitis	1	0 - 0	0	0 - 0	Staph capitis
17	0		0			0		0			0		0		
18	0		0			0		2	0 - 0	Staph auricularis	0		0		
19	0		0			0		0			0		0		
20	0		0			0		0			0		0		
21	0		0			0		0			0		0		
22	0		0			0		0			0		0		
23	0		0			0		0			0		0		
24	0		0			0		0			0		0		
25	0		0			0		0			0		0		
26	0		0			0		0			0		0		
27	0		0			0		0			0		0		
28	0		0			0		0			0		0		
29	0		0			0		0			0		0		
30	0		0			0		0			0		0		
31	0		0			0		0			0		0		
32	0		0			0		0			0		0		
33	0		0			0		0			0		0		
34	0		0			0		0			0		0		
35	0		0			0		0			0		0		
36	0		0			0		0			0		0		
37	0		0			0		0			0		0		
38	0		0			0		0			0		0		
39	0		0			0		0			0		0		
40	0		0			0		0			0		0		
41	0		0			0		0			0		0		
42	0		0			18	0 - 0	0		Micrococ luteus / lylae	0		0		
43	0		0			0		0			0		0		
44	0		0			0		0			0		0		
45	0		0			0		0			0		0		
46	0		0			0		1	0 - 0	Staph auricularis	0		0		
47	0		0			0		0			0		0		
48	0		0			0		0			0		0		
49	0		0			0		0			0		0		
50	0		0			0		0			0		0		
51	0		0			0		0			0		0		
52	0		0			0		0			0		0		
53	0		0			0		0			0		0		
54	0		0			0		0			0		0		
55	0		0			0		0			0		0		
56	0		0			0		0			0		0		
57	0		0			0		0			0		0		
58	0		0			0		0			0		0		
59	0		0			0		0			0		0		
60	0		0			0		0			0		0		
61	0		0			0		0			0		0		
62	0		0			0		0			0		0		
63	0		0			0		0			0		0		
64	0		0			0		0			0		0		
65	0		0			0		0			0		0		
66	0		0			0		0			0		0		
67	0		0			0		0			0		0		
68	0		0			0		0			0		0		
69	0		0			0		0			0		0		
70	0		0			0		0			0		0		
71	1	0 - 0	0		Staph auricularis	0		0			0		0		
72	0		0			0		0			0		0		
73	0		0			0		0			0		0		
74	0		0			0		0			0		0		
75	0		0			0		0			0		0		
76	0		0			0		0			0		0		
77	0		0			0		0			0		0		
78	0		0			0		0			0		0		
79	0		0			0		0			0		0		
80	0		0			0		0			0		0		
81	0		0			0		0			0		0		
82	0		0			0		0			0		0		
83	0		0			0		0			0		0		
84	0		0			0		0			0		0		
85	0		0			0		0			0		0		
86	0		0			0		0			0		0		
87	0		0			0		0			0		0		
88	0		0			0		0			0		0		
89	0		0			0		0			0		0		
90	0		0			0		0			0		0		

91	0		0			0		0			0		0		
92	0		0			0		0			0		0		
93	0		0			0		0			0		0		
94	0		0			0		0			0		0		
95	0		0			0		0			0		0		
96	0		0			0		0			0		0		
97	0		0			0		0			0		0		
98	0		0			0		0			0		0		
99	0		0			0		0			0		0		
100	0		0			0		0			0		0		
101	0		0			0		0			0		0		
102	0		0			0		0			3	0 - 0	0		
103	0		0			0		0			1	0 - 0	0		
104	0		0			0		0			0		0		
105	0		0			0		0			0		0		
106	0		0			0		0			0		0		
107	0		0			0		0			0		0		
108	0		0			0		0			0		0		
109	0		0			0		0			0		0		
110	0		0			0		0			0		0		
111	0		0			0		0			0		0		
112	0		0			0		0			0		0		
113	0		0			0		0			0		0		
114	0		0			0		0			0		0		
115	0		0			0		0			0		0		
116	0		0			0		0			0		0		
117	0		0			0		0			0		0		
118	0		0			0		0			0		0		
119	0		0			0		0			0		0		
120	0		0			0		0			0		0		
121	0		0			0		0			0		0		
122	0		0			0		0			0		0		
123	0		0			1	0 - 0	0		Ident. impossible	0	0 - 0	0	0 - 0	
124	0		0			2	0 - 0	0		Staph auricularis	0	0 - 0	0	0 - 0	
125	0		0			0		0			0		0		
126	0		0			0		0			0		0		
127	0		0			0		0			0		0		
128	0		0			0		0			0		0		
129	0		0			0		0			0		0		
130	0		0			0		0			0		0		
131	0		0			0		0			0		0		
132	0		0			0		0			0		0		
133	0		0			0		0			0		0		
134	0		0			0		0			0		0		
135	0		0			1	0 - 0	0		Staph capitis	0	0 - 0	0	0 - 0	
136	0		0			0		0			0		0		
137	0		0			0		0			0		0		
138	0		0			0		0			0		0		
139	0		0			0		0			0		0		
140	0		0			0		0			0		0		
141	0		0			0		0			0		0		
142	0		0			0		0			0		0		
143	0		0			0		0			0		0		
144	0		0			1	0 - 0	0		Staph capitis	0	0 - 0	0	0 - 0	
145	0		0			0		0			0		0		
146	0		0			0		0			0		0		
147	0		0			0		0			0		0		
148	0		0			0		0			0		0		
149	0		0			0		0			0		0		
150	0		0			0		0			0		0		
151	0		0			0		0			0		0		
152	0		0			0		0			0		0		
153	0		0			0		0			0		0		
154	0		0			0		0			0		0		
155	0		0			0		0			0		0		
156	0		0			0		0			0		0		
157	0		0			0		0			0		0		
158	0		0			0		0			0		0		
159	0		0			0		0			1	0 - 0	0		
160	0		0			0		0			0		0		
T fertilité	+++		+++		Staph epidermidis	+++		+++		Staph epidermidis	+++		+++		
T négatif	0		0			0		0			0		0		

