2023-2024

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Qualification et intégration de l'automate SmartCompounders Chemo® dans le processus de production des anticancéreux injectables

--

Qualification and integration of the SmartCompounders Chemo® automated system into the production process of injectable anticancer drugs

DRÉANO Camille

Née le 06 janvier 1997 à VANNES (56)

Sous la direction de Madame le Docteur Margaux DELAMOTTE
Et sous la codirection de Madame le Docteur Anne LEBRETON

Membres du jury

Madame le Pr Sylvie CRAUSTE-MANCIET, PU-PH au CHU d'Angers	Président
Madame le Dr Margaux DELAMOTTE, assistant spécialiste au CHU d'Angers	Directeur
Madame le Dr Anne LEBRETON, PH au CHU d'Angers	Co-Directeur
Monsieur le Dr Gilles DOLLO, MCU-PH au CHU de Rennes	Membre
Monsieur le Dr Erwin RAINGEARD, PH au CHD de Vendée	Membre

Soutenue publiquement le :
17 octobre 2024

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Camille Dréano
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **19** / **09** / **2024**

Camille Dréano

DÉCLARATION D'ENGAGEMENT DE L'AUTEUR

La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

FACULTÉ
DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle
Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure
Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine

Mise à jour 10/06/24

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

Mise à jour 10/06/24

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine

Mise à jour 10/06/24

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER

ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
LEMAN Géraldine	BIOCHIMIE	Pharmacie

ECER

PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
HASAN Mahmoud	PHARMACIE GALENIQUE ET PHYSICO-CHIMIE	Pharmacie
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie

PRCE

AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	

PAST

BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine

PLP

CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

AHU

CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
ROBIN Julien	DISPOSITIF MEDICAUX	Pharmacie

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Sylvie CRAUSTE-MANCIET,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux et de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Margaux DELAMOTTE,

Margaux, je te remercie pour ta disponibilité, ton professionnalisme et tes nombreuses relectures. Plus personnellement, je te remercie pour ton soutien et tes conseils qui m'ont été très précieux cette année et depuis le début de mon internat.

A Madame le Docteur Anne LEBRETON,

Anne, je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée en me confiant ce projet. Merci d'avoir toujours été présente et pour le temps que tu as consacré à ce travail malgré cette année pleine de défis.

A Monsieur le Docteur Gilles DOLLO,

Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Erwin RAINGEARD,

Je tiens à te remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et du temps que tu as accordé à lire et évaluer ce travail.

A toute l'équipe de la pharmacie de la Roche sur Yon,

Je vous remercie pour votre accueil et ce beau semestre passé à vos côtés.

A toute l'équipe de la pharmacie du CHU d'Angers,

Merci de m'avoir toujours si bien intégrée durant mes stages. Je n'ai pas vu passer ces trois dernières années grâce à vous.
Un grand merci à la super équipe de la CEPP pour votre compréhension et votre soutien ces derniers mois.
A Audrey, à toute la team labo/prep, je vous remercie pour votre bienveillance et pour tous les fous rires que nous avons partagés et immortalisés en photos.
J'ai aussi une pensée spéciale pour les essais cliniqueuses.
Pour finir, un grand merci à la super team chimio : merci de m'avoir suivie dans ce projet. J'ai hâte de vous retrouver pour de nouvelles aventures l'année prochaine.

REMERCIEMENTS

A tous mes amis,

A mes amis du lycée,
A Samy, Kevin, Lucas, Roméo, Erwan, Jeanne, Marguerite, aux Maxence.
Merci pour toutes ces années d'amitié et pour avoir une place dans ma vie depuis tout ce temps.

A la team pharma Rennes : merci pour tous ces souvenirs qu'on a ensemble. Vivement nos retrouvailles.
A Irène pour ton amitié et ton soutien permanent depuis tout ce temps,
A Loris pour avoir été mon binôme et un super ami pendant toutes ces années,
A Léa, à Marine, merci pour vos encouragements,
A Fundy, Antoine et Thibaud : à tous ces moments mémorables que l'on a vécus,
A Alexandra pour tous ces bons moments passés ensemble et ceux à venir.

A tous mes copains internes,

Je vous remercie pour vos rires, vos conseils et votre soutien durant cet internat. Sans oublier les sorties running !
A Amélie, Julien, Grégoire, Mario, Stanislas, Florestan,
A Justine pour ta gentillesse et pour m'avoir supportée comme co-interne ces 6 derniers mois,
A Guillaume pour ne pas m'avoir lâchée depuis 3 ans,
A Augustin, merci pour ta bonne humeur communicative au quotidien,
A Louis, je te remercie pour ton soutien,
A Auriane, à Karen, merci les filles pour votre compréhension et votre bienveillance.

A Anaëlle,

A tous nos beaux moments passés ensemble, merci de me faire autant rire ! Merci pour tes conseils cette année et ta si belle façon d'appréhender les choses et de relativiser. J'ai hâte à nos prochaines aventures ensemble !

A Floriane,

Floflo, merci pour ton amitié très importante à mes yeux et tous ces moments d'échange. Ta joie de vivre et ta générosité qui te caractérisent tant ! A tous ces bons moments passés ensemble et à tous les autres à venir !

A Myriam,

Ma Mymy, merci pour ton soutien toute cette année, et depuis trois ans. Merci d'être devenue mon amie dès notre première rencontre. Cet internat n'aurait pas été le même sans toi. Tu peux être fière de toi. Je suis très heureuse de t'avoir rencontrée.

REMERCIEMENTS

A Eléonore, A Jade,

Merci d'être toujours présentes à mes côtés et d'être là pour m'écouter et me conseiller. Votre amitié traverse le temps et est pour moi une partie constante de ma vie. J'ai beaucoup de chance de vous avoir comme amies.

A ma merveilleuse famille,

Je tiens à remercier toute ma grande famille, mes couz adorés, mes grands-parents, pour leur compréhension, leurs encouragements et tous ces beaux moments partagés. Je suis si bien entourée grâce à vous.

A mon frère Victor et ma sœur Charlotte,

Je vous remercie pour tout ce que vous m'apportez au quotidien, même à distance, et tiens à vous dire que je suis fière de vous.

A mes parents,

Merci du fond du cœur pour votre soutien sans faille depuis le début de ces longues études. Cette fois si c'est promis, dans un an c'est fini ! Merci de m'avoir toujours suivie et de m'avoir fait confiance. Votre fierté à chaque étape a été une source de motivation. Je ne serai pas là aujourd'hui sans vous.

Table des matières

TABLE DES MATIERES .....

LISTE DES ABREVIATIONS .....

INTRODUCTION **1**

CONTEXTE **3**

1. La production d'anticancéreux injectables au CHU d'Angers **3**
1.1. Généralités 3
1.2. Processus de production avant automatisation 6
2. L'automate SmartCompounders Chemo® **9**
2.1. Critères de choix 9
2.2. Caractéristiques de l'automate 9
2.3. Processus de production avec l'automate.....13
2.4. Qualification de l'automate 17
ARTICLE 1: INTEGRATION OF THE SMARTCOMPOUNDERS CHEMO® AUTOMATED SYSTEM INTO THE PRODUCTION PROCESS FOR INJECTABLE ANTICANCER DRUGS .. 19

1. Introduction **20**
2. Materiels and method **21**
2.1. Implementation of the automated compounding system in the chemotherapy production process 21
2.1.1. Selection of automatable molecules 21
2.1.2. Optimisation of production flow and personnel management.....21
2.2. Risks analysis 21
3. Results **22**
3.1. Implementation of the automated compounding system in the chemotherapy production process 22
3.1.1. Selection of automatable molecules 22
3.1.2. Optimisation of production flow and personnel management.....26
3.2. Risks analysis 29
4. Discussion **32**
4.1. Implementation of the automated compounding system in the chemotherapy production process 32
4.1.1. Selection of automatable molecules 32
4.1.2. Optimisation of production flow and personnel management.....33
4.2. Risks analysis 34
5. Conclusion **34**
ARTICLE 2: QUALIFICATION OF THE SMARTCOMPOUNDERS CHEMO® AUTOMATED COMPOUNDING SYSTEM..... **36**

1. Introduction **37**
2. Materiels and method **39**
2.1. Qualification of scales 39
2.1.1. Pre-qualification phase.....39
2.1.2. Performance qualification phase 40
2.2. Qualification of camera recognition systems.....41
2.2.1. The SmartCam® camera 41
2.2.2. The camera on the moving head 41
2.3. Microbiological qualification 42

2.3.1. Monitoring of the microbiological environment 42
2.3.2. Media fill test 43
3. Results 44
3.1. Qualification of scales 44
3.1.1. Pre-qualification phase 44
3.1.2. Performance qualification phase 45
3.2. Qualification of camera recognition systems 46
3.2.1. The camera SmartCam® 46
3.2.2. The camera on the moving head 48
3.3. Microbiological qualification 49
3.3.1. Monitoring of the microbiological environment 49
3.3.2. Media fill test 50
4. Discussion 50
4.1. Qualification of scales 50
4.2. Qualification of camera recognition systems 51
4.3. Microbiological qualification 52
5. Conclusion 53
DISCUSSION GENÉRALE 54
CONCLUSION GENÉRALE 56
BIBLIOGRAPHIE 57
TABLE DES ILLUSTRATIONS 62
TABLE DES TABLEAUX 63
ANNEXES 64

Liste des abréviations

5-FU	5-Fluorouracile
AMB	Température ambiante
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPP	Bonnes pratiques de préparation
CAA	Controlled atmosphere area
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CP	Process capability
CPK	Process centring capability
CR	Catégorie-ratio
CRU	Cytotoxic reconstitution unit
DM	Dispositifs médicaux
FMECA	Failure modes, effects and criticality analysis
GMP	Good manufacturing practice
GPP	Good preparation practice
H_2O_2	Hydrogen peroxide
HDJ	Hospitalisation de jour
HPT	Hospital pharmacy technicians
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
MFT	Media-fill test
MSDs	Musculoskeletal disorders
OMS	Organisation mondiale de la santé
PPH	Préparateur en pharmacie hospitalière
PUI	Pharmacie à usage intérieur
QC	Qualification de conception
QI	Qualification d'installation
QO	Qualification opérationnelle
QP	Qualification de performance
R^2	Coefficient of determination
RE	Relative error
SC®	SmartCompounders Chemo®
SFPO	Société française de pharmacie oncologique
TMS	Troubles musculo-squelettiques
TRA	Tests de répartition aseptique
URC	Unité de reconstitution des cytotoxiques
ZAC	Zone à atmosphère contrôlée

INTRODUCTION

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le cancer représentait en 2018 la deuxième cause de décès dans le monde. D'après les dernières estimations du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), environ 20 millions de nouveaux cas de cancers et 9,7 millions de décès ont été recensés en 2022 (1,2). Par ailleurs, les estimations prévoient plus de 35 millions de nouveaux cas de cancer en 2050 ce qui représenterait une augmentation de 77 % (3). L'activité de production des anti-cancéreux injectables suit la même évolution ces dernières années en augmentant fortement. Cette activité présente des risques élevés en raison de la nature et de la marge thérapeutique étroite de certaines molécules. La préparation du bon médicament, pour le bon patient, à la bonne dose est primordiale et relève de la responsabilité du pharmacien (4).

Depuis les années 1990, la fabrication des chimiothérapies injectables est centralisée dans les pharmacies à usage intérieur (PUI) afin d'optimiser et de sécuriser leurs préparations (5,6). La circulaire N° 2005-101 du 22 février 2005 précise que la préparation des anticancéreux injectables doit être réalisée « dans une unité spécifique avec isolateur ou hotte à flux laminaire » (7). En outre, cette activité est soumise aux bonnes pratiques de préparation (BPP), dont la version la plus récente est en vigueur depuis 2023 (4). Elles exigent que les préparations soient effectuées dans des conditions aseptiques au sein d'installations conçues pour minimiser le risque de contamination microbienne et d'exposition du personnel.

L'augmentation de la production des anticancéreux injectables à ressource humaine constante impose des flux de travail tendus aux unités de préparations. Par ailleurs, la Société française de pharmacie oncologique (SFPO) recommande que le délai d'attente entre le feu vert médical et l'administration de la préparation anticancéreuse injectable en hospitalisation de jour (HDJ) ne dépasse pas une heure (8). De nombreux centres atteignent ainsi leur capacité maximale en termes de volume de production.

Pour faire face à ces nombreuses contraintes, certains centres hospitaliers ont opté pour l'automatisation de la production de leurs chimiothérapies. Cette approche permet d'optimiser le processus de fabrication des anticancéreux injectables tout en renforçant les contrôles sur le produit fini. De plus, l'automatisation diminue l'exposition des préparateurs en pharmacie (PPH) aux troubles musculo-squelettiques (TMS) et aux principes actifs cytotoxiques (9–13).

Au Centre hospitalier universitaire (CHU) d'Angers, le choix s'est porté vers l'acquisition de l'automate SmartCompounders Chemo® (SC®). Dans ce contexte, l'objectif principal de ce travail était de réaliser l'ensemble de la qualification de performance de cet automate. Les objectifs secondaires étaient de développer, sécuriser et accompagner son intégration au sein de l'activité de production, afin de garantir la qualité des préparations d'anticancéreux injectables produites. Après une introduction présentant les éléments de contexte, ce travail sera présenté au travers de deux articles.

Le premier article porte sur l'intégration de ce nouvel équipement dans notre processus de production. Le choix des spécialités automatisables et les risques associés à cette nouvelle pratique ont été étudiés ainsi que l'évolution des missions de l'équipe pharmaceutique.

Le second article expose le travail de qualification du SC® qui a permis de valider la conformité de la production des préparations d'anticancéreux injectables en routine et de garantir la sécurité de son utilisation.

CONTEXTE

1. La production d'anticancéreux injectables au CHU d'Angers

1.1. Généralités

Au CHU d'Angers, une grande variété de cancers est prise en charge au sein des services de pneumologie, hépato-gastro-entérologie, urologie, dermatologie, hématologie mais aussi en pédiatrie. Cette diversité de spécialités multiplie les protocoles et les anticancéreux utilisés. Différentes stratégies thérapeutiques existent selon le type de cancer, sa localisation et son stade (chirurgie, radiothérapie, médicaments anticancéreux). Les traitements d'anticancéreux injectables sont des préparations stériles parmi lesquelles sont regroupées les molécules cytotoxiques et les anticorps monoclonaux.

Leur production manuelle est centralisée dans l'unité de reconstitution des cytotoxiques (URC) de la PUI. Comme illustré dans la Figure 1, le volume de préparation y a considérablement augmenté ces dernières années, passant de 23 260 chimiothérapies en 2015 à 34 914 préparations en 2023 (+ 50,1 %). Les anticorps monoclonaux représentaient 10 840 préparations soit 31,0 % de la production totale.

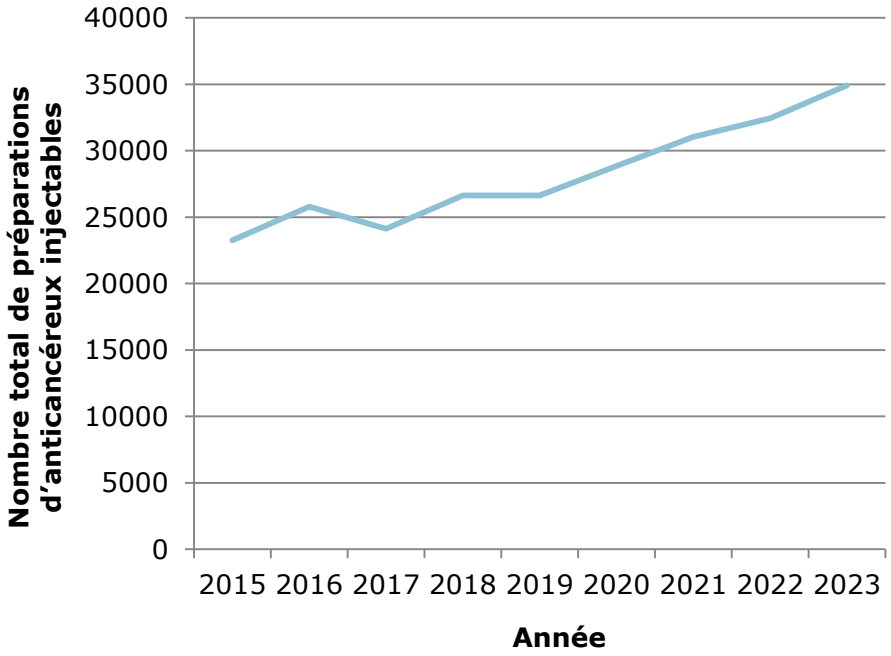


Figure 1 : Nombre de préparations d'anticancéreux injectables produites par année au CHU d'Angers

Ces préparations sont réalisées par les PPH puis libérées par un pharmacien hospitalier. Le personnel bénéficie d'une formation initiale et continue et est habilité régulièrement comme le préconise les BPP

(4). Au total, huit PPH et deux pharmaciens sont présents quotidiennement dans la zone à atmosphère contrôlée (ZAC) afin d'assurer la production des anticancéreux injectables.

L'augmentation d'activité et la centralisation des préparations contribuent à l'apparition et l'accroissement de TMS chez les PPH. Les TMS constituent la première cause de morbidité au travail et la première cause de maladie professionnelle indemnisée (14). Ils sont définis comme des affections périarticulaires des tissus mous se manifestant par des douleurs et des gênes fonctionnelles quotidiennes, souvent de nature chronique (15,16). Les TMS ont des conséquences organisationnelles importantes en termes d'absentéisme et de rotation du personnel dans les unités de production. Leur survenue lors de la fabrication des chimiothérapies est due au travail en position statique sous hotte ou isolateur, à la répétition des gestes, et aux efforts à forte intensité (gros volume de seringues, gros volume et poids de poches de solvants, remplissage des diffuseurs, agitation…) (17–19).

Une étude observationnelle descriptive portant sur la perception de l'effort physique lors de la production de chimiothérapie a été menée de janvier à mars 2024 dans notre centre. Un questionnaire basé sur l'échelle du Catégorie-ratio CR10 de Borg allant de 0 (aucun effort perçu) à 10 (effort maximal perçu) a été soumis aux PPH (20) (Annexe 1). Au total 17 PPH sur les 20 formés à la production d'anticancéreux injectables ont participé (15 droitiers et 2 gauchers) à cette étude. Différentes zones anatomiques ont été identifiées : cou, épaule/bras droit, épaule/bras gauche, avant-bras/main droite, avant-bras/main gauche, région lombaire, jambes et pieds. Cinq postes de travail ont été analysés : préparation des plateaux, double contrôle, production de seringues de daratumumab, production de poches d'anticorps monoclonaux et production de diffuseurs de 5-Fluorouracile (5-FU). Les zones anatomiques où l'effort physique a été le plus ressenti sont l'épaule/bras droit et l'avant-bras/main droite avec des moyennes respectives de 3,14 et 3,17. La production des diffuseurs de 5-FU a été identifiée comme le poste de travail le plus pénible avec une moyenne d'effort perçu de 3,97 et des moyennes atteignant 5,76 pour l'épaule/bras droit et 5,65 pour l'avant-bras/main droite. Les résultats de cette étude sont présentés sur la Figure 2.

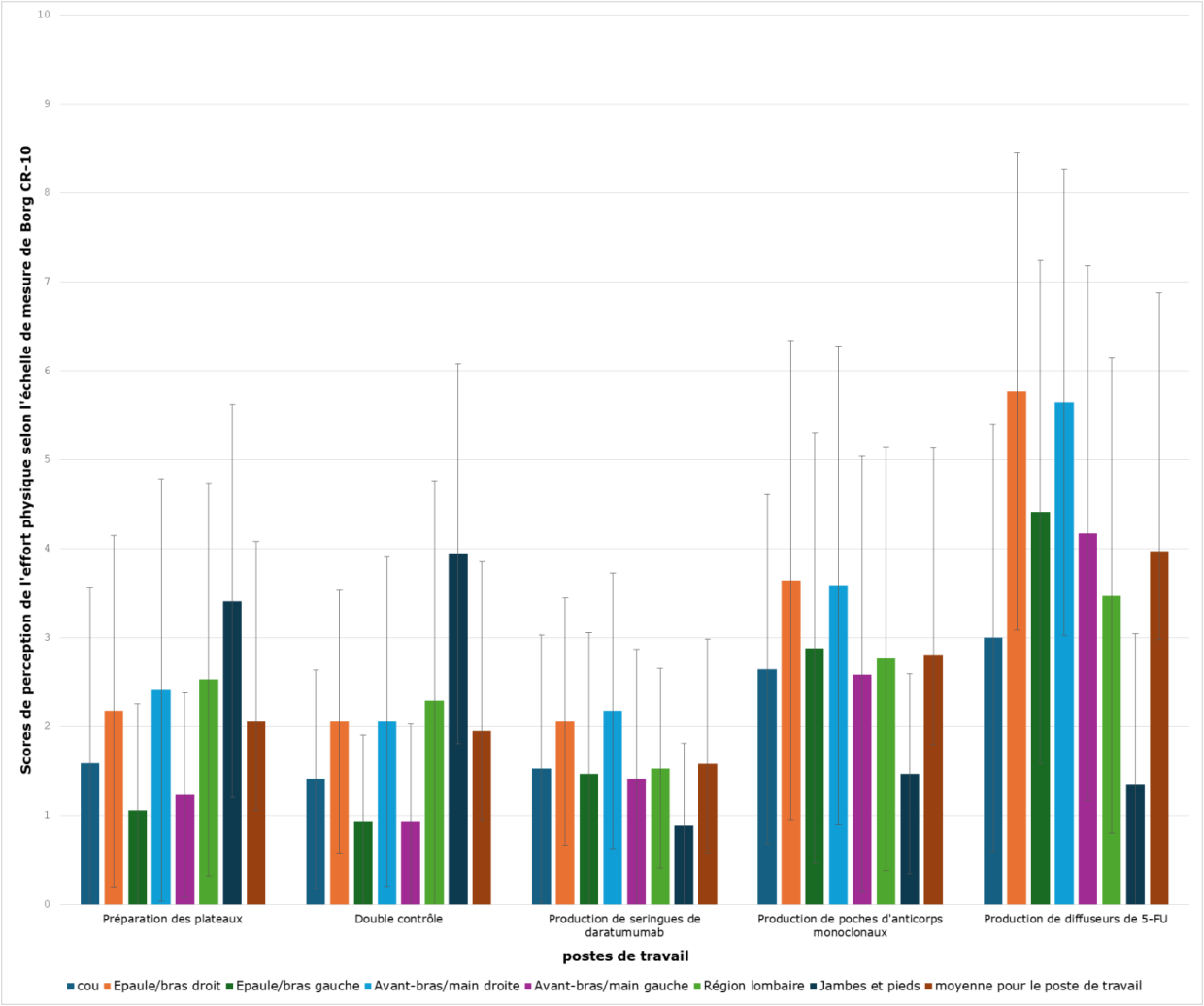


Figure 2 : Moyenne des scores de perception de l'effort physique attribués par n=17 PPH en fonction de la zone anatomique et du poste de travail

D'après plusieurs études, l'automatisation permettrait de limiter la survenue des TMS (9–11) en diminuant notamment la préparation manuelle des chimiothérapies ciblées comme physiquement contraignantes telles que les diffuseurs de 5-FU (21,22).