Annexe 8: Tableau de résultats de l'étude préliminaire de stabilité

Solution J0	[ganciclovir, µg/L]	[ganciclovir,mg/ml]	solution J3	[ganciclovir, µg/L]	[ganciclovir,mg/ml]	Solution J5	[ganciclovir, µg/L]	[ganciclovir,mg/ml]
Sol N 1a j0	12400000	12,4	Sol N 1a j3	12000000	12,0	Sol N 1a j5	11700000	11,7
Sol N 1b j0	14200000	14,2	Sol N 1b j3	12500000	12,5	Sol N 1b j5	14700000	14,7
Sol N 2a j0	15600000	15,6	Sol N 2a j3	15400000	15,4	Sol N 2a j5	11100000	11,1
Sol N 2b j0	14200000	14,2	Sol N 2b j3	13700000	13,7	Sol N 2b j5	12200000	12,2
Sol N 3a j0	13800000	13,8	Sol N 3a j3	11400000	11,4	Sol N 3a j5	14300000	14,3
Sol N 3b j0	12100000	12,1	Sol N 3b j3	13300000	13,3	Sol N 3b j5	12500000	12,5
Sol N 4a j0	14000000	14,0	Sol N 4a j3	13100000	13,1	Sol N 4a j5	14000000	14,0
Sol N 4b j0	13800000	13,8	Sol N 4b j3	13000000	13,0	Sol N 4b j5	16800000	16,8
Sol N 5a j0	12200000	12,2	Sol N 5a j3	12900000	12,9	Sol N 5a j5	13200000	13,2
Sol N 5b j0	12100000	12,1	Sol N 5b j3	13900000	13,9	Sol N 5b j5	12900000	12,9
Sol N 6a j0	13500000	13,5	Sol N 6a j3	14100000	14,1	Sol N 6a j5	17400000	17,4
Sol N 6b j0	13500000	13,5	Sol N 6b j3	14700000	14,7	Sol N 6b j5	13500000	13,5
Sol N 7a j0	11600000	11,6	Sol N 7a j3	12900000	12,9	Sol N 7a j5	13600000	13,6
Sol N 7b j0	15100000	15,1	Sol N 7b j3	12300000	12,3	Sol N 7b j5	14400000	14,4
Sol N 8a j0	11900000	11,9	Sol N 8a j3	13700000	13,7	Sol N 8a j5	12300000	12,3
Sol N 8b j0	12800000	12,8	Sol N 8b j3	14100000	14,1	Sol N 8b j5	14400000	14,4
Sol N 9a j0	13100000	13,1	Sol N 9a j3	12200000	12,2	Sol N 9a j5	12300000	12,3
Sol N 9b j0	12300000	12,3	Sol N 9b j3	14300000	14,3	Sol N 9b j5	13600000	13,6
Sol N 10 c j0	12100000	12,1	Sol N 10 a j3	13400000	13,4	Sol N 10 a j5	13800000	13,8
Sol N 10 c j0	12400000	12,4	Sol N 10 b j3	14100000	14,1	Sol N 10 b j5	11900000	11,9
MOYENNE		**13,135**			**13,35**			**13,53**
Sol BD 1a j0	9700000	9,7	Sol BD 1a j3	9200000	9,2	Sol BD 1a j5	10800000	10,8
Sol BD 1b j0	8900000	8,9	Sol BD 1b j3	10300000	10,3	Sol BD 1b j5	10000000	10,0
Sol BD 2a j0	10400000	10,4	Sol BD 2a j3	9900000	9,9	Sol BD 2a j5	10000000	10,0
Sol BD 2b j0	9000000	9,0	Sol BD 2b 3	8900000	8,9	Sol BD 2b j5	11800000	11,8
Sol BD 3a j0	8100000	8,1	Sol BD 3a j3	9500000	9,5	Sol BD 3a j5	10000000	10,0
Sol BD 3b j0	9800000	9,8	Sol BD 3b j3	10700000	10,7	Sol BD 3b j5	10200000	10,2
Sol BD 4a j0	9400000	9,4	Sol BD 4a j3	10200000	10,2	Sol BD 4a j5	12500000	12,5
Sol BD 4b j0	8000000	8,0	Sol BD 4b j3	9500000	9,5	Sol BD 4b j5	9000000	9,0
Sol BD 5a j0	10700000	10,7	Sol BD 5a j3	10600000	10,6	Sol BD 5a j5	10400000	10,4
Sol BD 5b j0	11000000	11,0	Sol BD 5b j3	10600000	10,6	Sol BD 5b j5	11300000	11,3
Sol BD 6a j0	10200000	10,2	Sol BD 6a j3	10600000	10,6	Sol BD 6a j5	12200000	12,2
Sol BD 6b j0	10500000	10,5	Sol BD 6b j3	10600000	10,6	Sol BD 6b j5	10300000	10,3
Sol BD 7a j0	9900000	9,9	Sol BD 7a j3	9700000	9,7	Sol BD 7a j5	8600000	8,6
Sol BD 7b j0	10200000	10,2	Sol BD 7b j3	10100000	10,1	Sol BD 7b j5	11500000	11,5
Sol BD 8a j0	10600000	10,6	Sol BD 8a j3	9800000	9,8	Sol BD 8a j5	10400000	10,4
Sol BD 8b j0	9600000	9,6	Sol BD 8b j3	9900000	9,9	Sol BD 8b j5	9700000	9,7
Sol BD 9a j0	9400000	9,4	Sol BD 9a j3	10000000	10,0	Sol BD 9a j5	11100000	11,1
Sol BD 9b j0	9700000	9,7	Sol BD 9b j3	9400000	9,4	Sol BD 9b j5	9500000	9,5
Sol BD 10 a j0	10500000	10,5	Sol BD 10 a j3	9200000	9,2	Sol BD 10 a j5	11100000	11,1
Sol BD 10 b j0	9400000	9,4	Sol BD 10 b j3	10000000	10,0	Sol BD 10 b j5	10000000	10,0
MOYENNE		**9,75**			**9,935**			**10,52**

Annexe 9: Tableau de résultats de l'étude observationnelle de bactériologie

Numéro échantillons	Date J0	Date de mise en culture	Date de lecture GELOSE J0 + 2	Résultats GELOSE à J0 + 2	Date de lecture Bouillon J0 + 5	Résultats Bouillon J0 + 5	Identification bactérienne	Date J3	Date de mise en culture	Date lecture GELOSE J3+2	Résultats GELOSE à J3 + 2	Date lecture Bouillon J3 + 5	Résultats Bouillon J3 + 5	Identification bactérienne	Date J7	Date de mise en culture	Date lecture GELOSE J7 + 2	Résultats GELOSE J7 + 2	Date lecture Bouillon J7 + 5	Résultats Bouillon J7 + 5	Identification bactérienne
Réa - 2	06-mars	06-mars	09-mars	NEG	11-mars	NEG		09-mars	09-mars	11-mars	NEG	14-mars	NEG		13-mars	13-mars	15-mars	NEG	18-mars	NEG	
Réa - 3	06-mars	09-mars	11-mars	NEG	13-mars	NEG		09-mars	09-mars	11-mars	NEG	14-mars	NEG		13-mars	13-mars	15-mars	NEG	18-mars	NEG	
Réa - 4	07-mars	09-mars	11-mars	NEG	13-mars	NEG		10-mars	10-mars	12-mars	NEG	15-mars	NEG								
Réa - 5	08-mars	09-mars	11-mars	NEG	13-mars	NEG		11-mars	11-mars	13-mars	NEG	15-mars	NEG								
Réa - 6	08-mars	09-mars	11-mars	NEG	13-mars	NEG		11-mars	11-mars	13-mars	NEG	15-mars	NEG								
Réa - 7	09-mars	10-mars	12-mars	NEG	15-mars	NEG		12-mars	12-mars	14-mars	NEG	17-mars	NEG								
Réa-8	11-mars	11-mars	13-mars	NEG	16-mars	NEG									18-mars	19-mars	21-mars	POS	24-mars	NEG	Staphylcoocus coagulase negative
Réa-9	12-mars	13-mars	15-mars	NEG	18-mars	NEG									19-mars	19-mars	21-mars	NEG	24-mars	NEG	
Réa-15	18-mars	19-mars	21-mars	NEG	24-mars	NEG		21-mars	23-mars	25-mars	NEG	28-mars	NEG		25-mars	25-mars	27-mars	NEG	30-mars	NEG	
Néphro -1	19-mars	20-mars	22-mars	NEG	25-mars	NEG		22-mars	23-mars	25-mars	NEG	28-mars	NEG		26-mars	26-mars	28-mars	NEG	31-mars	NEG	
Réa-16	20-mars	20-mars	22-mars	NEG	25-mars	NEG		23-mars	23-mars	25-mars	NEG	28-mars	NEG		27-mars	27-mars	29-mars	NEG	01-avr	NEG	
Réa-17	21-mars	23-mars	25-mars	NEG	28-mars	NEG															
Néphro-2	21-mars	23-mars	25-mars	NEG	28-mars	NEG		24-mars	24-mars	26-mars	NEG	29-mars	NEG		28-mars	30-mars	01-avr	NEG	04-avr	NEG	
Réa-18	22-mars	23-mars	25-mars	NEG	28-mars	NEG		25-mars	25-mars	27-mars	NEG	30-mars	NEG		29-mars	30-mars	01-avr	NEG	04-avr	NEG	