L'URC du CHU d'Angers est initialement équipée de cinq postes de travail répartis en trois isolateurs : un isolateur double poste pour la production des anticorps monoclonaux, un second pour les molécules cytotoxiques et un isolateur monoposte dédié aux préparations injectables non toxiques dans le cadre d'essais cliniques. Ces isolateurs, en surpression et de classe A, sont implantés dans une ZAC de classe D (ISO 8) et permettent de réduire les risques de contamination microbiologique des préparations et de protéger les manipulateurs de l'exposition cytotoxique. Une surveillance continue de la ZAC est assurée par le contrôle de l'hygrométrie, des valeurs de pressions et températures ainsi que par l'analyse des résultats des prélèvements microbiologiques (aérobiocollection et géloses contact). De plus, d'après les BPP, le suivi microbiologique des isolateurs

est assuré par des prélèvements d'air à l'aide de géloses de sédimentation journalières et par un programme de prélèvements par écouvillonnage hebdomadaire (4).

Les isolateurs de l'URC, datant de 2011, ont fait l'objet d'un projet de renouvellement. De nouveaux isolateurs ont été installés en juin 2024, permettant leur mise en service en juillet 2024.

Dans ce contexte d'activité croissante, d'émergence de TMS chez le personnel et profitant du renouvellement du matériel au sein de notre URC, il a été décidé d'automatiser une partie de l'activité des chimiothérapies injectables. Le choix s'est porté vers l'acquisition de l'automate SmartCompounders Chemo®.

1.2. Processus de production avant automatisation

Pour réduire le délai de mise à disposition des préparations, lisser l'activité de l'URC et optimiser l'organisation dans les services de soin, les chimiothérapies sont produites selon le système de préparation anticipée dès que les caractéristiques des molécules le permettent. Ces préparations ont le statut de préparation magistrale et sont chacune destinées à un patient donné.

Le flux de production des chimiothérapies dépend des prescriptions médicales et du « OK Chimio » donné par les prescripteurs. Le principe des préparations anticipées repose sur l'anticipation des prescriptions par les médecins, permettant ainsi de fabriquer les chimiothérapies en amont de l'arrivée des patients en HDJ. Cette organisation régule l'activité dans les services de soin et à la pharmacie, tout en réduisant le temps d'attente pour les patients. De plus, les plannings d'HDJ des différents services sont communiqués aux pharmaciens ce qui permet d'anticiper la production selon l'ordre d'arrivée des patients. Au CHU d'Angers, environ 48 % de la production est réalisée en anticipée. Malgré cette anticipation, la production présente des pics d'activité qui augmentent la charge de travail et peuvent causer des délais d'attente pour les patients.

Le processus de préparation est informatisé par le logiciel Chimio® (Computer Engineering) et est divisé en plusieurs étapes (Figure 3) :

- Prescription médicale et validation pharmaceutique : un médecin habilité prescrit la cure de chimiothérapie, issue d'un protocole, pour un patient. La dose est personnalisée au patient en fonction de ses caractéristiques physiques (surface corporelle), de ses résultats biologiques et

de sa tolérance aux précédentes cures. La prescription est analysée (poids, taille, intercure, résultats biologiques, tolérance) et validée par un pharmacien.

- Préparation des plateaux : un préparateur édite à partir du logiciel la fiche de fabrication et prépare un plateau avec les flacons et l'ensemble du matériel nécessaires à la production. Un second PPH double contrôle les plateaux avant de les introduire dans l'isolateur pour être stérilisés.

- Manipulation sous isolateur : la préparation est réalisée manuellement par un PPH en suivant le mode opératoire de la fiche de fabrication.

- Double contrôle : un double contrôle visuel est effectué en cours de process par un second préparateur, supervisant deux PPH qui manipulent.

- Dosage analytique : si la molécule est dosable par spectrophotométrie UV-visible, un échantillon de la préparation finale est prélevé dans un vial afin de réaliser un contrôle analytique. La préparation, en quarantaine dans l'isolateur, n'est sortie que si le résultat est conforme. Le dosage peut être effectué par un pharmacien ou un PPH.

- Libération des préparations : le produit fini est contrôlé par un pharmacien. Cette étape inclut la vérification de la concordance entre prescription, fiche de fabrication, préparation fabriquée et étiquetage. Les points de contrôle et le dosage analytique, le cas échéant, sont également contrôlés. Un mirage de la préparation est effectué afin de vérifier les caractéristiques organoleptiques de la préparation (comme la coloration jaune du méthotrexate) et l'absence de particules.

- Dispensation et transport : enfin, la préparation est dispensée aux services de soin pour être administrée au patient. Elle est accompagnée d'un bon de dispensation édité, depuis le logiciel Chimio®, par le PPH qui prépare le transport en glacière.



Figure 3 : Schéma simplifié du processus de production des chimiothérapies à l'URC d'Angers

Afin de garantir la qualité de ces préparations, différents contrôles des paramètres critiques sont réalisés à chaque étape du processus (4).

En cours de processus, comme cité ci-dessus, les plateaux sont contrôlés visuellement par un deuxième PPH avant stérilisation dans l'isolateur. Lors de la manipulation, le double contrôle visuel consiste à vérifier l'ensemble des étapes de fabrication de la préparation. Ce contrôle est à la fois qualitatif et quantitatif. Le PPH réalisant le contrôle vérifie que l'étiquetage est correct (identité du patient, numéro d'ordonnancier de la préparation, molécule et dose). Il vérifie ensuite les flacons d'anticancéreux (dénomination, concentration, numéro de lot et péremption), les volumes prélevés, les solvants de dilution (nature du soluté, volume, lot et péremption) et/ou le conditionnement final. Ce contrôle en temps réel est simple et rapide à mettre en œuvre. Néanmoins, il s'agit d'un contrôle dont la rigueur dépend de la vigilance de la personne responsable du double contrôle (23).

En post-process, un contrôle analytique physico-chimique est également réalisé par échantillonnage de la préparation. Ce contrôle utilise un spectrophotomètre UV-visible (Druglog®) pour identifier et quantifier les cytotoxiques grâce à leurs groupements chromophores. Il est applicable à 45,9 % des préparations de notre centre. Les anticorps monoclonaux sont quant à eux difficilement quantifiables avec cette technique car leurs structures protéiques sont très similaires (24). Pour ces préparations, ainsi que pour celles avec des spécificités telles que les seringues destinées aux injections intrathécales, les seringues de petits volumes, les diffuseurs et les préparations de principe actif pur, le double contrôle visuel est appliqué.

La mise en place de l'automatisation (avec contrôle gravimétrique intégré) dans une partie du processus de production vise à renforcer le contrôle des préparations, qui ne bénéficient actuellement que d'un double contrôle visuel. En effet, selon l'étude de Carrez *et al.,* comparativement à la production sans contrôle ou avec double contrôle visuel, le contrôle gravimétrique est la seule méthode capable de détecter les erreurs de dosage, bien qu'elle n'améliore pas la précision du dosage (25). D'après l'étude de Poppe *et al*. sur 1156 préparations réalisées par technique volumétrique (retrait à la seringue), 71,7 % se situaient dans une marge d'erreur de ± 5 % et 87,4 % se situaient dans une marge d'erreur de ± 10 % par rapport à la dose prescrite lors du contrôle par méthode gravimétrique (26).

2. L'automate SmartCompounders Chemo®

2.1. Critères de choix

L'automate de remplissage SmartCompounders Chemo® possède des spécifications techniques adaptées à notre activité.

Les caractéristiques de notre environnement de travail, telles que la surface exploitable, la résistance au sol et la conformité de la salle ISO 8, nous ont conduit à écarter les robots à un ou deux bras robotisés (27). La solution optimale, sans modification de nos locaux, consistait à intégrer un système d'automatisation dans un isolateur.

Après un processus de sourcing, trois options étaient envisageables pour notre centre : le robot sans bras de type SC®, les pompes péristaltiques et les seringues de remplissage volumétrique. (9,11,28–30). L'automate SC® se démarque par différents critères importants. Il peut réaliser un run de production avec différents produits et contenants simultanément et propose une possibilité d'interface avec notre logiciel de travail Chimio®. Il intègre des contrôles in process tels que le contrôle gravimétrique et l'identification des flacons par reconnaissance de mots-clés via une caméra.

De plus, l'automate SC® répond aux exigences des pratiques de préparations en vigueur actuellement au CHU d'Angers. Les préparations fabriquées pour les services conservent leur présentation, avec un dispositif d'administration inchangé. Le SC® réalise des préparations de doses personnalisées pour chaque patient ainsi que des doses fixes non nominatives. Il permet autant les ajouts que les retraits de volumes, contrairement aux seringues de remplissages et pompes volumétriques. Au CHU d'Angers les pratiques actuelles consistent à retirer un volume de solvant de la poche avant d'y ajouter le volume équivalent d'anticancéreux.

À la suite de ce processus de sélection, il est apparu que le SC® répondait à nos besoins, prenait en compte nos contraintes et respectait le budget alloué.

2.2. Caractéristiques de l'automate

Le SC® a été développé par la société néerlandaise SmartCompounders®. Il est déployé dans les hôpitaux de plusieurs pays (notamment aux Pays-Bas, en Allemagne, Belgique, Suisse, Pologne,

Roumanie, Israël, Italie) et prochainement au Royaume-Uni. Cependant il n'est présent dans aucun centre français à ce jour.

Il s'agit d'un automate de répartition sans bras robotisé, capable de produire des préparations stériles en garantissant la conformité du produit fini (31). Il est installé dans un environnement contrôlé conformément aux BPP 2023 : soit sous hotte à flux laminaire ou dans un isolateur (4). Pour être compatible avec l'environnement de notre ZAC classe D, il a été implanté dans un isolateur en surpression, stérilisé avec du peroxyde d'hydrogène. L'isolateur a été conçu spécifiquement en partenariat avec l'entreprise JCE Biotechnology® en adaptant son ergonomie pour répondre au mieux aux besoins et contraintes de ce nouvel équipement. En effet, des manchettes ont été placées de part et d'autre de l'isolateur, comme présenté sur la Figure 4.

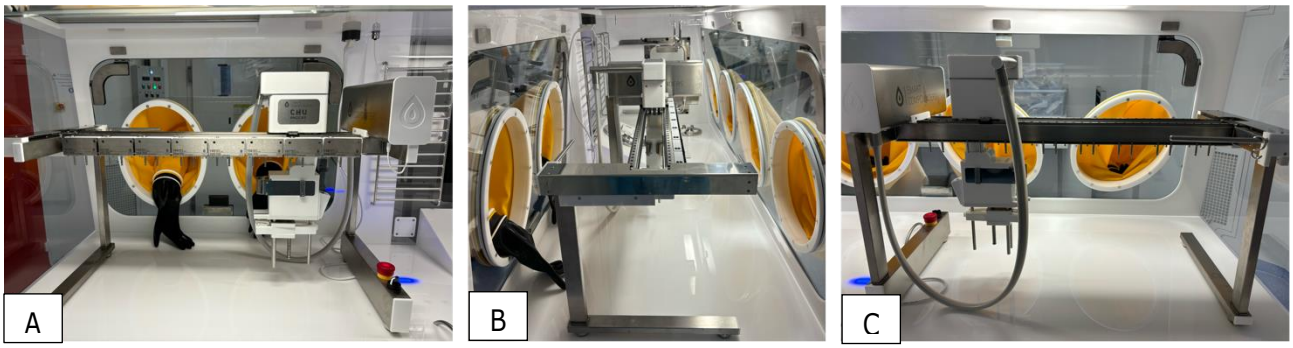


Figure 4 : Photographies de l'automate SmartCompounders Chemo® dans l'isolateur vue de face (A), de profil (B) et vue de derrière (C)

Parmi les éléments qui le caractérisent figurent un poids total de quinze kilogrammes, une cadence de production annoncée par le fabriquant de 20 à 40 préparations par heure et l'exigence d'une faible puissance électrique de 80 watts pour fonctionner (30). Les différents types de contenants de chimiothérapie destinés aux patients peuvent y être fabriqués : poches à perfusion, diffuseurs et seringues.

Le fonctionnement de l'automate repose sur une tête automatique à déplacement linéaire qui, grâce à une aiguille et une seringue, prélève la solution anticancéreuse contenue dans les flacons puis l'injecte dans les contenants destinés aux patients. Sur la face avant, le SC® est composé de huit positions pour les contenants finaux de chimiothérapies. Chaque emplacement est muni d'une balance interne de précision. Les flacons d'anticancéreux sont positionnés à l'arrière : huit positions leurs sont également dédiées. Pour chaque position, il existe des adaptateurs spécifiques permettant de fixer à l'automate les contenants finaux (Figure 5) et les flacons d'anticancéreux injectables. Selon leur taille, un, deux ou trois flacons peuvent être insérés par adaptateur (Figure 6). L'automate est

également équipé de quatre emplacements où sont introduites les seringues de prélèvement, permettant ainsi d'utiliser jusqu'à quatre anticancéreux différents par cycle de production.

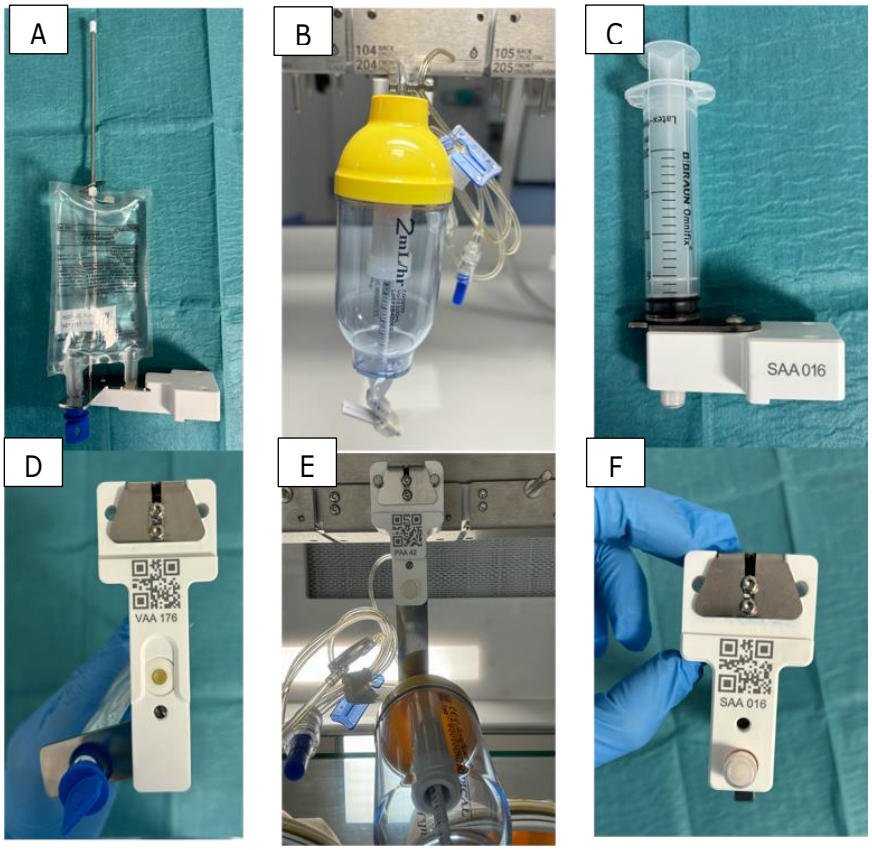


Figure 5 : Photographies d'une poche (A), d'un diffuseur (B) et d'une seringue (C) appareillés sur leurs adaptateurs respectifs (D, E, F) vue du dessous

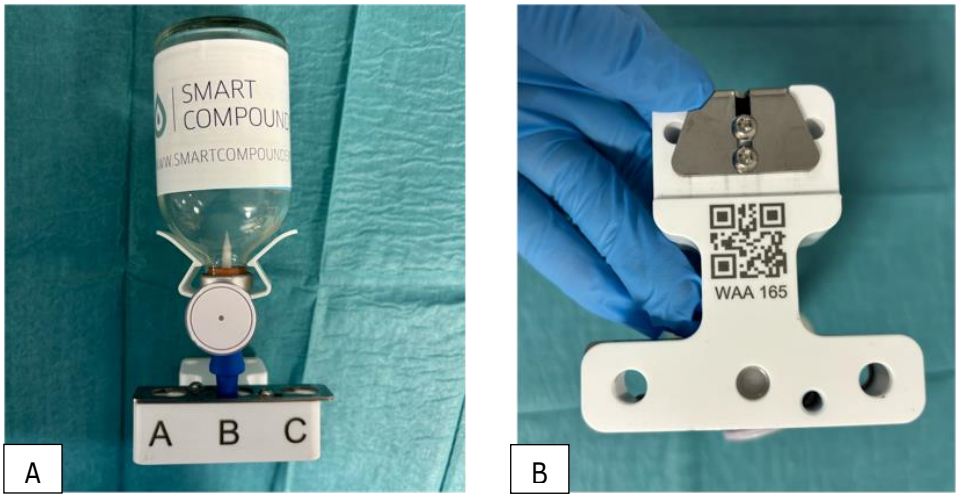


Figure 6 : Photographies d'un flacon appareillé sur un adaptateur (A) et d'un adaptateur de flacon vue du dessous (B)

Lors du prélèvement des flacons d'anticancéreux, l'automate utilise le principe de la volumétrie. Selon les données du fournisseur, la seringue de transfert prélève 0,6 millilitre par millimètre de tour. Pour

le retrait ou l'injection dans les contenants destinés aux patients, le processus repose sur un contrôle gravimétrique grâce à des balances de précision de 0,05 g. Des pesées différentielles sont réalisées avant et après retrait ou ajout d'un volume dans les contenants finaux. Le poids de la solution anticancéreuse à transférer est calculé par l'automate en multipliant le volume par la densité de la solution concernée. L'utilisation de ce contrôle gravimétrique automatisé assure, par sa fiabilité, une sécurité supplémentaire dans la préparation des chimiothérapies (32,33).

Deux caméras sont utilisées dans le processus de fabrication et sont présentées sur la Figure 7 :

- La première caméra nommée SmartCam® intervient dans les étapes de pré-process. Elle fonctionne par reconnaissance de mots clés, préalablement enregistrés dans la base de données, sur les flacons d'anticancéreux. Elle permet également de retranscrire le numéro d'ordonnancier du code-barres de l'étiquette patient issue de notre logiciel de travail Chimio® (Computer Engineering) et de reconnaitre les QR codes des adaptateurs sur lesquels seront placés les flacons et les contenants finaux.

- La seconde caméra, intégrée sur la tête mobile de l'automate, opère lors de l'étape de process. Elle repère les adaptateurs placés sur l'automate. Cette caméra est capable de scanner tous les emplacements à l'avant (contenants patients) et à l'arrière (flacons).

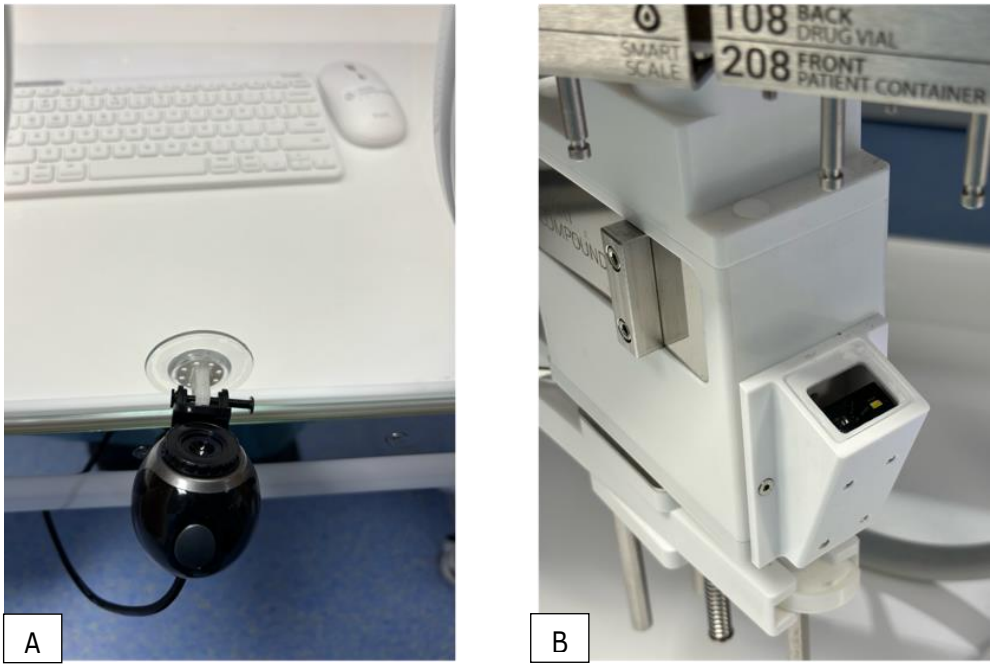


Figure 7 : Photographies et de la SmartCam® (A) et de la caméra sur la tête mobile de l'automate (B)

Le fonctionnement du SC® nécessite l'utilisation de consommables stériles captifs (Figure 8) : aiguilles de prélèvement Smartneedle® et dispositifs Smartport® s'adaptant sur les valves luerlock des contenants pour permettre les retraits et ajouts de volume.