Néphro-3	23-mars	24-mars	26-mars	NEG	29-mars	NEG		26-mars	26-mars	28-mars	NEG	31-mars	NEG		30-mars	30-mars	01-avr	NEG	04-avr	NEG	
Nephro-4	25-mars	26-mars	28-mars	NEG	31-mars	POS	Micrococcus luteus	28-mars	30-mars	01-avr	NEG	04-avr	NEG		01-avr	01-avr	03-avr	POS	06-avr	NEG	Bacillus Cereleus
Nephro-5	27-mars	30-mars	01-avr	NEG	04-avr	NEG		30-mars	30-mars	01-avr	NEG	04-avr	NEG		03-avr	03-avr	05-avr	NEG	08-avr	NEG	
Hépato-1	27-mars	30-mars	01-avr	NEG	04-avr	NEG		30-mars	30-mars	01-avr	NEG	04-avr	NEG		03-avr	03-avr	05-avr	NEG	08-avr	NEG	
Hépato-2	29-mars	30-mars	01-avr	NEG	04-avr	NEG		01-avr	01-avr	03-avr	NEG	06-avr	NEG		05-avr	07-avr	09-avr	NEG	12-avr	NEG	
Néphro-6	29-mars	30-mars	01-avr	NEG	04-avr	NEG		01-avr	01-avr	03-avr	NEG	06-avr	NEG		05-avr	07-avr	09-avr	NEG	12-avr	NEG	
Hépato-3	30-mars	31-mars	02-avr	NEG	05-avr	NEG		02-avr	02-avr	04-avr	NEG	07-avr	NEG		06-avr	07-avr	09-avr	NEG	12-avr	NEG	
Néphro-7	31-mars	01-avr	03-avr	NEG	06-avr	NEG															
Réa-19	06-avr	07-avr	09-avr	NEG	12-avr	NEG		09-avr	09-avr	11-avr	NEG	14-avr	NEG		13-avr	13-avr	15-avr	NEG	18-avr	NEG	
Réa-20	08-avr	08-avr	10-avr	NEG	13-avr	NEG		11-avr	13-avr	15-avr	NEG	18-avr	NEG		15-avr	15-avr	17-avr	NEG	20-avr	NEG	
Réa-21	09-avr	10-avr	12-avr	NEG	14-avr	NEG		12-avr	13-avr	15-avr	NEG	18-avr	NEG		16-avr	16-avr	18-avr	NEG	21-avr	NEG	

Annexe 10: Fiches de recueil d'observations

Phase d'observation

Service : _____

N° d'observation : _____

Date et heure de l'observation : ____/____/_____ ____ : ____

Observateur : _____

IDE : _____

Locaux de préparation :

- □ Hotte
- □ Paillasse

Protection/hygiène

Protection du plan de travail :

- □ Champ de soins (stérile ou non) : oui / non

Règles d'hygiène :

- □ Lavage des mains : oui / non
- □ SHA : oui / non
- □ Décontamination du plan de travail :
  - Avant la préparation : oui / non
  - Après la préparation : oui / non
- □ Décontamination des flacons :
  - Flacon(s) de Cymevan : oui / non
  - Ecoflac : oui / non
  - Flex : oui / non

Vêtements:

- □ Masque : oui / non
- □ Lunettes : oui / non
- □ Gants : oui / non
- □ Charlotte : oui / non
- □ Surblouse de protection : oui / non

Environnement

- □ Espace fermé
- □ Espace ouvert
  - Nombre de passages : _____

Patients

Patient 1 :

- Initiale Patient : _ _ _ _ _ ***Format NNN PP***
- Date de naissance : _ _/_ _/_ _ _ _ ***Format JJ/MM/AAAA***
- Sexe : M/F
- Poids : _____ kg
- Clairance de la créatinine : _____ ml/min
- Créatinémie : _____ µmo/l
- Indication :
  Contexte :

  - Syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA)
    - Traitement d'attaque
    - Rétinite à CMV
    - Traitement d'entretien
  - Transplantation
    - Traitement des infections généralisées ou des localisations viscérales
    - Traitement précoce chez les greffés de moelle allogénique
    - Traitement d'entretien chez les greffés de moelle allogénique
    - Traitement prophylactique après greffe d'organe
- Posologie : _____ mg/kg ____ fois/jour
- Dose à administrer : _____ mg
- Heure d'administration : _____
- Date J1 : _____
- Durée du traitement : _____jours

Patient 2 :

- Initiale Patient : _ _ _ _ _ ***Format NNN PP***
- Date de naissance : _ _/_ _/_ _ _ _ ***Format JJ/MM/AAAA***
- Sexe : M/F
- Poids : _____ kg
- Clairance de la créatinine : _____ ml/min
- Créatinémie : _____ µmo/l
- Indication :
  Contexte :

  - Syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA)
    - Traitement d'attaque

        - Rétinite à CMV
        - Traitement d'entretien
    - Transplantation
        - Traitement des infections généralisées ou des localisations viscérales
        - Traitement précoce chez les greffés de moelle allogénique
        - Traitement d'entretien chez les greffés de moelle allogénique
        - Traitement prophylactique après greffe d'organe
- Posologie : _____ mg/kg ____ fois/jour
- Dose à administrer : _____ mg
- Heure d'administration : _____
- Date J1 : _____
- Durée du traitement : _____jours

Patient 3 :

- Initiale Patient : _ _ _ _ _ ***Format NNN PP***
- Date de naissance : _ _ _ _ /_ _/_ _ ***Format AAAA/MM/JJ***
- Sexe : M/F
- Poids : _____ kg
- Clairance de la créatinine : _____ ml/min
- Créatinémie : _____ µmo/l
- Indication :
  Contexte :

    - Syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA)
        - Traitement d'attaque
        - Rétinite à CMV
        - Traitement d'entretien
    - Transplantation
        - Traitement des infections généralisées ou des localisations viscérales
        - Traitement précoce chez les greffés de moelle allogénique
        - Traitement d'entretien chez les greffés de moelle allogénique
        - Traitement prophylactique après greffe d'organe
- Posologie : _____ mg/kg en ____ fois/jour
- Dose à administrer : ____ mg

- □ Heure d'administration : _____
- □ Date J1 : _____
- □ Durée du traitement : _____jours

Préparation

Nombre de patient(s) : _____

Nombre de préparations :_____

- □ Flex
- □ Seringues
- □ Ecoflac

Dose totale à préparer : _____ mg

Modalités de préparation :

- □ 1 flacon par patient
- □ Préparation de doses collectives
- □ Préparation pour une administration par patient
- □ Préparation pour plusieurs administrations par patient : _____

Matériel utilisé :

- □ Seringue :
- □ Aiguille :
- □ Ecoflac :
- □ Flex :
- □ Perfuseur :
- □ Dosette :
- □ Dispositif de transfert :

Nombre de flacons reconstitués : _____

- □ Solvant de reconstitution :
  - ➢ NaCl 0,9%
  - ➢ EPPI
- □ Solvant de dilution :
  - ➢ G5 %
  - ➢ NaCl 0,9%

Utilisation d'un reliquat : oui / non

- □ Volume restant : _____ml
- □ Volume prélevé : _____ml

Volume/dose de solution reconstituée à prélever :

- □ Patient 1 : _____ ml _____ mg volume de reconstitution : _____ ml
- □ Patient 2 : _____ ml _____ mg volume de reconstitution : _____ ml

- □ Patient 3 : _____ ml _____ mg volume de reconstitution : _____ ml

Reliquat(s) :

- □ Pas de reliquat
- □ Reliquat jeté
- □ Reliquat conservé

Volume/dose restant dans le(s) reliquat(s) :

- □ Patient 1 : _____ ml _____ mg
- □ Patient 2 : _____ ml _____ mg
- □ Patient 3 : _____ ml _____ mg

Temps de préparation : _____ minutes _____ secondes

Remarque(s) :

Phase DTSC / Groupe PHASEAL

Service : _____

N° d'observation : _____

Date et heure de l'observation : ____/____/_____ ____ : ____

Observateur : _____

IDE : _____

Locaux de préparation :

- □ Hotte
- □ Paillasse

Protection/hygiène

Protection du plan de travail :