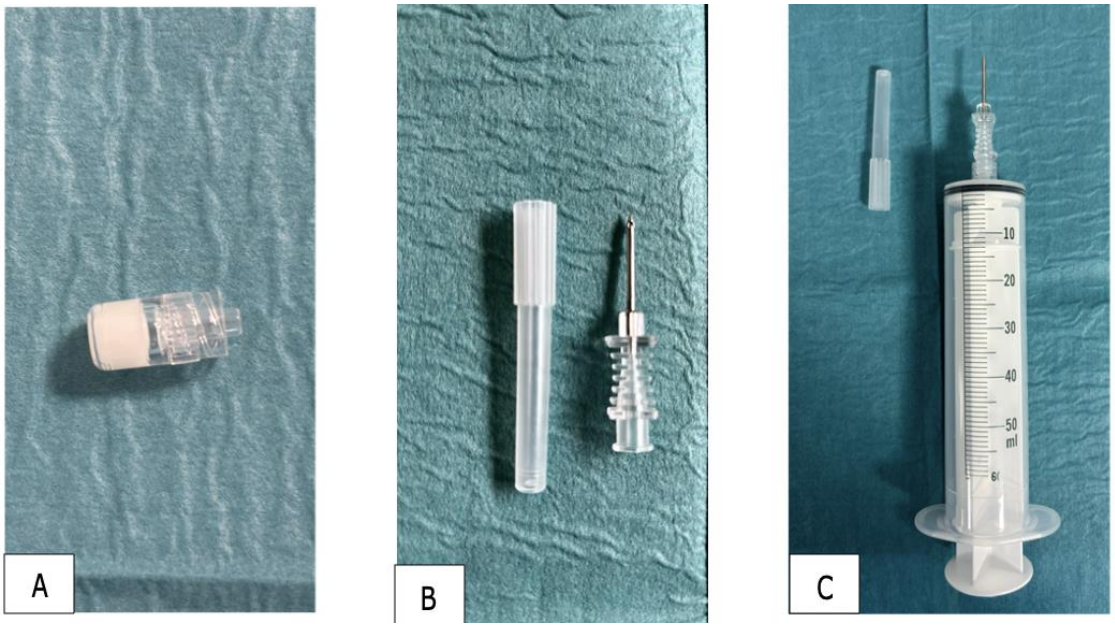


Figure 8 : Photographies du Smartport® (A), de la Smartneedle® (B) d'une seringue de prélèvement avec la Smartneedle® (C)

L'emploi d'un logiciel dédié est requis. Il permet la traçabilité et l'enregistrement de l'ensemble des étapes de production. La création des préparations peut être manuelle ou être importée du logiciel Chimio® (interface en cours de déploiement).

Cet automate présente également des limites. Il n'assure pas la gestion des reliquats de flacons d'anticancéreux injectables et nécessite l'utilisation exclusive de flacons prêts à l'emploi.

2.3. Processus de production avec l'automate

Le processus de production avec l'automate se découpe en trois grandes étapes : le pré-process, le process et le post-process comme illustré sur la Figure 9.

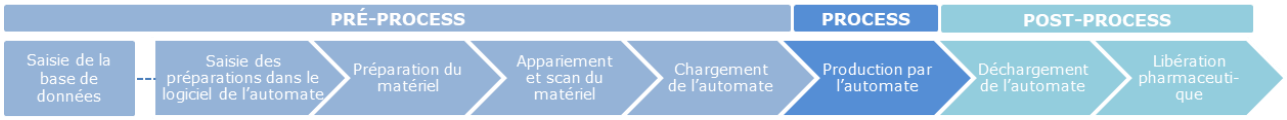


Figure 9 : Schéma simplifié du processus de production avec l'automate SmartCompounders Chemo®

La phase de pré-process comporte :

- La saisie de la base de données par les pharmaciens : chaque solvant et anticancéreux injectable doit y être enregistré. Les données de densité, concentration, volume nominal et extractible sont primordiales et doivent être renseignées avec exactitude. Toute modification ou ajout d'informations nécessite une validation par un second pharmacien.

- La saisie des préparations dans le logiciel de l'automate : après validation pharmaceutique de la prescription médicale, le pharmacien transmet la fiche de fabrication au PPH. Ce dernier se connecte au logiciel du SmartCompounders Chemo® et saisit la préparation en renseignant les informations suivantes : molécule, dosage, solvant, retrait de volume etc. Le numéro d'ordonnancier Chimio® est automatiquement reporté grâce à un lecteur de code-barres. Un deuxième PPH contrôle les informations renseignées. L'interface avec Chimio® (non testée à ce jour) permettra de s'affranchir de cette étape de retranscription. Les préparations sont ensuite regroupées en « lot » ou « run » de production, pouvant comprendre jusqu'à huit préparations.

  La préparation du matériel : cette étape implique la saisie des numéros de lots et date d'expiration (si différents de ceux du dernier run) des flacons et dispositifs médicaux (DM) sur la liste de picking. Cette liste est directement générée via le logiciel de l'automate qui calcule automatiquement le matériel nécessaire pour le run de production.

  L'étape de scan : à la suite de la stérilisation dans l'isolateur, le matériel est scanné. Avant l'appariement des contenants finaux à leurs adaptateurs, le PPH monte (Figure 10) :
  - Un set d'administration sur chaque poche,
  - Un Smartport® sur le site d'injection des diffuseurs,
  - Un raccord luer-lock à luer-lock associé à un Smartport® sur chaque seringue.

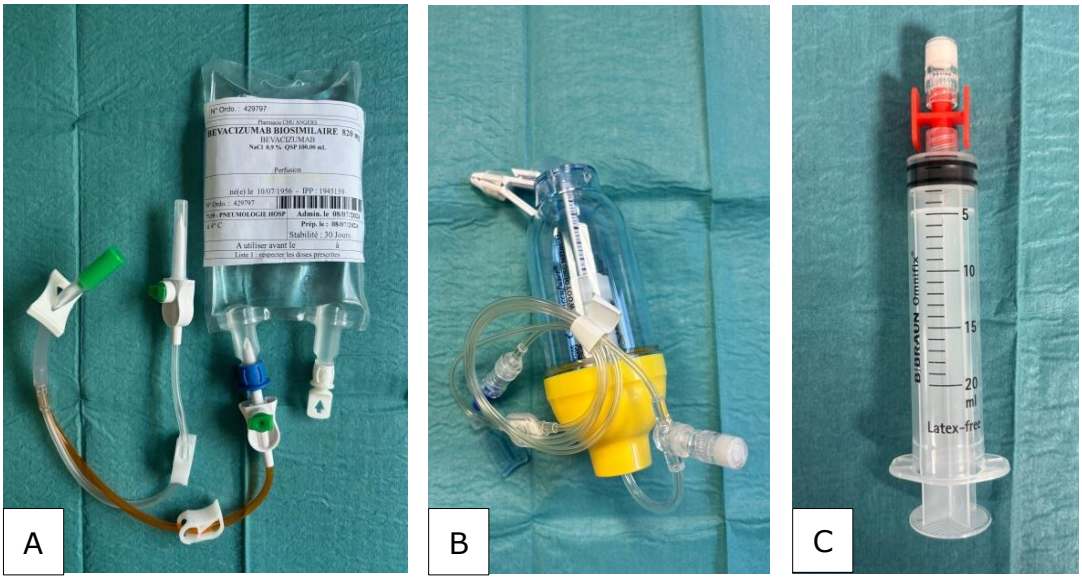


Figure 10 : Photographies d'un appariement set d'administration/poche (A), d'un diffuseur avec un Smartport® (B) et d'une seringue avec raccord luer-lock et Smartport®(C)

Les étiquettes patients Chimio® sont apposées sur chaque contenant final, chacun étant ensuite apparié sur son adaptateur respectif. Dans un premier temps, la SmartCam® scanne le code-barres de l'étiquette patient puis dans un second temps, le QR code de l'adaptateur associé.

Comme pour les contenants finaux, le PPH prépare au préalable les flacons d'anticancéreux en plaçant un spike associé à un Smartport® sur chacun d'eux. Les flacons sont ensuite appariés à leurs adaptateurs respectifs. Enfin, la SmartCam® reconnait dans un premier temps les mots-clés sur l'étiquette du flacon puis scanne le QR code de l'adaptateur associé.

- <u>Le chargement manuel de l'automate</u> : une fois le matériel scanné, le PPH place sur l'automate les adaptateurs avec les contenants patients à l'avant et les adaptateurs avec les flacons à l'arrière (Figure 11). Chaque seringue de prélèvement est équipée d'une aiguille Smartneedle® avant d'être insérée à l'emplacement dédié. Une « poche poubelle » est également positionnée afin d'y vider les volumes de retrait des poches.

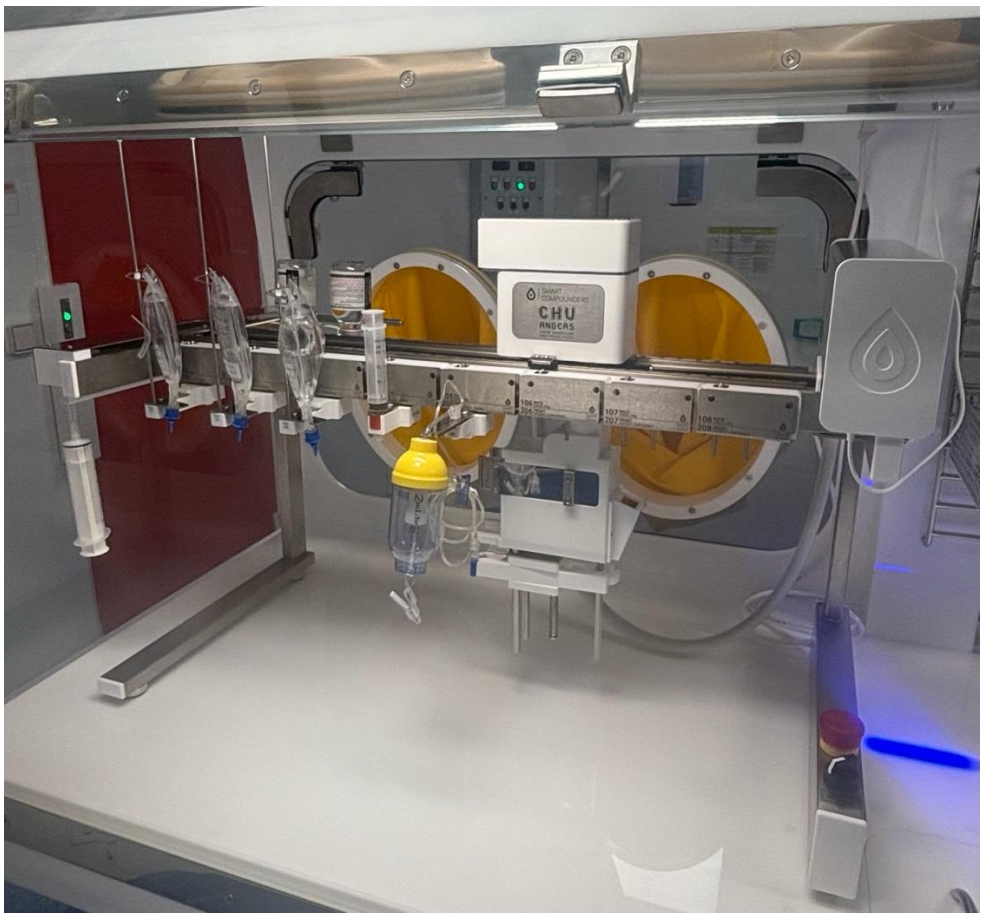


Figure 11 : Photographie de l'automate chargé

Le process correspond à la phase de production par l'automate. Le run de production est lancé par le PPH quand le chargement est terminé :

- La caméra interne, sur la tête de l'automate, reconnait les positions des adaptateurs grâce à leurs QR codes.
- A l'aide d'une seringue de prélèvement, la tête de l'automate retire le volume de solvant dans la poche finale (le cas échéant) par contrôle gravimétrique et l'injecte dans la poche poubelle.
- A l'aide d'une seconde seringue de prélèvement, la tête de l'automate retire le volume du flacon d'anticancéreux injectable et l'injecte dans le contenant final par contrôle gravimétrique, puis replace la seringue à son emplacement.

Pour améliorer l'efficience, l'étape de pré-process peut être réalisée conjointement à un run en cours de production.

L'étape de post-process comprend :

- Le déchargement manuel de l'automate par le PPH : les flacons ainsi que les seringues et aiguilles utilisés lors de la production sont retirés de l'automate et éliminés. Les préparations

de chimiothérapies sont délicatement homogénéisées et des poches de rinçage sont connectées le cas échéant.

- La libération pharmaceutique : le pharmacien se connecte au logiciel de l'automate et accepte ou refuse les préparations grâce au résultat du contrôle gravimétrique (pourcentage de déviation affiché). Les vérifications habituellement réalisées lors de la libération pharmaceutique sont effectuées : mirage, intégrité de la préparation, étiquetage et date de péremption conformes, montage correct du set d'administration pour les poches etc.

La production automatisée avec le SC® complète la production manuelle. L'automate ne remplace pas le préparateur mais favorise une diversification des gestes et des tâches qui lui sont attribués. Comme citées ci-dessus, de nombreuses étapes manuelles restent nécessaires telles que l'assemblage et la purge du set d'administration, le montage de la poche de rinçage, l'étiquetage des contenants finaux et la gestion des déchets. Le nettoyage de l'automate sera réalisé quotidiennement avec notre produit habituel (Anios Surfa'safe®). Un protocole de nettoyage des adaptateurs à l'aide d'un bain à ultrasons est en cours de rédaction.

Son intégration dans le processus de production entraine l'émergence de nouvelles missions pour les PPH : la calibration des balances du SC®, la saisie des préparations dans le logiciel, le chargement et le déchargement de l'automate et le lancement des cycles de production.

L'implémentation d'un automate a pour but de réorganiser, d'anticiper la programmation des préparations et d'optimiser les flux de production des chimiothérapies (31). Des phases de qualifications sont indispensables avant son utilisation, en routine, dans le processus de fabrication des anticancéreux injectables.

2.4. Qualification de l'automate

La qualification des équipements pharmaceutiques est une exigence réglementaire essentielle pour assurer la qualité et la sécurité de la production hospitalière. Ce processus de vérifications documentées est indispensable avant toute utilisation et doit être réalisé conformément aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF) et aux BPP (4,34). Il nécessite un investissement humain significatif.

La qualification d'un équipement pharmaceutique utilisé en production hospitalière est composée de quatre étapes :

- La qualification de conception (QC) : Cette étape atteste que la conception de l'équipement respecte les exigences du cahier des charges.

- La qualification d'installation (QI) : Elle vérifie que l'installation du matériel dans son environnement prévu est conforme aux critères prédéfinis et aux recommandations du fabricant (35). L'étalonnage des équipements est effectué durant cette phase. La QI est réalisée par le fabricant qui fournit un rapport. Le test d'acceptation sur site certifie, grâce à des contrôles et des tests fonctionnels, l'installation et le bon fonctionnement chez l'utilisateur (18).

- La qualification opérationnelle (QO) : Cette étape évalue le système dans son ensemble et garantit le fonctionnement global de l'équipement selon les spécifications du fournisseur (35,36). Les tests effectués permettent de vérifier les limites supérieures et inférieures d'utilisation ainsi que l'utilisation dans les conditions les plus défavorables (« worst case »). Elle comprend la qualification métrologique pour s'assurer de l'exactitude, de la précision, de la conformité aux normes et de la fiabilité des données (37).

- La qualification de performance (QP) : Elle valide la reproductibilité et la répétabilité de l'équipement et sa capacité à produire en qualité constante. Cette étape doit être réalisée en simulant un lot de production dans des conditions réelles d'utilisation. Elle est sous la responsabilité de l'utilisateur. Des substituts de simulation présentant un comportement équivalent aux produits réels peuvent être employés pour la QP. De plus, l'asepsie du processus de production doit être démontrée par la réalisation de tests de répartition aseptique (TRA) ou média fill test ainsi que par la réalisation de contrôles microbiologiques environnementaux. La QP inclut également la recherche de la contamination cytotoxique.

Ces étapes aboutissent à la validation du processus qui est sous la responsabilité du pharmacien.

ARTICLE 1: Integration of the SmartCompounders Chemo® automated system into the production process for injectable anticancer drugs

Projet d'article : la liste des auteurs est en cours de finition

ABSTRACT

Context and objective: in the context of increased production of injectable anticancer drugs, an increase in musculoskeletal disorders and the renewal of equipment in our cytotoxic reconstitution unit (CRU), our hospital decided to automate part of its production with an automated compounding system: the SmartCompounders Chemo® (SC®). It operates by gravimetric control. The aim of this work was to integrate automation into our injectable anti-cancer compounding process and to secure the system.

Methods: the selection of the molecules to be automated, the optimisation of the production flows, the management of the personnel and the failure modes, effects and criticality analysis (FMECA) were carried out.

Results: the introduction of automation in the production of injectable anti-cancer drugs will take place in four main phases, allowing a gradual increase in automation. Almost 32% of the production (mainly injectable anticancer drugs and 5-FU elastomeric infusion pumps) could be automated. Theoretical and practical presentations were given to the pharmaceutical team. The SC® was integrated into an isolator specifically designed for its use and a more global reorganisation of CRU was carried out. The FMECA highlighted the two stages with the highest risk of failure in the automated production process: the equipment scanning stage and the entering preparations data stage.

Conclusion: this work has made it possible to ensure and support the integration of SC® to guarantee the quality and compliance of injectable anticancer drugs. The choice of automatable molecules was made to improve the safety and quality of the preparations by adding an extra level of control to the production process. The support of the entire team was an essential element in ensuring a successful transition.

1. Introduction

Our hospital centre treats a wide range of cancers, requiring the use of numerous therapeutic and anticancer protocols. In eight years, the number of injectable cancer drugs prepared in the pharmacy's cytotoxic reconstitution unit (CRU) has increased by 50.1%, reaching 34,914 preparations in 2023. Injectable anticancer drugs are sterile preparations, including cytotoxic molecules and monoclonal antibodies, which accounted for 31% of total production at that time. This increase in activity has led to an increase in musculoskeletal disorders (MSDs) among hospital pharmacy technicians (HPT).

Eight HPT and two pharmacists work daily in the controlled atmosphere area (CAA) to ensure the production of chemotherapies. The current organisation requires the pharmacy technicians to manipulate at least 3 hours a day, with the rest of the time spent on other tasks (tray preparation, double checking, order management, etc.). However, in order to keep up with the workload, it is necessary for at least two HPT to perform out a second handling session each day.

To keep pace with our growing activity, our centre decided to automate part of its production with an automated compounding system: the SmartCompounders Chemo® (SC®). It works by linearly moving an automatic head, which uses a syringe and needle to draw the anticancer solution from the vials and inject it into the containers intended for the patients. This is controlled by gravimetry. Differential weighing is performed before and after removing or adding a volume to the final containers. The SC® can produce up to eight preparations per production run (or session).

These innovations can cause reluctance in teams and reduce their approbation to the project. According to the work of Vo *et al.*, experiments with robotic production carried out in four centres have highlighted the fact that the change in practice towards cobotics (human-robot collaboration) must be proactive, so that all members of the pharmaceutical team can express their beliefs and fears (38). The integration of an automated system must also be anticipated in order to adapt to the production process and reorganise workflows (39). In addition, the purchase of this new equipment was coupled with changes to the isolators in our CRU, resulting in a major reorganisation of the workspace and significant changes in practice in the production process.

In this context, the main objective of this work was to integrate automation into our injectable anticancer compounding process. The secondary objective was to carry out an a priori risk analysis of the process, in accordance with Good preparation practice (GPP), in order to identify and assess the potential failures of this new equipment (4).

2. Materiels and method

2.1. Implementation of the automated compounding system in the chemotherapy production process

2.1.1. Selection of automatable molecules

To select the injectable chemotherapy molecules that could be produced by the automated compounding system, a retrospective analysis of preparations made in 2023 was performed using Chimio® software. The data were extracted and processed using Excel® software. The main criteria for selecting molecules for automation included:

- Molecules that could not be dosed by UV-visible spectrophotometry, for which only double visual checks were performed during production,
- Molecules with a significant routine production volume, allowing productivity to be optimised,
- Molecules with sufficient stability to allow them to be prepared in advance and reallocated if the patient's clinical condition did not allow them to be administered.

2.1.2. Optimisation of production flow and personnel management

The reorganisation of production flows and human resources was organised around brainstorming sessions. Firstly, inter-pharmacist meetings were organised, and then HPT referents were involved in the project to discuss the following points: tools for presenting and training on the automated system for the whole team, the need to reorganise the CAA and production, and the need to involve the medical team in the project. Contacts were also made with other centres that had already implemented the SC®.

2.2. Risks analysis

A Failure mode and effects and criticality analysis (FMECA) of the automated system was carried out in our centre from May to July 2024. Risk mapping is used to identify the most critical stages of a process in order to ensure preventive safety. In accordance with Good manufacturing practice (GMP) and Guideline Q9 of the International Council on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH), this analysis followed four main stages (34,40):

1) Identification of the automated production process: the production process to be analysed was defined and divided into different sub-steps, including the automated production process

(from database incrementation to unloading the SC®) and the support process (including premises, equipments, computer system, other additional equipment, human resources, supply and storage).

2) Failure Mapping: potential failure modes have been identified along as well as their causes and effects. A failure is defined as an anomaly that leads to a partial or total loss of system function, i.e. the inability of a component or process to perform the function for which it was designed (41).

3) Rating of failures: the failures identified were rated according to three criteria: severity (G), frequency (F) and detectability (D). Severity is defined by the impact of the undesirable event on the delay in activity, material and financial losses and the impact on the patient. Frequency corresponds to the probability of the failure occurring, and detectability is used to assess the probability of the non-conformity being detected. Existing preventive measures and risk control actions in place were identified. Specific scales graduated from 1 to 5 were used (Appendix 2). These scales had already been used in our centre during previous FMECAs carried out on the general production process in 2015 and 2023 (42,43). Criticality (C) was calculated as the product of F, G and D. Existing preventive measures and risk control actions have been considered. The failures and process stages were ranked in 3 categories: acceptable criticality, tolerable under control and unacceptable.

4) Implementation of corrective actions: these have reduced the risk of failures with a criticality rating above 75.

To carry out this analysis, a multi-professional working group was formed, consisting of two pharmacists, a pharmacy intern, a quality technician and three hospital pharmacy technicians. The group met between May and July 2024 in three meetings of approximately 1.5 hours each.

3. Results

3.1. Implementation of the automated compounding system in the chemotherapy production process

3.1.1. Selection of automatable molecules

The preselection of automatable molecules was done as follows (Figure 12) :

- One of the main objectives of the automation was to add an additional check, i.e. a gravimetric check, to ensure the safety of preparations that were previously only subject to a double visual check. This applied in particular to injectable antibody preparations and 5-fluorouracil (5-FU) elastomeric infusion pumps. In 2023, our CRU produced a total of n = 34,914 preparations. Of these, n = 16,010 were measured by UV-visible spectrophotometry (Druglog®) and were therefore excluded from automation.

- Preparations from clinical trial protocols were excluded from automation, as were those with derogatory access, resulting in n = 823 exclusions.

- As the automated system cannot reconstitute vials, only preparations with ready-to-use injectable cancer drugs were included, resulting in the exclusion of a further n = 3,831 preparations.

- Of the remaining cytotoxic preparations, n = 2,233 were also excluded because of the complexity of the operating procedures (habituation protocol, 'wait for OK' from the department before manufacturing, etc.) or the small volumes to be transferred into the patient container (small volume syringes, syringes for intrathecal or intrahepatic administration, etc.).