- □ Champ de soins (stérile ou non) : oui / non

Règles d'hygiène :

- □ Lavage des mains : oui / non
- □ SHA : oui / non
- □ Décontamination du plan de travail :
  - Avant la préparation : oui / non
  - Après la préparation : oui / non
- □ Décontamination des flacons : oui / non

Vêtements:

- □ Masque : oui / non
- □ Lunettes : oui / non
- □ Gants : oui / non
- □ Charlotte : oui / non
- □ Surblouse de protection : oui / non

Environnement

- □ Espace fermé
- □ Espace ouvert
  - ➢ Nombre de passages : _____

Patients

Patient 1 :

- Initiale Patient : _ _ _ _ _ ***Format NNN PP***
- Date de naissance : _ _/_ _/_ _ _ _ ***Format JJ/MM/AAAA***
- Sexe : M / F
- Poids : _____ kg
- Clairance de la créatinine : _____ ml/min
- Créatinémie : _____ µmo/l
- Indication :
  Contexte :

  - Syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA)
    - Traitement d'attaque
    - Rétinite à CMV
    - Traitement d'entretien
  - Transplantation
    - Traitement des infections généralisées ou des localisations viscérales
    - Traitement précoce chez les greffés de moelle allogénique
    - Traitement d'entretien chez les greffés de moelle allogénique
    - Traitement prophylactique après greffe d'organe
- Posologie : _____ mg/kg ____ fois/jour
- Dose à administrer : _____ mg
- Heure d'administration : _____
- Date J1 : _____
- Durée du traitement : _____jours

Patient 2 :

- Initiale Patient : _ _ _ _ _ ***Format NNN PP***
- Date de naissance : _ _/_ _/_ _ _ _ ***Format JJ/MM/AAAA***
- Sexe : M/F
- Poids : _____ kg
- Clairance de la créatinine : _____ ml/min
- Créatinémie : _____ µmo/l
- Indication :
  Contexte :

  - Syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA)
    - Traitement d'attaque

        - Rétinite à CMV
        - Traitement d'entretien
    - Transplantation
        - Traitement des infections généralisées ou des localisations viscérales
        - Traitement précoce chez les greffés de moelle allogénique
        - Traitement d'entretien chez les greffés de moelle allogénique
        - Traitement prophylactique après greffe d'organe
- Posologie : _____ mg/kg ____ fois/jour
- Dose à administrer : _____ mg
- Heure d'administration : _____
- Date J1 : _____
- Durée du traitement : _____jours

Patient 3 :

- Initiale Patient : _ _ _ _ _ ***Format NNN PP***
- Date de naissance : _ _ _ _ /_ _/_ _ ***Format AAAA/MM/JJ***
- Sexe : M/F
- Poids : _____ kg
- Clairance de la créatinine : _____ ml/min
- Créatinémie : _____ µmo/l
- Indication :
    - Syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA)
        - Traitement d'attaque
        - Rétinite à CMV
        - Traitement d'entretien
    - Transplantation
        - Traitement des infections généralisées ou des localisations viscérales
        - Traitement précoce chez les greffés de moelle allogénique
        - Traitement d'entretien chez les greffés de moelle allogénique
        - Traitement prophylactique après greffe d'organe
- Posologie : _____ mg/kg en ____ fois/jour
- Dose à administrer : ____ mg
- Heure d'administration : _____
- Date J1 : _____

- □ Durée du traitement : _____jours

Préparation

POCHE MERE

N° de PM : _____

Nombre de flacons reconstitués : _____

- □ Solvant de reconstitution :
  - ➢ NaCl 0,9%
  - ➢ EPPI
- □ Solvant de dilution et volume :
  - ➢ G5 %
  - ➢ NaCl 0,9%

Matériel utilisé :

- □ Protector :
- □ Injector :
- □ Connector :
- □ Flex :
- □ Ecoflac :
- □ Dosette :
- □ Seringue :

Concentration finale :

- □ 5mg/ml
- □ 6mg/ml
- □ 8mg/ml
- □ 10mg/ml
- □ Autre : _____ mg/ml

Temps de préparation : _____ minutes _____ secondes

Remarques :

SERINGUES/ECOFLAC

N° de la PM : _____

Date et heure de préparation de la PM utilisée : ____/____/_____ ____ : ____

Nombre de patient(s) : _____

Nombre de préparations :_____

Matériel utilisé :

- □ Connector :

- □ Injector :
- □ Seringue :
- □ Flex :
- □ Ecoflac :

Volume /dose de la PM à prélever :

- □ Patient 1 : _____ ml _____ mg
- □ Patient 2 : _____ ml _____ mg
- □ Patient 3 : _____ ml _____ mg

Volume/dose prélevés total : _____ ml _____ mg

Volume/dose restant dans la PM : _____ ml _____ mg

Temps de préparation : _____ minutes _____ secondes

Remarques :