In the end, n = 12,017 preparations, i.e. x = 20 specialities, were pre-selected for automation, representing 34.4% of annual production in 2023.

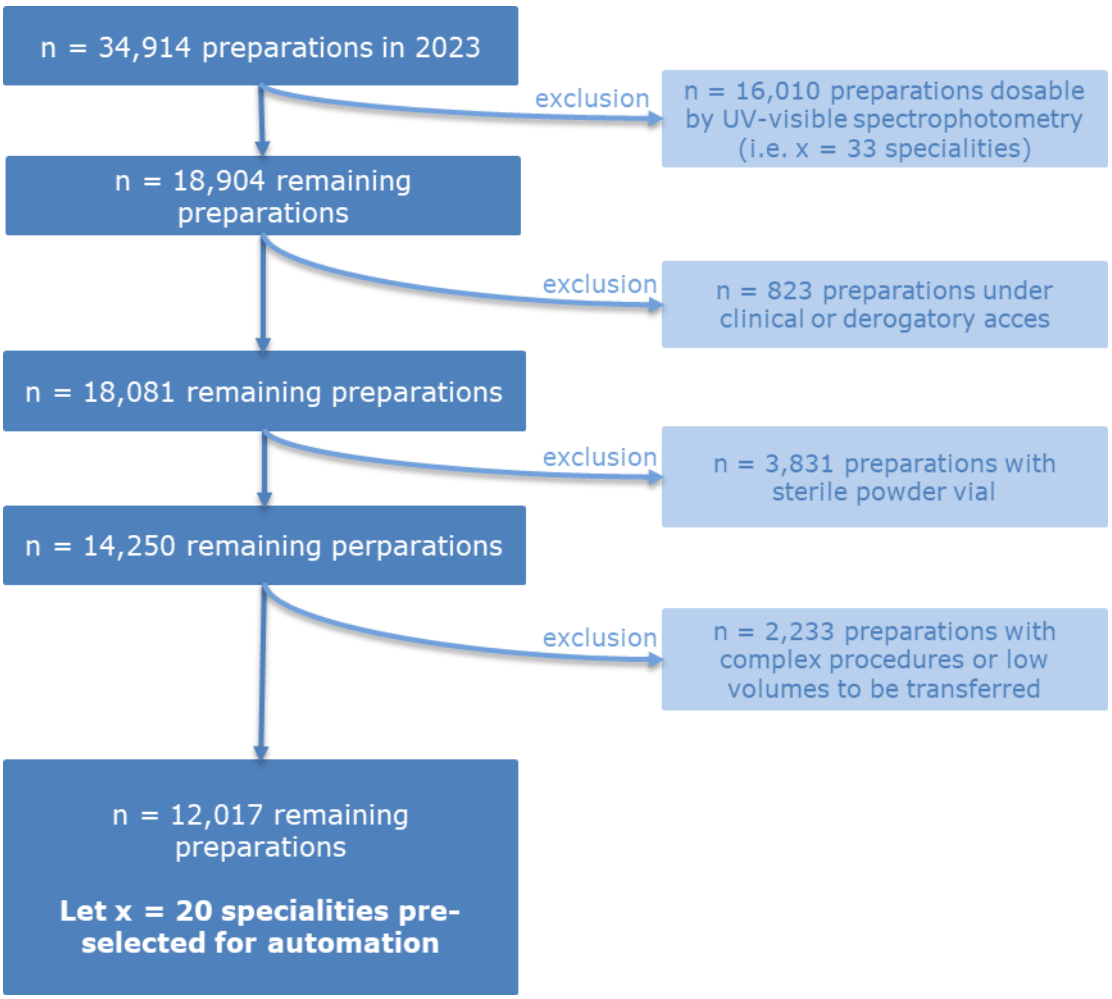


Figure 12: diagram of specialities pre-selected for automation

After studying the stability of the preparations after dilution, production volumes and the possibility of anticipation, nine specialities were selected for automation: atezolizumab, bevacizumab, cetuximab, daratumumab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab, rituximab and 5-fluorouracil. The results are presented in Table 1.

Although expensive, immunotherapy drugs are among the most anticipated prescriptions by doctors at our centre. In fact, in order to reduce the adverse effects associated with cytotoxic drugs and to prepare the immune system, immunotherapy is preferably administered before cytotoxic drugs in the protocols. Automating their production and anticipating their prescription would allow them to be available more quickly in the care units, thereby improving the time taken to treat patients.

5-FU elastomeric infusion pumps, cytotoxic, can be prepared with the SC® automated system. The production of elastomeric infusion pumps is particularly physically demanding for HPT (21,22). Automating these preparations would be a real benefit to the team.

Table 1: summary table of candidate specialities for automation

Candidate specialities	*Dosage (standard or personalised)*		*Stability applied in our centre*	*'Wait ok'*	*Number / year*	*Nombre / week*	*Selection*
5-fluorouracile (Elastomeric infusion pumps)	Personalised		7 d, AMB	No	2321	45	**Yes**
Aflibercept	Personalised		24 H, + 4 °C	No	217	4	No
Amivantamab	Personalised		10 H, AMB	Yes	31	1	No
Atezolizumab	Standard		30 d, + 4 °C	No	410	8	**Yes**
Avelumab	Standard		72 H, AMB	Yes	93	2	No
Bevacizumab	Personalised		30 d, + 4 °C	No	1433	28	**Yes**
Cemiplimab	Standard		24 H, + 4 °C	Yes	64	1	No
Cetuximab	Personalised		30 d, + 4 °C	No	221	4	**Yes**
Daratumumab	Standard		5 d, + 4 °C	No	2209	43	**Yes**
Durvalumab	Standard		30 d, + 4 °C	No	262	5	**Yes**
Eculizumab	Standard		24 H, + 4 °C	Yes, if paediatric. Otherwise, vials sent to the unit	31	1	No
Ipilimumab	Personalised		24 H, + 4 °C	Yes	82	2	No
Isatuximab	Personalised		48 H, + 4 °C	Yes	152	3	No
Mogamulizumab	Personalised		24 H, AMB	Yes	85	2	No
Nivolumab	Personalised		30 d, + 4 °C	No	106	2	**Yes**
	Standard	240 mg		No	239	5	
		480 mg		No	733	14	
Obinutuzumab	Standard		72 H, + 4 °C	Yes	165	3	No
Panitumumab	Personalised		24 H, + 4 °C	No	51	1	No
Pembrolizumab	Standard	200 mg	14 d, + 4 °C	No	1310	25	**Yes**
		400 mg		No	355	7	
Ramucirumab	Personalised		48 H, + 4 °C	Yes	14	1	No
Rituximab	Personalised		30 d, + 4 °C	No	1433	28	**Yes**

AMB = ambient temperature ; H = heure ; d = days ;

The introduction of automation in the production of injectable cancer drugs will take place in four main phases, allowing a gradual increase in automation (Figure 13).

- Phase 1: automated production will start with standard doses of monoclonal antibodies, representing 15.8% of total production (n = 5,518 preparations per year).

- Phase 2: production will continue with personalised doses of monoclonal antibodies (not manufactured in an empty bag) as soon as the interface with Chimio® is operational. This will add n = 3,072 preparations or 8.8% of total production.

- Phase 3: production of 5-FU elastomeric infusion pumps will start after validation of the absence of cross-contamination between monoclonal antibodies and cytotoxics. This phase represents n = 2,321 preparations or 6.6% of total production.

- Phase 4: The production of antibodies in empty bags will start after the purchase of new adapters. This phase includes n = 221 preparations, i.e. 0.6% of the total production.

In total, these steps will enable 11,132 preparations to be automated, representing 31.9% of production in 2023.

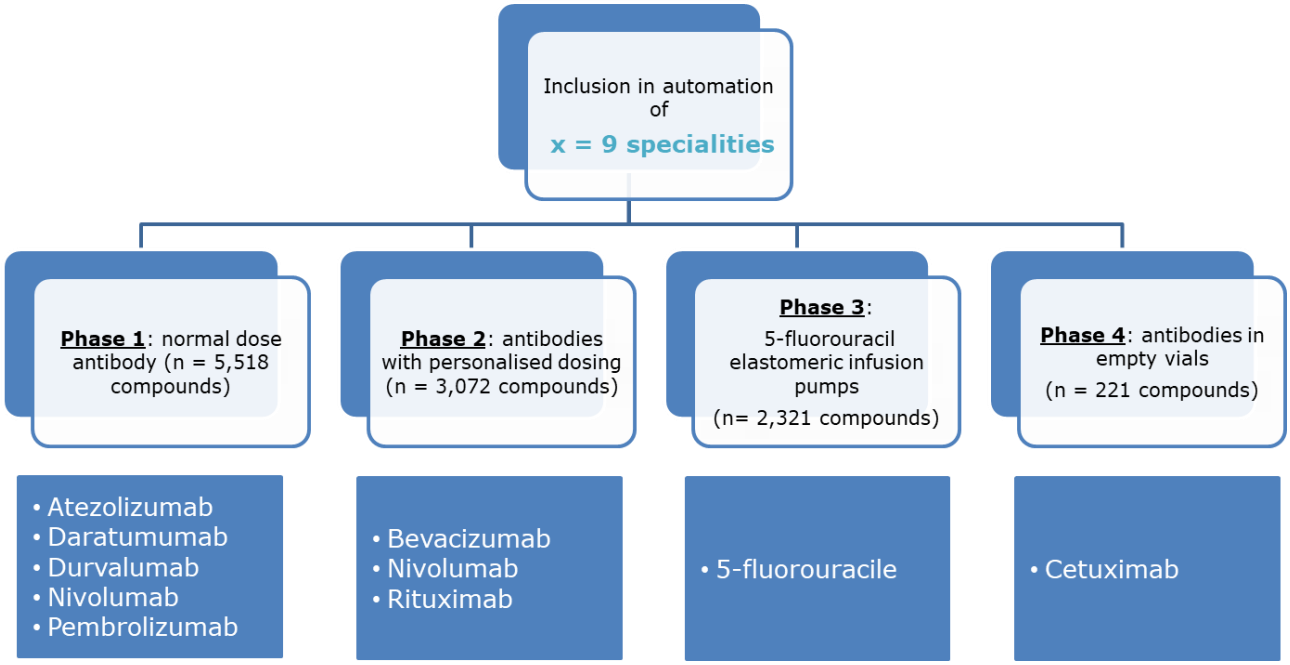


Figure 13: summary diagram of production automation implementation phases

3.1.2. Optimisation of production flow and personnel management

The integration of the SmartCompounders Chemo® automated system into the production process was made possible thanks to a series of joint actions.

The SC® is currently not used in any French centre. It has been set up in by hospitals in several countries, including the Netherlands, Germany, Belgium and Switzerland. Discussions with pharmacists at the Heidelberg and Munich centres have provided feedback and advice on the routine use of this equipment.

Two meetings were held with the CRU team before the automated system went live. The first was a meeting to present the project to the team, divided into three one-hour sessions. This was followed by a second meeting to demonstrate the automated system on the workbench. Four 45-minute sessions were held to allow each group to see the automated system in operation before it was installed in the isolator. A training video was produced and made available to HPT who were unable to attend the presentation. It will also be used to support the initial training of new staff at the CRU. Finally, practical training sessions are planned for duo of HPT, who will then be enabled using an accreditation grid (Appendix 6). The HPT have also been made aware of their new duties, which include loading and unloading the automated system, starting production runs, calibrating the scales every Monday morning and cleaning the automated system.

On another front, the automation of production requires doctors to anticipate prescriptions. To this end, an information note has been prepared for their attention and will be sent out when the automated system is implemented. The aim of this note is to encourage doctors to anticipate immunotherapy prescriptions on Fridays, so that the pharmacist can validate these prescriptions and plan the production sessions for the following week, based in particular on the daily hospitalisation schedules of the various departments. This advance planning also allows the HPT to prepare and sterilise the equipment needed for the day.

The organisation of production and personnel flows has been rethought with the installation of the automated system and is part of a more global reorganisation due to the new equipment of the CRU. A new isolator was designed in collaboration with JCE Biotechnology® to house the automated system. The SC® is installed in a dedicated isolator consisting of three parts: a sterilisation hatch (1.5 hours), a pre-workstation and a workstation with the automated system (Figure 14). The pre-workstation consists of a screen, keyboard and mouse, allowing the preparation labelling and material matching stages to be carried out prior to starting production with the automated system.

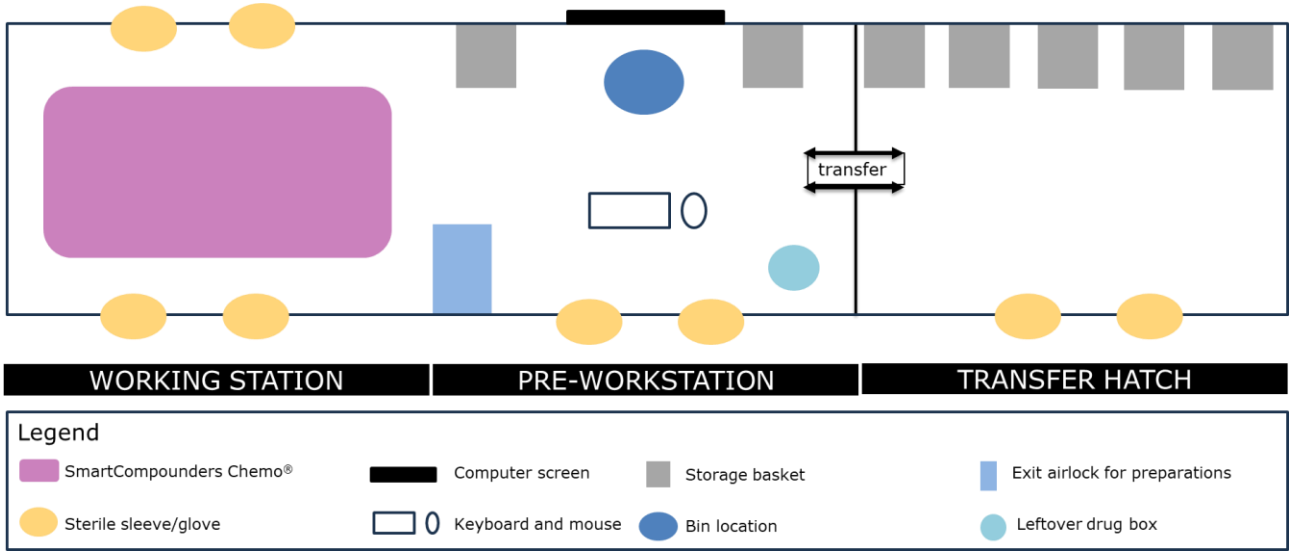


Figure 14: schematic of the isolator dedicated to the SmartCompounders Chemo®

The reorganisation of the work area in the CAA was designed to integrate the automated production of injectable anticancer drugs. A workbench has been installed behind the isolator dedicated to the automated system. On this bench, a second computer, networked with the one in the pre-workstation, has been installed to control the SC® software for entering preparations data and creating production runs.

The number of HPT personnel has also been adjusted to allow two HPT to be seconded to the automated system workstation. An additional full-time HPT has been requested to support this reorganisation and increase in activity (Figure 15).

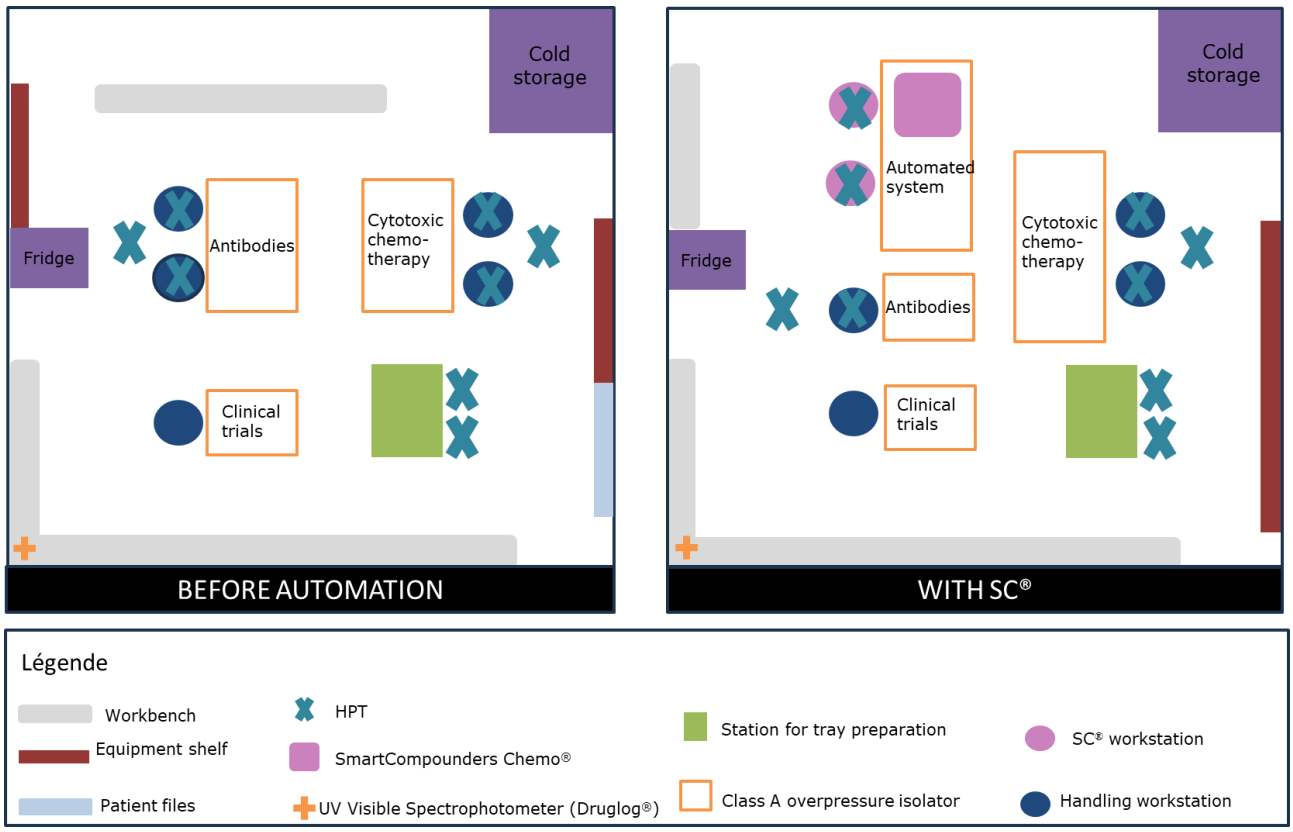


Figure 15: schematic of the CRU in our centre before automation and with the SC®

It is estimated that the number of runs that could be performed over a week would be as follows:

- In phase 1: 12 runs, one run of atezolizumab, five of daratumumab, one of durvalumab, two of nivolumab and three of pembrolizumab.
- In phase 2: addition of seven runs, four of bevacizumab and three of rituximab.
- In phase 3: addition of five runs of 5-FU.
- In phase 4: addition of one run of cetuximab.

3.2. Risks analysis

The production process specific to the automated system has been divided into seven main stages, as detailed in Figure 16. The support process has been divided into seven different topics, also shown in Figure 16.

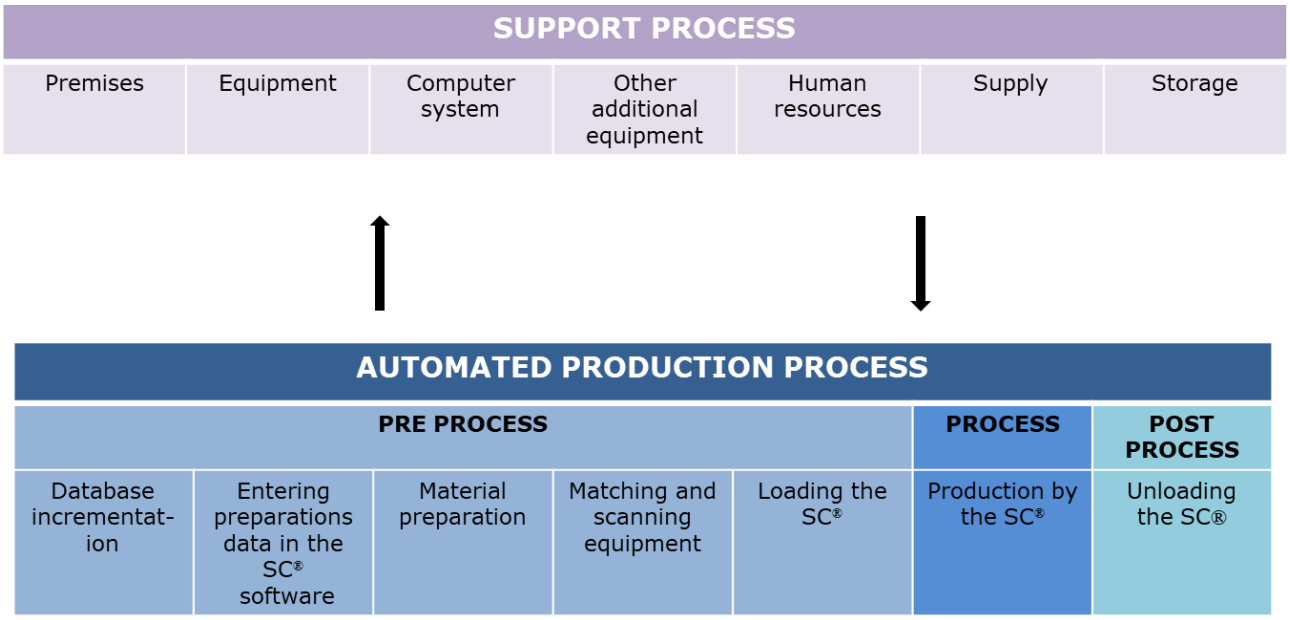


Figure 16: diagram of the support process and the automated production process

A total of 60 failures were identified: 37 failures or 61.7% related to the support process and 23 failures or 38.3% related to the automated system production process (Figure 17 and Figure 18). All failures were analysed. The risk mapping carried out using a step-by-step approach is presented in Appendix 3, Appendix 4 and Appendix 5.

After calculating the criticalities, the total sum of the indices is 773. Of the 60 identified failures, 53 are of acceptable criticality and 7 are of tolerable criticality under control. No failure was classified as unacceptable. The stages with the highest risk of failure were the scanning of equipment (with four failures and a sum of criticality indices of 164) and entering preparations data into the automated system software (with five failures and a sum of criticality indices of 121).

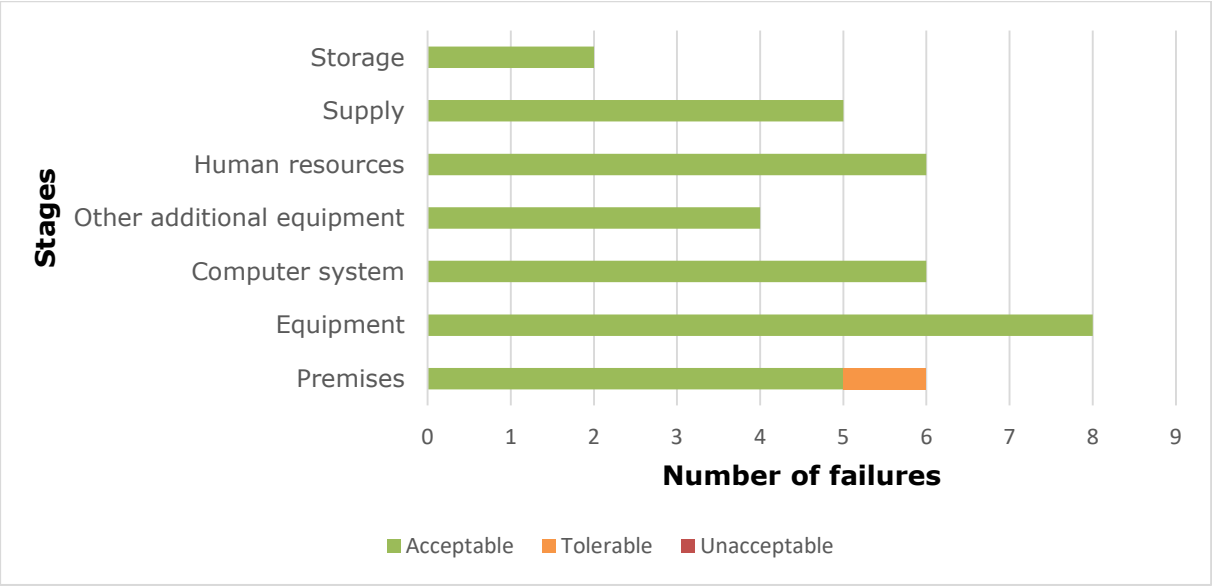


Figure 17: number of failures and their criticality by support process topic

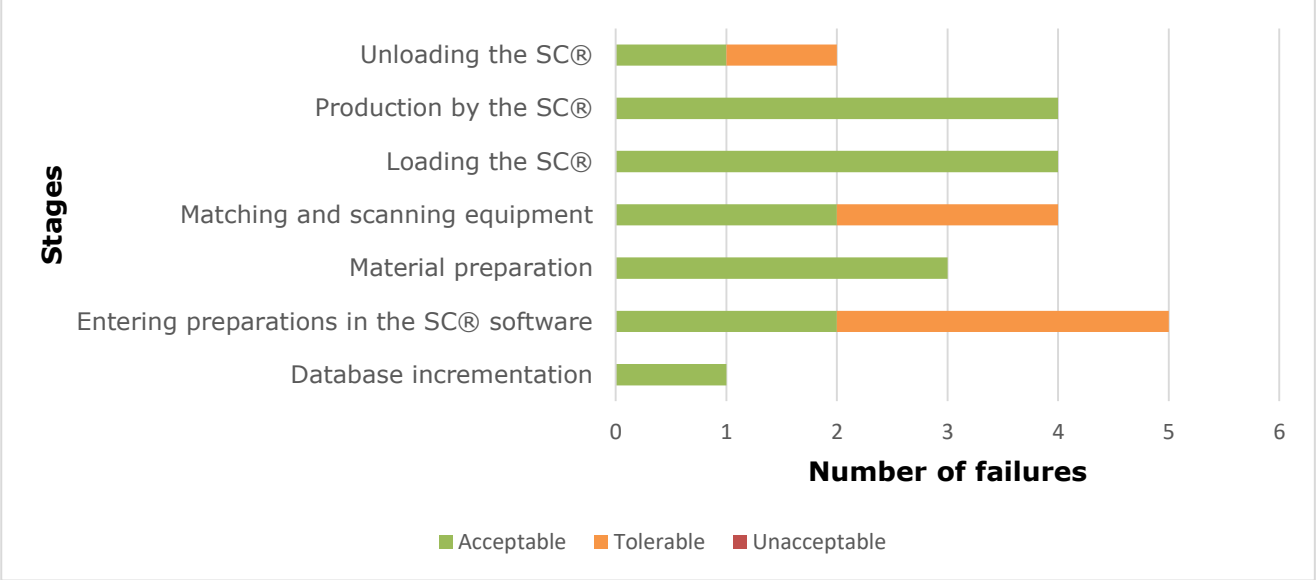


Figure 18: number of failures and their criticality per stage of the automated production process

To control the risks associated with routine use of the automated system, checklists have been prepared to be checked before and after the start of a production run (Appendix 7). In addition, a reserve material checklist to be kept in the isolator sterilisation hatch has been prepared (Appendix 8).

In terms of corrective actions, the creation of an interface between our Chimio® working software and the SC® automated system software will significantly reduce the criticality or even eliminate the failures associated with the prescription entry stage in the automated system software by allowing prescriptions to be imported directly.

The main corrective action for the equipment scanning stage is to train personnel in the correct use of the automated system according to a clear and precise protocol and to evaluate them using the developed empowering grid (Appendix 6). A poster for the two critical sub-steps of matching and labelling will be posted at the automated system's pre-workstation (Appendix 9).

4. Discussion

4.1. Implementation of the automated compounding system in the chemotherapy production process

4.1.1. Selection of automatable molecules

We deliberately chose not to take into account the cost of the preparations that would be automated. One of the challenges was to add an extra check to the production process to improve the quality of preparations that only had a double visual check. In addition, it has been described that in series manual production, the repetition of tasks can lead to a reduction in vigilance and thus increase the risk of error (9). The automated system will initially produce flat dose monoclonal antibody preparations, providing additional safety. The second challenge was to diversify the handling tasks of the HPT to reduce the physical pain associated with handling.

Following this selection, the density of the selected specialities was collected from the pharmaceutical companies for inclusion in the SmartCompounders Chemo® database. It will be essential to monitor market developments and the biosimilarisation of antibodies in order to update the data in the software. These adjustments will be essential to ensure the correct use of the automated system and the accuracy of the preparations. Similarly, the keywords on the vials for recognition by the SmartCam® must be kept up to date in the event of changes or the introduction of new molecules. These actions, carried out by a pair of pharmacists, add extra work to the current process.

The simultaneous production of monoclonal antibodies and cytotoxics was excluded in our study to avoid any risk of cross-contamination. A further study will be required to demonstrate the absence of contamination and to broaden the range of molecules that can be automated.

Furthermore, dose standardisation or 'dose banding' is not currently envisaged in our centre due to the diversity of cancers treated and the large proportion of onco-haematology and onco-paediatrics.

4.1.2. Optimisation of production flow and personnel management

The aim of integrating the SC® automated system is to optimise our production process for injectable cancer medicines as much as possible. For this change in practice to be effective, it is crucial that it is carefully planned in advance and that all members of the team are involved in the thought process.

It seems certain that the automated system will not save time in production. In fact, its introduction has created new tasks for HPT and pharmacists. The aim of this automation was mainly to diversify manual tasks in order to reduce MSDs and make the process safer. This transition requires initial and ongoing training and support for the team throughout the implementation phase (39). Lead pharmacists will be empowered to ensure that these new practices are fully mastered. This reorganisation, which aims to promote rotation of HPT on CRU workstations and reduce time spent at the manipulator workstation, will be evaluated after implementation.

The use of SC® requires the purchase of new captive medical devices. This can be an obstacle to acquisition as it requires the management of new references specific to the automated system (annual orders and additional costs to be taken into account). In the case of sampling equipment for anticancer vials adapters, as our centre does not wish to change suppliers, the manufacturer has agreed to develop adapters that are compatible with our current equipment.

The integration of the SC® in a dedicated isolator is a real advantage. In addition, the choice of an eight position automated system (also available in a ten position version) guarantees optimum size, allowing it to be installed on a single workstation while preserving free space on the bench. As a result, in the event of a failure in the automated system, the isolator remains operational, allowing work to continue at the two available workstations.

What's more, integrating automation into the process requires close coordination between all the players involved, including the doctors. The latter, through their anticipated prescriptions, play an important role in anticipating preparations in order to organise runs in the best possible way. Producing preparations with the same drug, i.e. 'in series', will increase productivity (38). It is therefore essential to include the medical team in this change in practice.

This automation work also required the coordination of several players in our hospital centre, in particular the biomedical department.

However, this period of change has been marked by organisational difficulties. To integrate the automation in the best possible conditions would require the recruitment of an additional HPT, which is currently difficult to achieve given the understaffing problems within our centre.

4.2. Risks analysis

One of the main limitations of FMECA risk analysis is its subjectivity. By setting up a multi-professional group to carry out the analysis, we were able to identify as many failures as possible and limit this bias.

It is also important to note that this type of analysis is particularly time-consuming.

However, this method has several advantages. Its simplicity of implementation is one of the positive aspects, as is the fact that it brings together a number of professionals, allowing the different visions and experiences of each to be brought together. These forums for exchange help to get buy-in from the HPT on board and to integrate SC® into the process. They also make it possible to propose referent HPT, who will act as relays to pass on information to their colleagues and provide support during training sessions.

This approach is part of the continuous quality improvement process within our hospital's CRU. Another advantage of FMECA is its ability to evaluate and rank failure modes in order of criticality, allowing the most critical stages to be secured prior to use. Similar to the study by Bonnabry *et al*., it was found that eliminating the retranscription stages could reduce the risk of error (44). It is planned to repeat this risk analysis once the automated system SC® is in routine use to assess whether the preventive and corrective measures taken are sufficient and to identify any new errors.

5. Conclusion

Integrating the SmartCompounders Chemo® has been challenging for our chemotherapy production centre and has resulted in some changes within the unit.

The choice of automatable molecules was guided by one main objective: to improve the safety and quality of preparations by adding an extra level of control to the production process.

The entire process, personnel management and organisation of the working environment were rethought to adapt to this new way of working. What's more, these changes required the involvement and support of the entire team, an essential element in ensuring a successful transition.
A priori risk analysis enabled potential failures to be addressed through corrective action before automated production was launched. This proactive approach made it easier to anticipate changes, thereby ensuring the safety of personnel and the conformity of the injectable cancer drugs produced.

Finally, the efficiency of the new production process, including automation, can be assessed by introducing monitoring indicators.

Article 2: Qualification of the SmartCompounders Chemo® automated compounding system

Projet d'article : la liste des auteurs est en cours de finition

ABSTRACT

Context and objective: in the context of increased production of injectable anticancer drugs and an increase in musculoskeletal disorders, our hospital decided to automate part of its production with an automated compounding system: the SmartCompounders Chemo® (SC®). It is equipped with eight 0.05g precision scales for gravimetric control and two cameras for additional in-process controls. It was installed in an overpressure isolator. The aim of this work was to qualify the performance of the SC®.

Methods: the scales were qualified with three solutions (aqueous, viscous, foaming) used as placebos to simulate injectable anticancer drugs. In an initial pre-qualification phase, the accuracy of the sampled volumes and the performance of the internal balance of the automated system were evaluated by comparison with a certified external balance. Statistical tests were performed: Student's t-test for paired data and Kruskal-Wallis tests to compare the SC®'s behavior with the three vehicles. Capability indices were also calculated. The second performance qualification phase evaluated the linearity, accuracy and precision of the gravimetric control were evaluated. Different scenarios were used to qualify the cameras. Microbiological qualification consisted of environmental monitoring and media fill tests.

Results: regarding the pre-qualification of the scales, for water only, the accuracy of the gravimetric control was demonstrated and the volume injected by the SC® complied with the theoretical volume. For the 3 solutions, the capability indices exceeded 1.33 for volumes ≥ 15 mL with a threshold of ± 3%. Linearity, accuracy and precision were validated for all solutions. Of the 336 measurements made, 335 were within the ± 5% tolerance. For one preparation the percentage error was -83.18%. Qualification of the camera recognition systems revealed key word recognition problems on the vials. As for the microbiological qualification, no microbial growth was observed.

Conclusion: this work qualified the performance of the SC® in terms of sampling accuracy, gravimetric control and absence of microbiological contamination. The conformity of injectable anticancer drugs and the safety of their production with the SC® were validated. The performance of the automated system, except for camera recognition, for routine use was found to be satisfactory.

1. Introduction

Our hospital treats a wide range of cancers, requiring the use of numerous therapeutic and anticancer protocols. In eight years, the number of injectable cancer drugs produced in the pharmacy's Cytotoxic Reconstitution Unit (CRU) has increased by 50.1%, reaching 34,914 in 2023. Injectable anticancer drugs are sterile preparations containing cytotoxic molecules and monoclonal antibodies, which accounted for 31% of total production. This steady increase in activity has led to an increase in musculoskeletal disorders (MSDs) among hospital pharmacy staff. In addition, the centre's equipment was due for replacement due to its age. Three new class A overpressure isolators, including two double workstation isolators and one single workstation isolator, have been installed in the class D controlled atmosphere (CAA) zone.

Against this background of increased activity and the reorganisation of the CRU, our centre decided to automate part of its production with an automated compounding system: the SmartCompounders Chemo® (SC®). In accordance with Good Preparation Practice (GPP), this automated system has been installed in one of the double workstation isolators compatible with the sterilising agent hydrogen peroxide (H_20_2). This dedicated isolator is divided into three parts: a sterilisation hatch and two work stations. The first, called the pre-workstation, is equipped with one pair of gloves, while the second zone, where the SC® is placed, is equipped with two pairs of gloves (one at the front and one at the back).

The SC® works by linearly moving an automatic head that uses a syringe and needle to draw the anticancer solution from the vials (located at the back) and inject it into the patient containers (located at the front). The SC® can produce up to eight preparations per production run and works with all types of final containers (infusion bags, elastomeric infusion pumps and syringes). There are also eight positions for vials at the back of the machine. Each vial or final container is attached to the machine with an adapter.

For withdrawal or injection into patient containers, the process is based on gravimetric control. Each position is equipped with an internal balance with a precision of 0.05 g. Differential weighing is carried out before and after the withdrawal or addition of a volume to the containers. The weight of the anticancer solution to be transferred is calculated by the automated system by multiplying the volume by the density of the solution in question. The use of this automated gravimetric control would provide additional safety in the preparation of chemotherapy due to its reliability (32,33).

The SC® is also equipped with two cameras that play a role in the production process. The first, the SmartCam®, recognises anticancer vials based on keywords pre-registered in the database by a pharmacist. It then scans and registers the adapters, which are matched to the final vials or containers, based on their respective QR codes. It also enables the prescription number to be transcribed from the barcode on the patient label from our Chimio® (Computer Engineering) software. The second camera, integrated into the mobile head, scans the QR codes on the adapters to identify the location of the final vials and containers.

At the time of its introduction, approximately 16% of production was identified for automation, with the aim of gradually reaching 32% of all preparations. The target molecules are preparations that cannot be dosed using a spectrophotometer (monoclonal antibodies and 5-FU elastomeric infusion pumps), for which the automated system would provide an additional control compared to the double visual control used.

Before it can be used routinely, this automated system requires rigorous qualification. According to GPP and Good manufacturing practice (GMP), qualification includes four stages: conception, installation, operational and performance qualification. Installation Qualification (IQ) and Operational Qualification (OQ) are carried out by the manufacturer. Performance qualification (PQ) is the responsibility of our centre's pharmacists.

The aim of this project was to qualify the performance of the SmartCompounders Chemo® automated system to validate the compliance and safety of the production of injectable anticancer drugs and to evaluate the performance of this system in routine use. To do this, we analysed the accuracy of withdrawals and gravimetric control to qualify the scales. We then qualified the camera control systems and assessed microbiological contamination.

2. Materiels and method

2.1. Qualification of scales

Materials :

A certified external balance[1] accurate to 0.01 g was used for weighing. Three different solutions contained in 100 mL glass vials[2] were injected into 100 mL bags[3] of 0.9% sodium chloride. The three vehicles used as placebos to simulate injectable anticancer drugs were water (specific gravity 1.00), 50% glucose (specific gravity 1.18), and 15% v/v polysorbate 80 (specific gravity 1.01), to simulate aqueous, viscous, and foaming agents, respectively (18).

Method:

During the qualification periods, the eight scales were calibrated daily with a standardised weight of 1000.0 g.

2.1.1. Pre-qualification phase

The pre-qualification phase was carried out on the workbench. During a one-month test period, the accuracy of the volumes sampled and the performance of the internal balance of the automated system were evaluated by comparison with a certified external balance. The densities of the solutions were determined beforehand by repeated measurements (n = 10) of the weight of 1 mL at 25°C. The bags were weighed by the automated system before and after the addition of the test solution. Five volumes (3; 15; 30; 45 and 60 mL) were evaluated for each of the three solutions (n = 315).

Three statistical tests were performed with an alpha risk set at 5%. Firstly, Student's t-test for paired data to assess the accuracy of the internal gravimetric control compared to the reference scale and the accuracy of the injected volume compared to the theoretical volume. Kruskal-Wallis tests were then performed to compare the performance of the automated system with the three vehicles.

The capability of the SC® was then evaluated. This is its ability to provide gravimetric control within predefined tolerances in the compounding of injectable anticancer drugs. It is assessed by calculating the ratio between the required performance and the actual performance of the process. For this

[1] Sartorius. *Quintix 5102-1CFR* [precision of 0.01g]. Göttingen, Germany
[2] *Lavoisier*, Sodium chloride 0.9 %, glass vial for injection, 100 mL
[3] *Fresenius Kabi*, NaCl 0.9%, Freeflex, 100 mL

purpose, the indices of process capability (CP) and process centring capability (CPK) have been calculated (45). The CP demonstrates the performance of the process and ensures that the dispersion produced is compatible with the set tolerances. The CPK reflects the actual performance of the process and its centring with respect to the target. The process is considered capable if the capability indices are greater than 1.33. In a 'worst case' approach, the tolerance limits have been set at ± 3%, which is the minimum acceptance threshold by the SC®.

2.1.2. Performance qualification phase

The performance qualification phase was carried out under real conditions in the isolator. The volumes injected by the SC® were qualified by differential weighing of the bags on the external balance before and after addition of the solution by the automated system. The gravimetric control method was validated according to ICH Q2 R(1) guidelines.

The following validity criteria were applied:

- For linearity: calibration curves at five points (3; 15; 30; 45; 60 mL) were performed over three days. The method was considered linear if the coefficient of determination (R^2) was greater than 0.985.
- For accuracy: Nine measurements were performed with three volumes covering the range (3, 30 and 60 mL). Accuracy was assessed by determining the relative error (RE) between the injected volume and the theoretical volume, which was considered in agreement if it was less than 5%.
- For precision: six repeated measurements of 30 mL were calculated on the same day for repeatability and on three different days for intermediate precision. Precision was assessed by determining the coefficient of variation, which was considered acceptable if it was less than 5%.

The method was validated for the eight scales and repeated for the three vehicles. A total of 336 measurements were carried out.

The number of non-conforming bags was also recorded during this period. For this qualification phase under real conditions, the tolerance limit was set at ± 5%.

2.2. Qualification of camera recognition systems

2.2.1. The SmartCam® camera

The recognition of injectable anticancer drugs in real production conditions was carried out using a qualitative analysis based on the methodology developed by Benizri *et al*. (46,47).

To test the reliability of the camera control of SmartCam®, we carried out the following steps:

1) Testing of anticancer drug candidates for automation: ten injectable anticancer drugs were tested in the isolator under actual manufacturing conditions. Each speciality was subjected to nine detection of the real vial and a bad vial replicates on three consecutive days.
2) Testing of labels generated by the Chimio® software: ten labels were tested for each of the different patient containers ('infusion bags', ' elastomeric infusion pumps' and 'syringes'). Each label was subjected to ten repetitions of one good and one bad label per type of preparation, also repeated over three consecutive days.

The following elements have been identified:

- True positive (TP): the camera detects that the presented item is the expected one,
- True negative (TN): the camera detects that the item presented is not the one expected,
- False positive (FP): the camera detects the presented item even though it is not the one expected,
- False negative (FN): the camera does not recognise the presented item, although it is the expected one.

The following performance parameters were assessed

- Sensitivity, corresponding to the acceptance of the item when the correct item is presented, calculated by the formula TP/(TP+FN).
- Specificity, corresponding to the rejection of the item when an inappropriate item is presented, calculated by the formula TN/(TN+FP).

2.2.2. The camera on the moving head

Three scenarios were tested to verify the reliability of the camera control of the moving head:

1) 'Complete' production run: all scanned adapters were correctly placed in the eight positions of the automated system.

2) 'Incorrect' production run: an unscanned adapter was placed in one of the eight positions on the automated system, simulating a loading error on the automated system.
3) 'Incomplete' production run: a scanned adapter was not placed in one of the eight positions on the automated system, simulating an error when loading the SC®.

Each scenario was repeated ten times for adapters destined for vial positions and ten times for each type of patient-containing adapter: infusion bags, elastomeric infusion pumps and syringes. The tests were repeated over a period of three days.

2.3. Microbiological qualification

2.3.1. Monitoring of the microbiological environment

Microbiological monitoring of the isolator containing the SC® automated system was carried out in accordance with the recommendations described in the GPP (4). A sampling plan was established to assess potential contamination of the air, surfaces within the isolator and operator gloves.

For agar samples, two types of media were used for each sampling point to cover a wide range of micro-organisms: tryptone soy agar (TSA) with neutralisers and Sabouraud agar with irradiated glucose and neutralisers. Tryptone soy broths were used for swab samples.

For air sampling using sedimentation agars, one agar of each medium was placed in each of the two workstations for each work session (morning and afternoon). Samples were collected on three separate days. A total of 24 sedimentation agar plates were prepared during the study period.

Concerning samples were taken from gloves in contact with the product: in accordance with GPP recommendations, samples were taken from the three pairs of sterile nitrile gloves worn by the handlers at the end of each working session (morning and afternoon). A total of 72 agar plates were prepared over the three sampling days.

Regarding the contact sampling programme inside the isolator. Nineteen critical points were identified, including four on the SC® automated system (Figure 19). Swabs were taken on three separate days. A total of 57 swabs were collected. Two negative controls (with and without swabs) and one positive control were taken on each day.