Annexe 11: Tableau de résultats de la simulation des coûts avec l'utilisation de poches standardisés

	SS 500mg (1 vials)					
Conservation	**24h**	**2 days**	**3 days**	**4 days**	**5 days**	**7 days**
Nb vial used	44	42	41	41	41	41
Drug cost / prep	27,79 €	26,53 €	25,89 €	25,89 €	25,89 €	25,89 €
Material cost / prep	9,14 €	8,99 €	8,92 €	8,92 €	8,92 €	8,92 €
Total costs / prep	**36,93 €**	**35,52 €**	**34,81 €**	**34,81 €**	**34,81 €**	**34,81 €**

	SS 1000mg (2 vials)					
Conservation	**24h**	**2 days**	**3 days**	**4 days**	**5 days**	**7 days**
Nb vial used	46	40	36	34	34	32
Drug cost / prep	29,05 €	25,26 €	22,74 €	21,47 €	21,47 €	20,21 €
Material cost / prep	9,32 €	8,88 €	8,59 €	8,44 €	8,44 €	8,30 €
Total costs / prep	**38,38 €**	**34,15 €**	**31,33 €**	**29,92 €**	**29,92 €**	**28,51 €**

	SS 1500mg (3 vials)					
Conservation	**24h**	**2 days**	**3 days**	**4 days**	**5 days**	**7 days**
Nb vial used	69	39	36	33	33	30
Drug cost / prep	43,58 €	24,63 €	22,74 €	20,84 €	20,84 €	18,95 €
Material cost / prep	11,08 €	8,85 €	8,63 €	8,40 €	8,40 €	8,18 €
Total costs / prep	**54,66 €**	**33,48 €**	**31,36 €**	**29,25 €**	**29,25 €**	**27,13 €**

	SS 2000mg (4 vials)					
Conservation	**24h**	**2 days**	**3 days**	**4 days**	**5 days**	**7 days**
Nb vial used	92	60	48	40	40	36
Drug cost / prep	58,11 €	37,89 €	30,32 €	25,26 €	25,26 €	22,74 €
Material cost / prep	12,78 €	10,40 €	9,51 €	8,92 €	8,92 €	8,62 €
Total costs / prep	**70,88 €**	**48,30 €**	**39,83 €**	**34,18 €**	**34,18 €**	**31,36 €**

Annexe 12: Questionnaire sur l'évaluation de l'utilisation du dispositif de transfert en système clos BD PhaSeal™

Evaluation de l'utilisation du dispositif de transfert en système clos (DTSC) BD PhaSeal™ pour la reconstitution et préparation du Cymevan© dans les unités de soins par les IDE

Unités de soins :

Evaluation de la sécurité apportée par le DTSC (Gestion des risques)

	Inexistant	Faible	Important	Très important
Risque de piqure				
Dissémination de liquide				
Dissémination d'aérosols				
Sentiment de sécurité général				

Commentaires :

Evaluation de l'ergonomie du DTSC

	Très difficile	Difficile	Facile	Très facile
Mise en place du protecteur sur le flacon				
Mise en place du connecteur sur le flex/Ecoflac				
Connection injecteur-connecteur				
Prélèvement de petits et grands volumes				
Prélèvement de la totalité du flacon de Cymevan® reconstitué				
Injection de petits et grands volumes				
Préparation d'une poche mère (PM)				
Préparation d'un Ecoflac à partir d'une PM				
Intuitivité de la manipulation				
Préhension du dispositif monté				
Ouverture des sachets				
Gestion des déchets				

Commentaires :

Evaluation globale de l'utilisation du DTSC

Quelle est votre appréciation sur le dispositif BD PhaSeal ?	 **1**	 **2**	 **3**	 **4**
Niveau de satisfaction globale de l'utilisation du DTSC				
Etes-vous prêts à utiliser ce dispositif dans votre quotidien?				

Commentaires :

Evolution de la perception des risques vis-à-vis de la manipulation du Cymevan® et autres molécules dangereuses

	Avant l'étude				Après l'étude			
	 **1**	 **2**	 **3**	 **4**	 **1**	 **2**	 **3**	 **4**
Connaissance de la toxicité du Cymevan								
Connaissance des médicaments préparés considérés comme dangereux								
Connaissance de l'équipement de protection individuel à utiliser lors de la manipulation des médicaments dangereux								
Utilisation de l'équipement de protection individuel lors de la préparation et administration des médicaments dangereux								
Perception du risque lors de la manipulation des médicaments dangereux								
Sentiment de sécurité lors de la manipulation des médicaments dangereux								
Préoccupé par les risques à long terme de l'exposition à des médicaments dangereux								
Capable de tolérer un certain niveau de pratique inadéquate quand la charge de travail est plus importante								