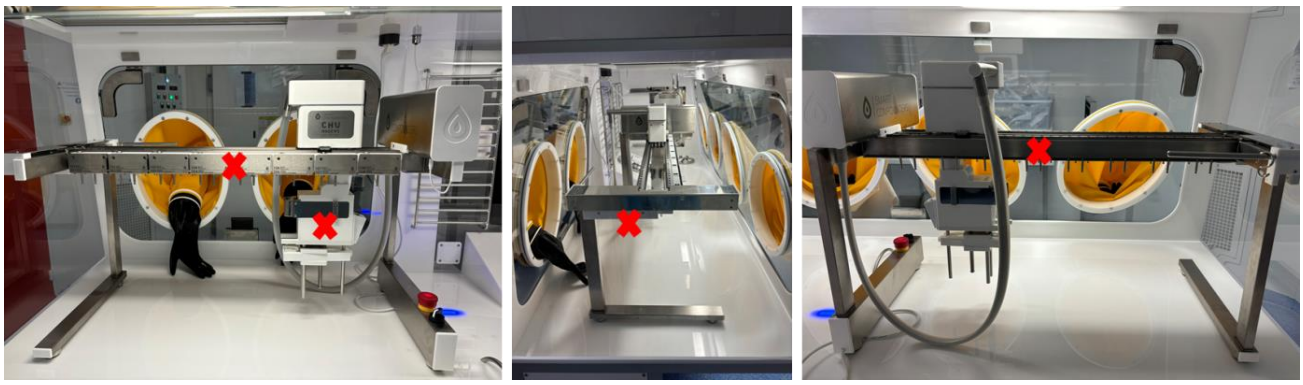


Figure 19: swab sampling points on the automated system

Swab plates and TSA agar were incubated at 30-35°C and Sabouraud agar at 20-25°C. A first visual reading was made at 48 hours for all media. A second reading was made on day five (D5) for the agar plates and on day fourteen (D14) for the swab plates to detect any microbial growth.

2.3.2. Media fill test

The reference method for validating aseptic processes is the media-fill test (MFT) (48). In accordance with the GPP, this test is used to check the conformity of the aseptic preparation process with the automated system (4). This involves preparing a drug using the same procedures as in routine practice but replacing the injectable cancer drug with a culture medium.

To cover a wide range of microorganisms, two types of culture media were used for each type of patient container (infusion bags, elastomeric infusion pumps and syringes): a thioglycolate (TG) culture medium and a soy casein hydrolysate (SCH) medium.

In order to reproduce our daily productivity with the automated system as closely as possible, six production runs were carried out, i.e. 46 preparations per day. The breakdown was as follows :

- 16 elastomeric infusion pumps,
- 16 syringes
- 14 infusion bags (one slot on the automated system was dedicated to the 'waste' bag to receive volume withdrawals).

The MFT were carried out over three days and a total of 138 preparations were made.

Preparations made with TG medium were incubated at 30-35°C and those made with SCH medium at 20-25°C. Results were read by qualified personnel on day 7 (D7) and D14. Validation of the MFT was

considered satisfactory if no turbidity was observed in the preparations, indicating the absence of microbial contamination.

3. Results

3.1. Qualification of scales

3.1.1. Pre-qualification phase

The results of the Student's t-tests for pre-qualification are shown in Table 2.

Table 2: results of Student's t-test for paired data with alpha = 5% risk

		Water (n=105)	**Glucose (n=105)**	**Polysorbate (n=105)**
Assessment the accuracy of the internal gravimetric control compared to the reference scale	**p-value**	0.51	1.4×10^{-10}	1.4×10^{-7}
Assessment the accuracy of the injected volume compared to the theoretical volume	**p-value**	0.23	3.0×10^{-4}	6.0×10^{-4}

The results of the Kruskal-Wallis tests are shown in Table 3.

Table 3: results of Kruskal-Wallis statistical tests with alpha risk = 5%

Volume	**3 mL (n=21)**	**15 mL (n=21)**	**30 mL (n=21)**	**45 mL (n=21)**	**60 mL (n=21)**
p-value	3.0×10^{-3}	2.0×10^{-2}	0.20	0.48	0.20

The results of the capability analysis are shown in Table 4.

Table 4: results of CP and CPK capability index

		Water	Glucose	Polysorbate
3 mL	CP	0.55	0.79	0.53
	CPK	0.52	0.78	0.52
15 mL	CP	1.73	1.45	1.38
	CPK	1.67	1.35	1.35
30 mL	CP	3.23	1.91	3.17
	CPK	3.12	1.87	3.05
45 mL	CP	4.16	5.21	1.93
	CPK	4.16	4.88	1.82
60 mL	CP	4.38	5.85	1.44
	CPK	4.34	5.66	1.53

3.1.2. Performance qualification phase

The results of the performance qualification are shown in Table 5.

For the water measurements:

- The linearity of the eight balances was validated. All the R^2 of the calibration lines for the mass weighed as a function of the volume injected were equal to 1.
- Accuracy was satisfactory, with RE < ± 5% for all eight balances.
- The precision of filling with the automated system was also confirmed, with CVs ranging from 0.03 to 0.29%.

For the glucose measurements:

- The linearity of the eight balances was validated. All the R^2 of the calibration lines for the mass weighed as a function of the volume injected were equal to 1.
- Accuracy was satisfactory, with RE < ± 5% for all eight balances.
- The precision of filling with the automated system was also confirmed, with CVs ranging from 0.02 to 0.18%.

For the polysorbate 80 measurements:

- The linearity of the eight balances was validated. All the R^2 of the calibration lines for the mass weighed as a function of the volume injected were equal to 1.
- Accuracy was satisfactory, with RE < ± 5% for all eight balances.
- The precision of filling with the automated system was also confirmed, with CVs ranging from 0.03 to 0.24%.

Table 5: results of scale performance qualification

		scale position	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*
WATER	**Linearity**	**R^2**	1	1	1	1	1	1	1	1
	Accuracy	**RE % 3 mL**	0.51	-0.91	-0.69	-0.04	0.15	0.40	-0.74	0.51
		RE % 30 mL	0.25	0.11	0.01	0.15	-0.02	0.12	0.32	-0.07
		RE % 60 mL	0.03	-0.06	0.08	-0.05	0.08	-0.02	0.04	0.05
	Precision	**CV %**	0.09	0.29	0.10	0.03	0.05	0.24	0.12	0.03
GLUCOSE 50%	**Linearity**	**R^2**	1	1	1	1	1	1	1	1
	Accuracy	**RE % 3 mL**	-0.84	0.85	0	-0.20	0.30	0.84	-1.47	1.70
		RE % 30 mL	0.12	0.09	-0.21	0.05	-0.12	-0.18	-0.10	-0.09
		RE % 60 mL	0.08	-0.04	-0.07	-0.07	0.02	-0.03	-0.10	0.06
	Precision	**CV %**	0.16	0.16	0.13	0.02	0.09	0.17	0.18	0.06
POLYSORBATE 80 15% (v/v)	**Linearity**	**R^2**	1	1	1	1	1	1	1	1
	Accuracy	**RE % 3 mL**	0.46	0.43	0.24	-0.98	0.71	-0.76	0.90	1.41
		RE % 30 mL	0.34	0.23	-0.08	0.24	-0.14	0.09	-0.10	-0.17
		RE % 60 mL	0.31	0.10	0.01	0.06	-0.03	0.10	0.18	0.01
	Precision	**CV %**	0.11	0.17	0.15	0.03	0.15	0.24	0.18	0.05

Of the 336 measurements made, 335 were within the ± 5% tolerance interval. For one preparation the percentage error was -83.18%.

3.2. Qualification of camera recognition systems

3.2.1. The camera SmartCam®

The results of the test on vials of anticancer drugs that are candidates for automation are shown in Table 6.

Table 6: results of SmartCam® detection of anticancer vials that are candidates for automation

			Good vial presented			Wrong vial presented				
	International nonproprietary name	**Trade name**	**n=**	**TP**	**FN**	**n=**	**TN**	**FP**	**Sensitivity**	**Specificity**
D1	Atezolizumab	Tecentriq®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Avelumab	Bavencio®	9	9	0	9	8	1	1.00	0.89
	Bevacizumab	Mvasi®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Cetuximab	Erbitux®	9	9	0	9	7	2	1.00	0.78
	Daratumumab	Darzalex®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Durvalumab	Imfinzi®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Nivolumab	Opdivo®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Pembrolizumab	Keytruda®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Rituximab	Ruxience®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Rituximab	Rixathon®	9	9	0	9	8	1	1.00	0.89
D2	Atezolizumab	Tecentriq®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Avelumab	Bavencio®	9	9	0	9	8	1	1.00	0.89
	Bevacizumab	Mvasi®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Cetuximab	Erbitux®	9	9	0	9	7	2	1.00	0.78
	Daratumumab	Darzalex®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Durvalumab	Imfinzi®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Nivolumab	Opdivo®	9	9	0	9	9	0	1.00	1,00
	Pembrolizumab	Keytruda®	9	9	0	9	8	1	1.00	0.89
	Rituximab	Ruxience®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Rituximab	Rixathon®	9	9	0	9	8	1	1.00	0.89
D3	Atezolizumab	Tecentriq®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Avelumab	Bavencio®	9	9	0	9	8	1	1.00	0.89
	Bevacizumab	Mvasi®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Cetuximab	Erbitux®	9	9	0	9	7	2	1.00	0.78
	Daratumumab	Darzalex®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Durvalumab	Imfinzi®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Nivolumab	Opdivo®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Pembrolizumab	Keytruda®	9	9	0	9	8	1	1.00	0.89
	Rituximab	Ruxience®	9	9	0	9	9	0	1.00	1.00
	Rituximab	Rixathon®	9	9	0	9	8	1	1.00	0.89

The results of the test on the labels generated by the Chimio® software are shown in Table 7.

Table 7: results of barcode recognition of Chimio® labels using SmartCam®

		good label presented			wrong label presented				
		n=	**TP**	**FN**	**n=**	**TN**	**FP**	**sensitivity**	**specificity**
D1	Infusion bags	10	10	0	10	10	0	1	1
	Syringes	10	10	0	10	10	0	1	1
	Elastomeric infusion pumps	10	10	0	10	10	0	1	1
D2	Infusion bags	10	10	0	10	10	0	1	1
	Syringes	10	10	0	10	10	0	1	1
	Elastomeric infusion pumps	10	10	0	10	10	0	1	1
D3	Infusion bags	10	10	0	10	10	0	1	1
	Syringes	10	10	0	10	10	0	1	1
	Elastomeric infusion pumps	10	10	0	10	10	0	1	1

3.2.2. The camera on the moving head

The results are shown in the Table 8.

Table 8: results of the qualification of the camera on the SC®'s mobile head

			n=	Acceptance	Refusal
Vials	D1	run 1 complet	10	10	0
		run 2 incorrect	10	10	0
		run 3 incomplet	10	10	0
	D2	run 1 complet	10	10	0
		run 2 incorrect	10	10	0
		run 3 incomplet	10	10	0
	D3	run 1 complet	10	10	0
		run 2 incorrect	10	10	0
		run 3 incomplet	10	10	0
Infusion bags	D1	run 1 complet	10	10	0
		run 2 incorrect	10	10	0
		run 3 incomplet	10	10	0
	D2	run 1 complet	10	10	0
		run 2 incorrect	10	10	0
		run 3 incomplet	10	10	0
	D3	run 1 complet	10	10	0
		run 2 incorrect	10	10	0
		run 3 incomplet	10	10	0
Elastomeric infusion pumps	D1	run 1 complet	10	10	0
		run 2 incorrect	10	10	0
		run 3 incomplet	10	10	0
	D2	run 1 complet	10	10	0
		run 2 incorrect	10	10	0
		run 3 incomplet	10	10	0
	D3	run 1 complet	10	10	0
		run 2 incorrect	10	10	0
		run 3 incomplet	10	10	0
Syringes	D1	run 1 complet	10	10	0
		run 2 incorrect	10	10	0
		run 3 incomplet	10	10	0
	D2	run 1 complet	10	10	0
		run 2 incorrect	10	10	0
		run 3 incomplet	10	10	0
	D3	run 1 complet	10	10	0
		run 2 incorrect	10	10	0
		run 3 incomplet	10	10	0

3.3. Microbiological qualification

3.3.1. Monitoring of the microbiological environment

After incubation periods:

- For air samples taken on sedimentation agar plates, no microbial growth was observed on the 24 sedimentation agar plates.

- For sampling using fingerprints from handling gloves, no microbial growth was observed on any of the 72 agar plates.
- For the swab sampling programme inside the isolator, no turbidity was detected in any of the 57 broths.

The results are given in Appendix 10, Appendix 11 and Appendix 12.

3.3.2. Media fill test

No turbidity was observed in any of the 138 preparations during the 14-day incubation period. The results are presented in Appendix 13.

4. Discussion

4.1. Qualification of scales

The pre-qualification work highlighted the accuracy of the volumes sampled and the performance of the internal balance for water. However, p-value results below the alpha risk indicated significant differences for 50% glucose and polysorbate 80.

On the other hand, the capability analysis showed that the automated system was able to produce results within specifications when the CP and CPK indices exceeded 1.33 at the set thresholds. For all three formulations, these indices are higher than 1.33 for volumes ≥ 15 mL with a threshold of ± 3%. For volumes of 3 mL, the indices reach 1.33 with a threshold extended to ± 7.5%.

During the pre-qualification stages, it was decided to adopt a 'worst case' approach and to carry out the manipulations with a tolerance threshold of ± 3%. This initial analysis highlights the need to remain vigilant when producing small-volume chemotherapies with the automated system and to recommend excluding preparations with volumes of 3 mL or less. This also confirms the supplier's data, which indicate a reduced accuracy of the automated system below 3 to 4 mL.
Analysis of the capability of the gravimetric control process therefore leads to the conclusion that the automated system performs satisfactorily. Unlike statistical tests, which are better suited to one-off studies, capability indices enable real-time monitoring of the automated system's performance via control charts (45).

The qualification of the automated system in the isolator was conclusive, demonstrating the linearity, accuracy and precision of the volumes sampled by the automated system, whether with aqueous, viscous or foaming solutions. A single preparation, corresponding to the addition of 60 mL of polysorbate solution, failed during this test phase. The syringe drew air instead of solution. This error was detected by the gravimetric control of the automated system and confirmed by independent weighing.
In addition to the control by weighing on an external balance, an analytical control with a dosable tracer could have been envisaged to strengthen the validation (49).

Non-conformities, in particular those leading to the non-release of preparations, need to be monitored. To this end, a table for monitoring nonconformities, which already exists in our process, has been adapted to include preparation activities using the automated system.

Similarly, handling incidents, such as the frequency of accidental injections by HPT or leaking vials, will need to be closely monitored.

4.2. Qualification of camera recognition systems

Qualification of the SmartCam® camera revealed problems with keyword recognition on the vials. Following an initial qualification phase at Smartcam®, which is not detailed in this article, the keywords entered into the database were modified. The '-mab' terminology was removed in order to reduce the similarity profile that generated a high number of false positives. Despite this adjustment, the qualification of SmartCam® remains incomplete due to the four vials identified as false positives. The non-conformities have been reported to the supplier so that corrections can be made. One way to improve would be to use the datamatrix codes on the vials, which would allow more accurate identification of the vial. However, not all anticancer vials have such codes. As highlighted in the study by Yaniv *et al*. (50), there is a need for suppliers to harmonise the information on the datamatrix codes on the labels of injectable cancer medicines. What's more, this solution simplifies the vials scanning phase, as Smartcam® only recognises dark and bold fonts, which means that a choice has to be made when selecting keywords. In addition, no explicit error message appears on the screen when a wrong bottle is presented, only the message 'No label keyword found'.
While awaiting corrective action, two HPT are assigned to the automated system SC®: one prepares the material required for production and the other performs the double check. To reduce this risk in our process, we will initially limit production cycles to a single type of anticancer drug per run.

4.3. Microbiological qualification

The results of environmental monitoring and aseptic distribution tests indicate the absence of microbial contamination. Special attention has been paid to hygrometry during microbiological qualification in our centre. Sterilisation of the isolator with SC® uses H_2O_2 and a humidity level between 30 and 60% is recommended. This allows the H_2O_2 to be maintained in vapour form, without excessive condensation, allowing even, efficient diffusion into the sterilisation chamber. According to the manufacturer's recommendations, it is necessary to control the humidity in the CAA below 60% prior to sterilisation to confirm that the sterilisation is effective. During the three days of handling, the hygrometry was twice above 60%: 66.8% on day 1 and 60.1% on day 2 when a sterilisation airlock was started. Despite these 'worst case' conditions, all our results were negative, which is reassuring for the routine use and microbiological control of our isolator.

Although the GPP recommends the use of contact agars for samples from classified areas, swab samples may be used where justified. This approach has been used at our centre. Some parts of the automated system are not suitable for agar sampling and some areas of the isolator (such as the airlock handles or the inside of the transfer satellites) require the use of swabs. In addition, as the isolator is only sterilised once a month, the risk of microbiological contamination from contact agar is greater than the benefit of sampling by this method (as opposed to working in a hood). Following an internal study not presented in this article, it was decided at our centre to collect contact samples by swabbing. A reminder of good swabbing practice was given to the whole team to ensure correct application of this method.

An 'active' air sampling programme could not be established due to the lack of a dedicated aerobiocollector adapted to isolators.

When MFT is performed, a positive preparation indicates an error in asepsis. However, as noted in the paper by Sigward *et al.*, negative results are not sufficient to prove complete asepsis. A minimum of 3,000 preparations would be required to detect a contamination rate of 1:1,000 with a 95% confidence interval. Our results should therefore be interpreted with caution (51).

5. Conclusion

This work qualified the performance of the SmartCompounders Chemo® automated system in terms of sampling accuracy, gravimetric control and absence of microbiological contamination. The conformity of injectable anticancer preparations and the safety of their production by the SC® were validated. The performance of the automated system for routine use was found to be satisfactory.

However, adjustments are required to optimise the reliability of the camera-based control systems.

The reduction of cytotoxic contamination when automating a production process has been demonstrated in several studies (52–54), although the study by Gandré *et al.* indicates that the levels of contamination observed were similar between manual and robotic production (54). According to the manufacturer Smartcompounders (30), the risk of cytotoxic contamination is reduced with the SC® robot due to the reduction in manual handling and the use of the SmartNeedle® needle. Work to assess the risk of cross-contamination between the different injectable cancer drugs produced by the SC® is ongoing and will be the subject of a forthcoming study. The automation of 5-FU pumps, which are particularly difficult to manufacture for HPT, is being considered, provided that any risk of cross-contamination with monoclonal antibodies is eliminated.

Manual cleaning procedures also need to be validated.

Finally, the qualification of an automated system is a complex and time-consuming process. As the SC® is scheduled for annual maintenance, it will be necessary to define the requalification steps required after each operation.

DISCUSSION GENÉRALE

L'intégration et la qualification de l'automate SmartCompounders Chemo® dans le processus de production des anticancéreux injectables du CHU d'Angers ont permis d'appréhender les multiples enjeux liés à des changements de pratique et à une nouvelle organisation au sein d'une unité de reconstitution des cytotoxiques.

La qualification de l'automate incluant les tests de performance, de reproductibilité et d'asepsie, à réaliser dans les conditions réelles d'utilisation, est une étape complexe et chronophage. Les phases de pré qualification puis de qualification auront nécessité en moyenne trois mois. Les protocoles de manipulations étant très denses et se réalisant sur plusieurs jours, il est important d'avoir un chef de projet qui puisse orchestrer et/ou réaliser l'ensemble de ces tests. Cette étape de qualification est indispensable pour garantir l'intégration de l'automate dans un processus aussi critique que celui de la production de médicaments anticancéreux. En effet, la fabrication des anticancéreux injectables est une étape à risque dans la prise en charge des patients et requiert précision et sécurité afin d'éviter tout risque d'erreur qui pourrait avoir de graves conséquences.

Sur le plan humain, la gestion de ce projet a exigé une coordination efficace avec l'ensemble des interlocuteurs. Il a été essentiel de prendre en compte les différents points de vue et de maintenir une bonne communication avec le fournisseur mais aussi le service du biomédical. La collaboration et la disponibilité de tous les acteurs dans la progression de ce type de projet se sont révélées capitales.

D'un point de vue organisationnel, le double enjeu de l'implémentation de cet automate était de l'adapter à nos pratiques tout en respectant la réglementation en vigueur. Les attentes et les appréhensions envers ce nouvel équipement étaient nombreuses. L'objectif sera maintenant d'accompagner et de former au mieux l'équipe pharmaceutique dans la pratique afin de faciliter cette transition.

Ce travail a permis de mettre en évidence que la production automatisée avec le SmartCompounders Chemo® permettait la fabrication efficace des anticancéreux injectables mais n'apporterait pas de gain de temps significatif par rapport à la production manuelle. Aussi, une automatisation complète du processus de production des chimiothérapies ne serait pas pertinente car il est essentiel de conserver une certaine flexibilité pour répondre aux urgences et aux imprévus. Bien que l'erreur humaine constitue une source d'erreur importante dans la préparation des médicaments, il est important de rester vigilant car l'automatisation et la robotisation peuvent aussi introduire de nouvelles sources d'erreurs dans le processus.

Au cours de la qualification, quelques problèmes techniques ont été rencontrés mais ont rapidement été résolus à distance grâce à la réactivité de l'équipe du fabricant. Par la suite, une analyse des données en conditions réelles d'utilisation sera nécessaire. Elle inclura le recueil du nombre de runs de production effectués quotidiennement ainsi que le nombre de préparations fabriquées. Les non-conformités, les dysfonctionnements de l'automate et leurs gestions respectives devront également être recensés.

Nous continuerons à suivre l'intégration de cet automate en routine, ainsi que son impact sur les activités quotidiennes, tout en observant son appropriation progressive par l'équipe.

CONCLUSION GENÉRALE

Les objectifs de ce travail, à savoir réaliser l'ensemble de la qualification de performance de l'automate SmartCompounders Chemo® et développer, sécuriser et accompagner son intégration au sein de l'activité de production, ont été atteints. Ces actions garantissent la qualité et la conformité des préparations d'anticancéreux injectables produites ainsi que la sécurité d'utilisation de l'automate en routine.

Ce travail a permis d'assurer une transition progressive vers l'automatisation partielle de la production au CHU d'Angers. Il a également mis en évidence l'évolution des missions de l'équipe pharmaceutique qui en découle.

Un prochain travail sur la contamination croisée permettra d'élargir les molécules automatisables.

Bibliographie

1. Organisation mondiale de la Santé. Cancer. [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/health-topics/cancer

2. Organisation mondiale de la Santé. Cancer : une charge toujours plus lourde dans le monde et des besoins en services croissants. [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services

3. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services

4. Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation [Internet]. [cité 2 déc 2023]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-preparation

5. Circulaire du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier [Internet]. Texte non paru au Journal Officiel, N°678. 1987. Disponible sur: https://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-n-678-du-3-mars-1987-relative-a-la-manipulation-des-medicaments-anticancereux-en-milieu-hospitalier/

6. Circulaire du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés [Internet]. Texte non paru au Journal Officiel, N°98-213. 1998. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/1998/98-17/a0171115.htm

7. Circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie. [Internet]. Journal officiel de la République Française, N°2005-101. 2005. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm

8. Société Française de Pharmacie Oncologique. Recommandations S.F.P.O : ADAPTATIONS DES RESSOURCES LIÉES A LA PHARMACIE ONCOLOGIQUE [Internet]. [cité 13 déc 2023]. Disponible sur: https://sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations_v2.11-%C3%A0-publier.pdf

9. Heloury J. Comparaison de 3 procédés aseptiques (manuel, semi-automatique et robotique) de la production des médicaments injectables stériles au CHU de Bordeaux : évaluation de la productivité et réalisation d'une analyse de risque = Comparison of 3 aseptic processes (manual, semi-automatic and robotic) of the injectable drugs preparation at Bordeaux Hospital University : productivity evaluation and risk assessment [Thèse doctorat Pharmacie]. [Limoges]: Limoges; 2019.

10. Reisz F, Gairard-Dory A, Fonmartin K, Bourbon J, Gourieux B. Prévention des troubles musculo squelettiques en pharmacotechnie [Internet]. [cité 4 juill 2024]; GERPAC. Disponible sur: https://www.gerpac.eu/prevention-des-troubles-musculo-squelettiques-en-pharmacotechnie

11. Polo C. Projet de robotisation de la préparation de chimiothérapies à l'Institut de Cancérologie de Lorraine [Thèse doctorat Pharmacie]. [Lorraine]: Université de Lorraine; 2022.

12. Werumeus Buning A, Geersing T, Crul M. The assessment of environmental and external cross-contamination in preparing ready-to-administer cytotoxic drugs: a comparison between a robotic system and conventional manual production. International Journal of Pharmacy Practice. 2020;28(1):66-74.

13. Shin S, Koo J, Kim S, Kim S, Hong S, Lee E. Evaluation of Robotic Systems on Cytotoxic Drug Preparation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina. mars 2023;59(3):431.

14. Santé Publique France. Troubles musculo-squelettiques en France : où en est-on ? [Internet]. [cité 4 mai 2024]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/troubles-musculo-squelettiques-en-france-ou-en-est-on

15. Briere J, Fouquet J, Ha C, Imbernon E, Plaine J, Riviere S. Des indicateurs en santé travail. Les troubles musculo-squelettiques du membre supérieur en France [Internet]. 2015 [cité 4 mai 2024] p. 51. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-liees-au-travail/troubles-musculo-squelettiques/des-indicateurs-en-sante-travail.-les-troubles-musculo-squelettiques-du-membre-superieur-en-france

16. Occupational Safety and Health Administration. Troubles musculo-squelettiques | Sécurité et santé au travail EU-OSHA [Internet]. [cité 4 mai 2024]. Disponible sur: https://osha.europa.eu/en/themes/musculoskeletal-disorders

17. Nasution A, Mahyuni E. The Impact of Work Method on Musculoskeletal Disorders Complaints in Pharmacy Unit. Disease Prevention and Public Health Journal. 29 sept 2020;14(2):81-9.

18. Deljehier T. Qualification des performances d'un robot de production de médicaments injectables en pharmacie hospitalière [Thèse doctorat Pharmacie]. [Université de Bordeaux N°87]: Bordeaux; 2018.

19. Sorrieul J, Erdogan G, Robert J, Peyrilles E, Devys C. État des lieux du risque de survenue de troubles musculosquelettiques dans une unité de production. Annales Pharmaceutiques Françaises. juin 2023;81(4):696-709.

20. Phan Chan The E. Intérêts et limites de l'évaluation de la charge de travail à l'aide des échelles de Borg [Thèse doctorat Médecine]. [Nancy]: Université Henri Poincaré, Nancy 1; 2002.

21. Tavernier J, Thibert E, Van Hollebeke M, Jouannet M, Sautou V, Chopineau J. Perception de la pénibilité au travail en unité de pharmacotechnie : Evaluation de l'impact de l'automatisation de la préparation de poches de nutrition parentérale [Internet]. 2013 oct 2 [cité 4 juill 2024]; GERPAC. Disponible sur: https://www.gerpac.eu/perception-de-la-penibilite-au-travail-en-unite-de-pharmacotechnie-evaluation-de-l-impact-de-l-automatisation-de-la-preparation-de-poches-de-nutrition-parenterale

22. Villain A, Sakji I, Bogart E, Strobbe G, Marliot G, Feutry F. Optimisation of the preparation of chemotherapy based on 5-fluorouracil by the use of peristaltic pumps. Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy. 6 juill 2020;5(1).

23. Carrez L. Facteur humain, performance, sécurité et qualité: une association envisageable pour la production de chimiothérapie ? [Thèse doctorat Pharmacie]. [Genève]: Université de Genève N°5212; 2018.

24. Lassalle A. Évaluation des performances analytiques d'un nouveau spectrophotomètre destiné aux contrôles des préparations médicamenteuses : quelles applications pour le contrôle des chimiothérapies ? [Thèse doctorat Pharmacie]. [Nantes]: Université de Nantes N°58; 2018.

25. Carrez L, Bouchoud L, Fleury-Souverain S, Combescure C, Falaschi L, Sadeghipour F, et al. Reliability of chemotherapy preparation processes: Evaluating independent double-checking and computer-assisted gravimetric control. J Oncol Pharm Pract. 1 mars 2017;23(2):83-92.

26. Poppe L, Savage S, Eckel S. Assessment of final product dosing accuracy when using volumetric technique in the preparation of chemotherapy. J Oncol Pharm Pract. févr 2016;22(1):3-9.

27. Grimaux J. Étude de faisabilité de la mise en place d'automates pour la préparation des chimiothérapies au sein des unités de reconstitution des cytotoxiques de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM) [Thèse doctorat Pharmacie]. Aix-Marseille Université; 2017.

28. Humbert M. Automatisation de la production anticipée de doses standardisées d'anticancéreux au CHR Metz-Thionville: étude pilote sur les diffuseurs de 5-fluorouracile et les poches d'oxaliplatine et comparaison de deux pompes semi-automatiques.

29. Heloury J, Bouguéon G, Deljehier T, Jouran A, Berroneau A, Crauste-Manciet S. Automation of Aseptic Sterile Preparation: Risk Analysis and Productivity Comparison with Manual Process. Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy. 1 mars 2019;4(1):15-28.

30. Smartcompounders. Chemo Smartcompounder [Internet]. [cité 21 mai 2024]. Disponible sur: https://www.smartcompounders.com/index.php/chemo-smartcompounder/

31. Agence nationale de la performance sanitaire et médico-sociale. Panorama des solutions d'automatisation en pharmacie à usage intérieur [Internet]. [cité 20 déc 2023]. Disponible sur: https://anap.fr/s/article/panorama-solutions-automatisation-pui

32. Carrez L. Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou systèmes gravimétriques [Diplôme de Master of Advanced Studies (MAS) en pharmacie hospitalière]. [Genève]: Université de Genève; 2023.

33. Lecordier J, Heluin Y, Plivard C, Bureau A, Mouawad C, Chaillot B, et al. Safety in the preparation of cytotoxic drugs: How to integrate gravimetric control in the quality assurance policy? Biomedicine & Pharmacotherapy. 1 févr 2011;65(1):17-21.

34. Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain

35. Q7 Guideline.pdf [Internet]. [cité 20 août 2024]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf

36. Dozas G. Automatisation de la préparation des nutritions parentérales pédiatriques au CHRU de Brest: analyse des risques a priori, définition des mesures barrières et mise en œuvre du plan d'actions. 2019;

37. Savelli M. Proposition de lignes directrices pour la gestion des automates de production en nutrition parentérale [Thèse doctorat Pharmacie]. Aix-Marseille Université; 2018.

38. Vo N, Desmaris R, Brandely-Piat M, Vasseur M, Rieutord A, Aboudagga H. Production robotisée des préparations d'anticancéreux injectables en pharmacie hospitalière. Bulletin du Cancer. 1 juin 2023;110(6):665-75.

39. Riestra A, López-Cabezas C, Jobard M, Campo M, Tamés M, Marín A, et al. Robotic chemotherapy compounding: A multicenter productivity approach. J Oncol Pharm Pract. mars 2022;28(2):362-72.

40. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. ICH Q9 - QUALITY RISK MANAGEMENT [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2023_0126_0.pdf

41. Stamatis D. Failure Mode and Effect Analysis. Quality Press; 2003. 612 p.

42. Bodin A, Pillier A, Ifrah A, Urban M, Lebreton A, Le Quay L, et al. Analyse a priori des risques sur le circuit des chimiothérapies injectables : méthode AMDEC [Internet]. [cité 5 août 2024]; GERPAC. Disponible sur: https://www.gerpac.eu/analyse-a-priori-des-risques-sur-le-circuit-des-chimiotherapies-injectables-methode-amdec

43. Vergnaud C, Delamotte M, Lebreton A. 3PC-036 Risk analysis of the pharmaceutical circuit for injectable chemotherapies after implementation of DrugLog® [Internet]. 2024 mars [cité 13 juill 2024]; EAHP. Disponible sur: https://ejhp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ejhpharm-2024-eahp.93

44. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister R. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. Qual Saf Health Care. avr 2005;14(2):93-8.

45. Estrade L. Maîtrise statistique des procédés (MSP): application à la fabrication semi-automatisée en lots de préparations injectables stériles à l'Hôpital [Thèse doctorat Pharmacie]. [Bordeaux]: Université de Bordeaux N°90; 2018.

46. Benizri F, Dalifard B, Zemmour C, Henriquet M, Fougereau E, Le Franc B. DrugCam®—An intelligent video camera system to make safe cytotoxic drug preparations. International Journal of Pharmaceutics. 11 avr 2016;502(1):198-207.

47. Reconnaissance des flacons de cytotoxiques par analyse vidéo : validation en conditions réelles A. Chourbagi(1), E. Delbary(1), B. Dalifard(1), B. Le Franc(1), J-P. Cante(1) (1)Service Pharmacie, Groupe hospitalier La Rochelle Ré Aunis.

48. Comité technique ISO/TC 198. ISO. [cité 16 sept 2024]. ISO 13408-1:2023. Disponible sur: https://www.iso.org/standard/77151.html

49. Verrey A, Carrez L, Falaschi L, Bouchoud L, Bonnabry P. Evaluation des performances de l'automate PharmaHelp® pour la préparation de poches injectables de cytotoxiques. [Internet]. [cité 6 janv 2024]; HOPIPHARM. Disponible sur: https://www.synprefh.org/files/archives/hopi2015_comm-orale-20.pdf

50. Yaniv A, Orsborn A, Bonkowski J, Chew L, Krämer I, Calabrese S, et al. Robotic i.v. medication compounding: Recommendations from the international community of APOTECAchemo users. Am J Health Syst Pharm. 1 janv 2017;74(1):e40-6.

51. Sigward E, Fourgeaud M, Vazquez R, Guerrault-Moro M, Brossard D, Crauste-Manciet S. Aseptic simulation test challenged with microorganisms for validation of pharmacy operators. Am J Health Syst Pharm. 15 juill 2012;69(14):1218-24.

52. Schierl R, Masini C, Groeneveld S, Fischer E, Böhlandt A, Rosini V, et al. Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECAchemo. J Oncol Pharm Pract. févr 2016;22(1):37-45.

53. Krämer I, Federici M, Schierl R. Environmental and Product Contamination during the Preparation of Antineoplastic Drugs with Robotic Systems. Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy. 1 sept 2018;3(3):153-64.

54. Ayadi M, Jobard M, Cros C, Brandely-Piat M, Batista R. Evaluation de la contamination chimique lors de la préparation des chimiothérapies en isolateur et sur le robot Kiro Oncology® [Internet]. [cité 17 sept 2024]; GERPAC. Disponible sur: https://www.gerpac.eu/evaluation-de-la-contamination-chimique-lors-de-la-preparation-des-chimiotherapies-en-isolateur-et-sur-le-robot-kiro-oncology-r

Table des illustrations

Figure 1 : Nombre de préparations d'anticancéreux injectables produites par année au CHU d'Angers 3
Figure 2 : Moyenne des scores de perception de l'effort physique attribués par n=17 PPH en fonction de la zone anatomique et du poste de travail 5
Figure 3 : Schéma simplifié du processus de production des chimiothérapies à l'URC d'Angers 7
Figure 4 : Photographies de l'automate SmartCompounders Chemo® dans l'isolateur vue de face (A), de profil (B) et vue de derrière (C) 10
Figure 5 : Photographies d'une poche (A), d'un diffuseur (B) et d'une seringue (C) appareillés sur leurs adaptateurs respectifs (D, E, F) vue du dessous 11
Figure 6 : Photographies d'un flacon appareillé sur un adaptateur (A) et d'un adaptateur de flacon vue du dessous (B) 11
Figure 7 : Photographies et de la SmartCam® (A) et de la caméra sur la tête mobile de l'automate (B) 12
Figure 8 : Photographies du Smartport® (A), de la Smartneedle® (B) d'une seringue de prélèvement avec la Smartneedle® (C) 13
Figure 9 : Schéma simplifié du processus de production avec l'automate SmartCompounders Chemo® 13
Figure 10 : Photographies d'un appariement set d'administration/poche (A), d'un diffuseur avec un Smartport® (B) et d'une seringue avec raccord luer-lock et Smartport®(C) 15
Figure 11 : Photographie de l'automate chargé 16
Figure 12: diagram of specialities pre-selected for automation 24
Figure 13: summary diagram of production automation implementation phases 26
Figure 14: schematic of the isolator dedicated to the SmartCompounders Chemo® 28
Figure 15: schematic of the CRU in our centre before automation and with the SC® 29
Figure 16: diagram of the support process and the automated production process 30
Figure 17: number of failures and their criticality by support process topic 31
Figure 18: number of failures and their criticality per stage of the automated production process 31
Figure 19: swab sampling points on the automated system 43

Table des tableaux

Table 1: summary table of candidate specialities for automation 25
Table 2: results of Student's t-test for paired data with alpha = 5% risk 44
Table 3: results of Kruskal-Wallis statistical tests with alpha risk = 5% 44
Table 4: results of CP and CPK capability index 45
Table 5: results of scale performance qualification 46
Table 6: results of SmartCam® detection of anti-cancer vials that are candidates for automation 47
Table 7: results of barcode recognition of Chimio® labels using SmartCam® 48
Table 8: results of the qualification of the camera on the SC®'s mobile head 49

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire de perception de l'effort physique

QUESTIONNAIRE DE PERCEPTION DE L'EFFORT PHYSIQUE

Date : ___ / ___ / _____ Droitier / Gaucher

Poste (***entourer la lettre correspondante***) : **A** **B** **C** **D** **E**

A. **Préparation des plateaux**
B. **Double contrôle**
C. **Production de seringues de daratumumab**
D. **Production de poches d'anticorps monoclonaux**
E. **Production de diffuseurs de 5- FU**



L'échelle de mesure Borg CR-10 est une échelle de mesure de la **perception de l'effort physique** évalué par une personne lors d'un travail physique.

Elle va de 0 à 10 :

- ☐ **0** représentant **aucun effort** perçu
- ☐ **10** représentant un **effort maximal** perçu

Zones anatomiques	Perception de l'effort physique (***entourer le chiffre correspondant***)
Cou	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Epaule/bras DROIT	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Epaule/bras GAUCHE	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Avant-bras/main DROIT	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Avant-bras/main GAUCHE	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Région lombaire	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Jambes/pieds	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Appendix 2: risk mapping failure rating scales

RISK SCORING

1 - DEFINING GRAVITY

GRAVITY	IMPACT OF UNDESIRABLE EVENT
"1 - MINOR Negligible effect on mission accomplishment".	"No loss of time, - Negligible material or financial loss, - Event with no physical or psychological impact on patients."
"2 - SIGNIFICANT Impact on mission performance: partially achieved, delayed, solution degraded, moderate financial loss".	"Delayed activity < 15min, - Moderate material or financial loss <100 €, - Event with no physical or psychological impact on patients."
"3 - MAJOR Impact on mission performance: partially completed or mission failure".	"Delayed activity > 15 min, - Significant material and financial loss <5000 €, - Event with minor physical or psychological impact on patients."
"4 - CRITICAL Reversible impact on the safety of people, property or the facility (mission failure)".	"Partial business interruption, - Material or financial loss (between €5,000 and €10,000), - Serious adverse events (AE) requiring hospitalization or prolongation of hospitalization."
"5 - CATASTROPHIC Irreversible impact on the safety of people, property or the facility (mission failure)".	"Total cessation of activity, - Material or financial loss > €10,000, - Death, life-threatening or incapacitation of the patient."

2 - DEFINING THE FREQUENCY

FREQUENCY	i.e.
1 - VERY UNLIKELY	Once a year/unknown
2 - IMPROBABLE	≥ once a year
3 - UNLIKELY	≥ once a month
4 - LIKELY	≥ once a week
5 - VERY LIKELY	Once a day

3 - DEFINING DETECTABILITY

FREQUENCY	i.e.
1	Always detected
2	Detected 3 times out of 4.
3	Detected 1 time out of 2
4	Detected 1 time out of 4
5	Not detected

4 - DEFINE THE CRITICALITY (severity x frequency x detectability)

GRAVITY \ FREQUENCY	1	2	3	4	5
1	1	4	9	16	25
2	2	8	18	32	50
3	3	12	27	48	75
4	4	16	36	64	100
5	5	20	45	80	125
	1	2	3	4	5
	DETECTABILITY				

CRITICITY	CONSEQUENCES
C1 - ACCEPTABLE AS IS	Non-critical Criticality Index (CI) < 25 No action required
C2 - TOLERABLE UNDER CONTROL	Moderately critical 25 < IC < 75
C3 - UNACCEPTABLE	Critical IC > 75

Appendix 3: support process risk assessment grid (1/2)

RISK ASSESSMENT

Process stage	N°	Failure	Causes	Consequences	Existing preventive measures and risk management measures in place	Gravity	Frequency	Detectability	Criticality	Corrective action
Premises	1	Non-conforming pressures	Technical/mechanical problem	Waste of time, call the maintenance department	Audible alarm system	1	4	1	4	
	2	Pressure check not performed	Lack of safety culture, failure to train a newcomer, carelessness	Risk of non-compliant pressure	Pressure recording sheets included in the batch file	2	1	1	2	
	3	Non-compliance with cleaning procedures outside the isolator (rooms + offices)	Lack of safety culture	Risk of contamination or lack of asepsis	Limit contamination: no more paper files in the controlled atmosphere zone (CAZ), unpacking in another dedicated zone.	3	4	3	36	No corrective action found
	4	No cleaning company intervention	Organisational error, human error	Risk of contamination or lack of asepsis		3	1	1	3	
	5	Non-compliance with product flow (file, departure airlock)	Lack of safety culture	Risk of contamination or lack of asepsis	Unpacking of all products from outside the CAZ + Restriction of room entrances and exits	3	5	1	15	
	6	Air handling unit down > 1h	Technical problems	Production downtime, microbial and chemical contamination		4	1	1	4	
Equipment	7	Power failure not relayed by the generator	Technical problems	Production shutdown		5	1	1	5	
	8	Generator relayed power failure	Technical problems	SmartCompounders Chemo®(SC®) automated system stoppage, no possibility of resuming the current run, financial loss		5	2	1	10	
	9	Isolator breakdown or loss of sterility	Technical problems	Partial shutdown of production, use of another isolator		4	3	2	24	
	10	Failure of sterilisation airlocks	Technical problems	Production stopped, risk of contamination of preparations		3	1	1	3	
	11	Neoprene gloves and/or cuffs with holes	Glove quality defects, premature wear, misuse during production	Loss of isolator sterilisation, production shutdown	Monthly leak test, daily visual check recorded in the batch file.	3	3	2	18	
	12	Contamination of the isolator	Technical problems or non-compliance with cleaning procedures, simultaneous opening of internal and external chutes, sub-optimal sterilisation, failure to meet technical service deadlines	Risk of non-sterile preparation, delayed preparation, increased workload	Weekly microbiological control by swab + daily sedimentation agar plates	5	1	2	10	
	13	Cold room out of order	Technical problems	Risk of cold chain breakage, product loss, financial loss	Internal alarm + relay via building management system + training + procedures	5	1	1	5	
	14	Fridge door not closed properly	Inattention error	Break in the cold chain	Internal alarm + relay via building management system + training + procedures	1	3	1	3	
Computer system	15	Computer failure	Technical problems	Partial shutdown of production		3	1	1	3	
	16	Failure of the Chimio® software	Technical problems	Delay in production	Downgraded paper process	3	1	1	3	
	17	Printer failure	Technical problems	Delay in production	Two printers	4	4	1	16	
	18	Breakdown of telephones and fax machines	Technical problems	Delay in production	Two telephone numbers and two fax machines	3	1	2	6	
	19	SC®software failure	Technical problems	Process interruption, delay in production or drug release	Manual production possible in the isolator	3	2	1	6	
	20	Interface failure between Chimio software and SC® software	Technical problems	Delay in production	Manual entry of prescriptions in the SC® software	2	4	1	8	

Appendix 4: support process risk assessment grid (2/2)

RISK ASSESSMENT

Process stage	N°	Failure	Causes	Consequences	Existing preventive measures and risk management measures in place	Gravity	Frequency	Detectability	Criticality	Corrective action
Other additional equipment	21	**Failure of the SC ® barcode reader**	Technical problems	Process interruption, production delay	Manual input, two barcode readers in stock	1	2	1	2	
	22	**Failure of the SC® external camera**	Technical problems, lack of maintenance	Process interruption, production delay	Two cameras in stock	3	2	1	6	
	23	**Failure of the SC® internal camera**	Technical problems, lack of maintenance	Process interruption, production delay	Manual production possible in the isolator	4	1	1	4	
	24	**Failure of one of the SC® scales**	Technical problems, lack of maintenance	Production run with one less preparation		3	2	1	6	
Human resources	25	**Employees on training or work experience placements**	Training for interns, externs and new pharmacy technicians	Interruption of tasks, non-compliance with manufacturing procedures, delays in production	Additional pharmacist dedicated to training + training procedures for medical and non-medical staff	1	3	1	3	
	26	**Human resources problems**	Lack of human resources	Task slippage, production delays, work stoppages, deferred annual leave		3	3	1	9	
	27	**work-related hardship**	Environment: working position, concentration, pace.	Tiredness, reduced concentration, risk of production errors, work stoppage		5	2	1	10	
	28	**Organisational problems**	Lack of human resources	Non-compliant preparations, delays or total cessation of production (if there is a shortage of supply)	Spectrophotometric assay	5	2	1	10	
	29	**Failure to follow hygiene procedures**	Lack of training	Risk of contamination or lack of asepsis		3	5	1	15	
	30	**Lack of team cohesion and communication**	work-related hardship, lack of human resources	Loss of efficiency		3	3	1	9	
Supply	31	**Lack of small items (cartridge, sheet, pen, bag for welding machine, etc.)**	Forgetting to order, overworking, no training	Delay in production		3	2	1	6	
	32	**Failure to place or track orders for products**	Lack of time, overwork, forgetfulness	Shortages of cancer drugs or medical devices (MD), production delays	Security threshold for each product, double storage rack	4	3	1	12	
	33	**Supplier failure**	Out of stock, order not received	Lack of products or DM, production delays, incompatibility with the SC®	Safety threshold for each product, double storage rack, return to manual production if the SC® cannot produce.	4	3	1	12	
	34	**Incomplete or no replenishment**	Lack of time, forgetfulness, lack of human resources	Delay in production		3	4	1	12	
	35	**Manual computerised storage**	Inattention, inappropriate tool	Stock error, batch number error		3	4	1	12	
Storage	36	**Failure to observe storage conditions**	Inattention, lack of rigour, change of product or laboratory.	Use of a "non-compliant" product		3	2	1	6	
	37	**Insufficient storage cupboard**	Premises unsuitable for the volume of production	Storage error, preparation error		3	5	1	15	