Commentaires :

Est-ce que vous souhaiteriez avoir des informations complémentaires / suivre une formation sur la manipulation des médicaments dangereux

Annexe 13 : Protocole de préparation d'une poche mère de Cymevan® avec le dispositif de transfert en système clos BD PhaSeal™

Description protocole PhaSeal

Concentration des poches mères en fonction du nombre de flacons à reconstituer et du volume du Flex/Ecoflac :

Nombre de flacon(s) de Cymevan® 500mg à reconstituer	1	2	3	4	5
Volume du Flex/Ecoflac de NaCl 0,9% (ml)	100	100	250	250	250
Concentration en Cymevan® (mg/ml)	5	10	6	8	10

*Pour un patient qui a **2 administrations par jour** ➔ la PM sera utilisée pour **préparer 3 doses** à administrer (ex : 8h, 20h et 8h le lendemain)*
*Pour un patient qui a **1 administration par jour** ➔ la PM sera utilisée pour **préparer 2 doses** à administrer (ex : 20h et 20h le lendemain)*

Matériel à utiliser pour la reconstitution du Cymevan® :



Protector P21



Injector N35



Connector C100



Flacon Cymevan®



Seringue Luer Lock



Poche NaCl 0,9%

Préparation de la poche mère de Cymevan® :

Préparation d'une poche mère (PM) pour **un ou plusieurs patients pour une durée de 24h.**
Cette PM pourra être utilisée uniquement pendant **24h** soit **3 administrations par patient maximum.**
Elle doit être **conservée entre 2 et 8°C** avec le connecteur C100.
Choisir le **volume du Flex/Ecoflac** en fonction du **nombre de flacons à reconstituer.**

1) Percuter le flacon de poudre avec le Protector P21



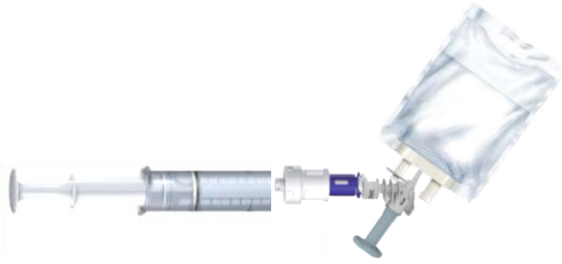
2) Connecter le Connector C100 sur la Flex de NaCl 0.9%



3) Connecter l'Injector N35 sur la seringue LL



4) Prélever **10ml de NaCl 0,9%** dans le Flex et l'injecter dans le flacon de Cymevan®



5) Agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre. Vérifier la limpidité de la solution obtenue

6) Suivre la même procédure pour reconstituer les autres flacons si besoin

7) **Prélever l'intégralité du ou des flacons** de solution de Cymevan® et les réinjecter dans le flex de NaCl 0,9%



8) Agiter pour homogénéiser le mélanger
9) Identifier la poche : Cymevan, dose et concentration en ganciclovir, date et heure de préparation, nom du préparateur.

CYMEVAN
Dose : _____mg Concentration : _____ mg/ml
Poche préparée le : ___/___ à ___h___ min par _____
A CONSERVER ENTRE 2 ET 8°C – STABLE PENDANT 24H
A UTILISER JUSQU'AU ___/___

Conservation : au réfrigérateur (+2°C + 8°C), sans être congelé.

Laisser le connecteur C100 sur la poche mère.

Un **Injector N35** peut servir pour **maximum 10 prélèvements**

Préparation d'un Ecoflac de Cymevan® à partir de la PM :

1) Connecter le Connector C100 sur un Ecoflac de NaCl 0,9% / G5% de **50ml**

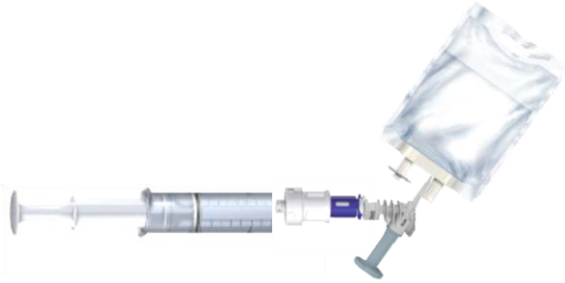


2) Connecter un perfuseur au Connector C100 et le purger

3) Connecter une seringue LL à un Injector N35



4) Connecter la seringue à la PM de Cymevan® et prélever le volume nécessaire de Cymevan® en fonction de la posologie



5) Réinjecter le volume prélevé dans l'Ecoflac de NaCl 0,9% / G5% de 50ml
6) Agiter pour homogénéiser la solution

7) Identifier l'Ecoflac : Cymevan®, IV, dose, nom et prénom du patient

8) Suivre la même procédure pour les autres patients si besoin



Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».