Appendix 5: automated production process risk assessment grid

Process stage	N°	Failure	Causes	Consequences	Existing preventive measures and risk management measures in place	Gravity	Frequency	Detectability	Criticality	Corrective action
Entering preparations in the SC® software	39	**Incorrect drug selection during manual entry**	Lack of training, inattention, incorrect database	Manufacturing errors, production delays, risk of producing the wrong product	Start using SC® with standardised dose runs and check the data entered	5	3	2	30	**Avoid retranscription by creating an interface with the Chimio® software.**
	40	**Incorrect solvent selection during manual input**	Lack of training, inattention, incorrect database	Manufacturing errors, production delays, risk of incompatibility with treatment	Start using SC® with standardised dose runs and check the data entered	5	3	2	30	**Avoid retranscription by creating an interface with the Chimio® software.**
	41	**Incorrect manual dose entry**	Lack of training, inattention, incorrect transcription	Delayed production, risk of therapeutic over- or under-dosing.	Start using SC® with standardised dose runs and check the data entered	5	4	2	40	**Avoid retranscription by creating an interface with the Chimio® software.**
	42	**Incorrectly transcribed Chimio® prescription number**	Inattention error, poor print quality	Poor traceability, poor preparation, wrong patient, production delays	Scan the barcode on the Chimio® production sheet with a barcode reader	4	3	1	12	
	43	**Volume not withdrawn**	Lack of training, careless mistakes	Incorrect preparation, error in administration to patient	Changed software settings so that removal is automatic, gravimetric control by SC® during volume withdrawn	3	3	1	9	
Material preparation	44	**Incorrect batch number entry**	Inattention error	Incorrect traceability	Double-checking of vial batch numbers by a second pharmacy technician	1	5	2	10	
	45	**Omission or incorrect medical device**	Inattention error, lack of training	Production delays	Medical devices in reserve in the tailgate (checklist), double check by a pharmacy technicians, check before handling by the SC®'s camera	1	5	1	5	
	46	**Omission or wrong molecule**	Inattention error, lack of training, double product code, molecule and speciality referenced, multiple concentrations for the same molecule	Production delays, risk of not using the right product for a preparation	double check by a pharmacy technicians, check before handling by the SC®'s camera	3	4	1	12	
Matching and scanning equipment	47	**Incorrect containers and/or vials**	Failure to prepare the trays, failure to double check the trays	Delay in production, re-sterilisation of equipment in the isolator		1	5	1	5	
	48	**Incorrect pairing**	Inattention errors, overwork, forgetfulness, interrupting tasks, failing to follow procedures	Lack of traceability, poorly identified end containers, production delays, financial implications	Labelling of final containers at the time of scanning, start of use of SC® with standardised dose runs	5	3	5	75	**Training for the whole team, protocol for the use of the SC® to be applied, display of an aide-memoire for this sensitive phase**
	49	**Incorrect detection**	Calibration error, faulty database, illegible QR code or keywords, insufficient lighting.	Production delays		3	3	1	9	
	50	**Incorrect labelling**	Inattention errors, interruption of tasks, failure to follow procedures.	The wrong preparation for the wrong patient	Start using the SC® with standardised dose runs. The external camera recognises the barcode on the patient label (from the Chimio® software)	5	3	5	75	**Training for the whole team, protocol for the use of the SC® to be applied, display of an aide-memoire for this sensitive phase**
Loading the SC®	51	**Incorrect positioning of the syringe**	Inattention error, lack of training	Production delay, preparation failure (preparation rejected by gravimetric control)	Checklist before starting the run	3	3	1	9	
	52	**Incorrect positioning of vials on the adapter**	Inattention error, overloading of the equipment airlock	Cannot be withdrawn by syringe, production delayed, run to be restarted		3	3	1	9	
	53	**Adapter missing / not positioned on SC®**	Inattention error, overloading of the equipment airlock	Production delay, production run to be restarted	Checklist before starting the run	3	3	1	9	
	54	**Positioning the wrong adapter to the SC®**	Inattention error, overloading of the equipment airlock	Production delay, production run to be restarted	Checklist before starting the run	3	3	1	9	
Production by the SC®	55	**Faulty equipment**	Manufacturing defects in medical devices	Preparing the preparation again, wasting time, delaying production, chemical contamination		4	2	2	16	
	56	**Smartport® forgotten on vials and containers**	Inattention error	Unable to withdraw from vial, needle damaged, production delayed	Checklist before starting the run	3	4	1	12	
	57	**Missing or faulty bin bag**	Inattention error	Production delay, syringe injected in the isolator	Checklist before starting the run	3	2	1	6	
	58	**Incorrect volume withdrawn or injected**	Wrong calibration, air sampled, wrong database	Delayed production, financial loss, risk to the patient	Qualification of the automated system before routine use, weekly calibration of the scales of the automated system, gravimetric control by the automated system when adding or removing volume	5	2	1	10	
Unloading the SC®	59	**Unloading safety**	Needle syringes for production to be unloaded manually	Risk of puncture, risk of exposure to cytotoxics, hole in gloves, breach of isolator sterility	Procedure, practical training	4	2	1	8	
	60	**Used production syringes that are not discarded**	Inattention error	Use for another production run, accuracy error for next run, cross contamination	Unloading checklist, label to record the name of the molecule in the run and the time, to be attached to the syringe.	5	3	2	30	**No corrective action found**

Appendix 6: accreditation grid for the use of the SC® to produce injectable anticancer drugs

CHU Angers - Service Pharmacie - Secteur URC			Date :	
GRILLE D'HABILITATION A L'UTILISATION DE L'AUTOMATE SMARTCOMPOUNDERS CHEMO®				
Nom : Prénom :	Fonction :			
	ACQUIS	**NON ACQUIS**	**Reformations souhaitées**	**Capable de former**
Formation théorique				
Connaissance des différentes parties de l'automate et de son fonctionnement général				
Connaissance des préparations pouvant être automatisées				
Connaissance des dispositifs médicaux spécifiques à l'automate				
Formation pratique logiciel				
Connexion au logiciel				
Saisie manuelle des préparations, scanner le code-barres Chimio®				
Importation des préparations de Chimio®				
Edition de la liste de picking				
Doubles contrôles à effectuer				
- Vérifier la saisie des préparations, le cas échéant, d'un 1er PPH (solvant, molécule, dosage)				
Regrouper les préparations en "run" de production				
Savoir reconnaitre un message d'erreur ou un dysfonctionnement de l'automate				
Formation pratique automate				
Nettoyage :				
- Automate avec Surfasafe®				
- Adaptateurs avec Surfasafe®				
Maîtrise des fonctionnalités de l'automate				
- Allumer / Eteindre l'automate				
- Allumer / Eteindre l'ordinateur				
- Boutons d'arrêt d'urgence				
Préparation du matériel pour run de production				
Respect de l'ordre d'étiquetage, appariement et de scannage du matériel				
Scannage du matériel (étiquettes, flacons, QR-code adaptateurs)				
Chargement du matériel sur l'automate				
- Insertion correcte des flacons aux emplacements dédiés				
- Placement correct de la poche poubelle				
- Insertion correcte des seringues après avoir mis l'aiguille aux emplacements dédiés				
- Préparation (enlever l'air, connecter et purger le set d'administration) et insertion correcte des poches aux emplacements dédiés				
- Préparation (ajouter un set de transfert et un Smartport®) et insertion correcte des seringues aux emplacements dédiés				
- Préparation (échanger le bouchon au niveau du site d'injection par un Smartport®) et insertion correcte des diffuseurs aux emplacements dédiés				
Lancement d'un run de production				
Déchargement du matériel (préparations, flacons, seringues)				
Réalisation de la calibration hebdomadaire de l'automate				

Appendix 7: checklists before and after a production run with the SC®

CHECK LISTS

Avant de lancer le run de production :

- ☐ Seringue(s) positionnées dans le(s) emplacement(s) les plus en avant de l'automate
- ☐ Les ailettes des seringues sont dans l'axe du pied de l'automate
- ☐ Tous les adaptateurs prévus ont été positionnés sur l'automate
    - ☐ Flacons positionnés à l'arrière
    - ☐ Poches, seringues et diffuseurs positionnés à l'avant
- ☐ Smartport® ajoutés sur chaque flacon, seringue et diffuseur
- ☐ « Poche poubelle » placée si production de poches de chimiothérapie

A la fin du run de production :

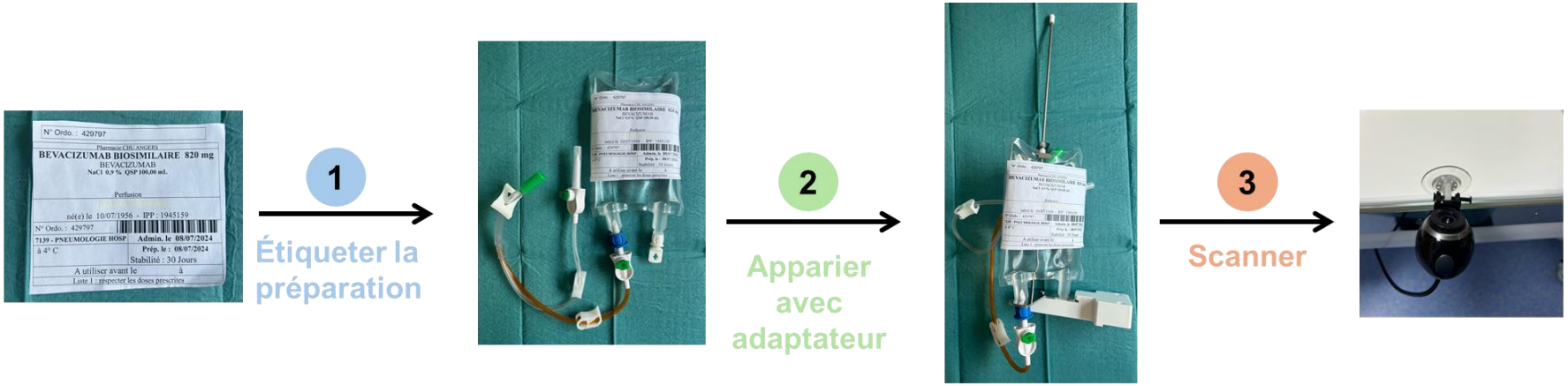
- ☐ Seringue(s) et aiguille(s) utilisée(s) à jeter
- ☐ Adaptateurs flacons à déconnecter. Jeter les flacons vides
- ☐ Adaptateurs contenants patients à déconnecter
- ☐ Poches de rinçage branchées si production de poches de chimiothérapie
- ☐ Obturateurs universels à positionner si production de seringue

Appendix 8 : checklist of equipment to be kept in the hatch with the SC®

RESERVE HAYON

- □ 5 poches NaCl 0,9% 250 mL freeflex
- □ 10 poches NaCl 0,9% 100 mL freeflex
- □ 10 seringues 20 mL
- □ 1 poche vide (« poche poubelle »)
- □ 10 sets d'administration
- □ 20 spikes (= 2 sachets)
- □ 4 seringues de prélèvements CODAN
- □ 10 aiguilles Smartneedle® (= 1 sachet)
- □ 30 Smartport® (3 paquets)
- □ 8 adaptateurs poches
- □ 8 adaptateurs seringues
- □ 8 adaptateurs flacons
- □ 10 raccords luer-lock à luer-lock
- □ 10 bouchons obturateurs
- □ 20 poches plastiques (= 1 sachet)
- □ 6 paires de gants stériles (2 taille 6,5 ; 2 taille 7 et 2 tailles 7,5)
- □ 3 sachets de compresses stériles

Appendix 9: poster showing the steps to follow for labelling and matching automated preparations



Etapes à suivre pour <u>l'étiquetage</u> et <u>l'appariement</u> des préparations

Appendix 10: results of air sampling using sedimentation agar plates for microbiological monitoring

		SC workstation			Pre-work station		
		Agar N°	Reading D2	Reading D5	Agar N°	Reading D2	Reading D5
D1 morning	TSA	73	-	-	77	-	-
	Sab	74	-	-	78	-	-
D1 afternoon	TSA	75	-	-	79	-	-
	Sab	76	-	-	80	-	-
D2 morning	TSA	81	-	-	85	-	-
	Sab	82	-	-	86	-	-
D2 afternoon	TSA	83	-	-	87	-	-
	Sab	84	-	-	88	-	-
D3 morning	TSA	89	-	-	93	-	-
	Sab	90	-	-	94	-	-
D3 afternoon	TSA	91	-	-	95	-	-
	Sab	92	-	-	96	-	-

TSA : tryptone soy agar
Sab : sabouraud

- : no microbial growth
+ : microbial growth

Appendix 11: results of fingerprint sampling of gloves for microbiological qualification

		Front SC			Back SC workstation			Pre-work station		
		Agar N°	Reading D2	Reading D5	Agar N°	Reading D2	Reading D5	Agar N°	Reading D2	Reading D5
D1 morning	TSA RH	1	-	-	9	-	-	17	-	-
	TSA LH	2	-	-	10	-	-	18	-	-
	Sab RH	3	-	-	11	-	-	19	-	-
	Sab LH	4	-	-	12	-	-	20	-	-
D1 afternoon	TSA RH	5	-	-	13	-	-	21	-	-
	TSA LH	6	-	-	14	-	-	22	-	-
	Sab RH	7	-	-	15	-	-	23	-	-
	Sab LH	8	-	-	16	-	-	24	-	-
D2 morning	TSA RH	25	-	-	33	-	-	41	-	-
	TSA LH	26	-	-	34	-	-	42	-	-
	Sab RH	27	-	-	35	-	-	43	-	-
	Sab LH	28	-	-	36	-	-	44	-	-
D2 afternoon	TSA RH	29	-	-	37	-	-	45	-	-
	TSA LH	30	-	-	38	-	-	46	-	-
	Sab RH	31	-	-	39	-	-	47	-	-
	Sab LH	32	-	-	40	-	-	48	-	-
D3 morning	TSA RH	49	-	-	57	-	-	65	-	-
	TSA LH	50	-	-	58	-	-	66	-	-
	Sab RH	51	-	-	59	-	-	67	-	-
	Sab LH	52	-	-	60	-	-	68	-	-
D3 afternoon	TSA RH	53	-	-	61	-	-	69	-	-
	TSA LH	54	-	-	62	-	-	70	-	-
	Sab RH	55	-	-	63	-	-	71	-	-
	Sab LH	56	-	-	64	-	-	72	-	-

TSA : tryptone soy agar
Sab : sabouraud

- : no microbial growth
+ : microbial growth

RH : right hand
LH : left hand

Appendix 12: results of the contact sampling programme for microbiological qualification

D1 Microbiological Qualification				
Sampling points		Reading D2	Reading D14	Germs identified
1	Lid of the preparation outlet hatch	-	-	
2	Lid for waste outlet	-	-	
3	Storage shelf in the pre-work station	-	-	
4	Centre of the SC work surface	-	-	
5	Centre de la surface de travail du poste de p	-	-	
6	SC manipulator left glove front	-	-	
7	Pre-work manipulator left glove	-	-	
8	SC manipulator left glove back	-	-	
9	SC manipulator right glove front	-	-	
10	Pre-work manipulator right glove	-	-	
11	SC manipulator right glove back	-	-	
12	Transfer lock door on steriliser lock side	-	-	
13	Pre-work station side transfer lock handle	-	-	
14	Interior Nominat	-	-	
15	Leftover box	-	-	
16	SC syringe head position	-	-	
17	SC moving head	-	-	
18	Front scales	-	-	
19	Back support position	-	-	
20	Negative control without swab	-	-	
21	Negative control with swab	-	-	
22	Positive control	+	+	

D2 Microbiological Qualification				
Sampling points		Reading D2	Reading D14	Germs identified
1	Lid of the preparation outlet hatch	-	-	
2	Lid for waste outlet	-	-	
3	Storage shelf in the pre-work station	-	-	
4	Centre of the SC work surface	-	-	
5	Centre de la surface de travail du poste de p	-	-	
6	SC manipulator left glove front	-	-	
7	Pre-work manipulator left glove	-	-	
8	SC manipulator left glove back	-	-	
9	SC manipulator right glove front	-	-	
10	Pre-work manipulator right glove	-	-	
11	SC manipulator right glove back	-	-	
12	Transfer lock door on steriliser lock side	-	-	
13	Pre-work station side transfer lock handle	-	-	
14	Interior Nominat	-	-	
15	Leftover box	-	-	
16	SC syringe head position	-	-	
17	SC moving head	-	-	
18	Front scales	-	-	
19	Back support position	-	-	
20	Negative control without swab	-	-	
21	Negative control with swab	-	-	
22	Positive control	+	+	

D3 Microbiological Qualification				
Sampling points		Reading D2	Reading D14	Germs identified
1	Lid of the preparation outlet hatch	-	-	
2	Lid for waste outlet	-	-	
3	Storage shelf in the pre-work station	-	-	
4	Centre of the SC work surface	-	-	
5	Centre de la surface de travail du poste de p	-	-	
6	SC manipulator left glove front	-	-	
7	Pre-work manipulator left glove	-	-	
8	SC manipulator left glove back	-	-	
9	SC manipulator right glove front	-	-	
10	Pre-work manipulator right glove	-	-	
11	SC manipulator right glove back	-	-	
12	Transfer lock door on steriliser lock side	-	-	
13	Pre-work station side transfer lock handle	-	-	
14	Interior Nominat	-	-	
15	Leftover box	-	-	
16	SC syringe head position	-	-	
17	SC moving head	-	-	
18	Front scales	-	-	
19	Back support position	-	-	
20	Negative control without swab	-	-	
21	Negative control with swab	-	-	
22	Positive control	+	+	

- : no microbial growth
+ : microbial growth

Appendix 13: results of media fill tests performed as part of the microbiological qualification process

			Thioglycolate medium						Soy casein hydrolysate medium					
			D1		D2		D3		D1		D2		D3	
	Broth volume	*5% volume*	Reading D7	Reading D14	Reading D7	Reading D14	Reading D7	Reading D14	Reading D7	Reading D14	Reading D7	Reading D14	Reading D7	Reading D14
G5% 100 mL bag 1	50 mL	50 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G5% 100 mL bag 2	50 mL	50 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G5% 100 mL bag 3	50 mL	50 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G5% 100 mL bag 4	50 mL	50 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G5% 100 mL bag 5	50 mL	50 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G5% 100 mL bag 6	50 mL	50 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G5% 100 mL bag 7	50 mL	50 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elastomeric pump 1	50 mL	50 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elastomeric pump 2	50 mL	50 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elastomeric pump 3	50 mL	50 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elastomeric pump 4	50 mL	50 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elastomeric pump 5	50 mL	50 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elastomeric pump 6	50 mL	50 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elastomeric pump 7	50 mL	50 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Elastomeric pump 8	50 mL	50 mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Syringe 20 mL 1	16 mL	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Syringe 20 mL 2	16 mL	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Syringe 20 mL 3	16 mL	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Syringe 20 mL 4	16 mL	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Syringe 20 mL 5	16 mL	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Syringe 20 mL 6	16 mL	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Syringe 20 mL 7	16 mL	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Syringe 20 mL 8	16 mL	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : no microbial growth
+ : microbial growth

DRÉANO Camille

Qualification et intégration de l'automate SmartCompounders Chemo® dans le processus de production des anticancéreux injectables

RÉSUMÉ

Introduction : Dans un contexte d'augmentation d'activité de production d'anticancéreux injectables, d'accroissement des troubles musculo-squelettiques et du renouvellement des équipements de notre unité de reconstitution des cytotoxiques, l'intégration d'un automate de répartition, le SmartCompounders Chemo® (SC®) a été décidée. Les objectifs étaient de réaliser et sécuriser son implémentation puis de mener sa qualification de performance.
Méthodes : Le choix des molécules automatisables, l'optimisation des flux de production, le management du personnel et une analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC) ont été menés. Puis, la qualification de performance des balances, des systèmes de reconnaissance par caméra et la microbiologie ont été effectués.
Résultats : Près de 32 % de la production pourra être automatisée. Des présentations théoriques et pratiques ont été réalisées au personnel. Le SC® a été intégré dans un isolateur conçu spécifiquement à son usage. L'AMDEC a mis en évidence les deux étapes les plus à risques d'erreurs : l'étape de scan du matériel et de saisie des préparations. La qualification a démontré la linéarité, la justesse et la précision des volumes prélevés. Aucune croissance microbienne n'a été détectée. Cependant, la qualification des caméras est incomplète et nécessite des mesures correctives.
Conclusion : Ce travail a permis de valider la qualification de l'automate, de sécuriser et d'accompagner son intégration afin de garantir la qualité et la conformité des préparations d'anticancéreux injectables.

Mots-clés : Qualification, Automatisation, Préparation de médicaments, AMDEC, Anticancéreux injectables

Qualification and integration of the SmartCompounders Chemo® automated system into the production process of injectable anticancer drugs

ABSTRACT

Introduction: Against a background of increased production of injectable anticancer drugs, an increase in musculoskeletal disorders and the renewal of equipment in our cytotoxic reconstitution unit, the decision was taken to integrate an automated compounding system, the SmartCompounders Chemo® (SC®). The objectives were to implement and secure the system and then perform performance testing.
Methods: The selection of the molecules to be automated, the optimisation of the production flows, the management of the personnel and the failure modes, effects and criticality analysis (FMECA) were carried out. The performance of the scales, camera recognition systems and microbiology was then qualified.
Results: Almost 32% of the production could be automated. Theoretical and practical presentations were given to the personnel. The SC® was integrated into an isolator specifically designed for its use. The FMECA highlighted the two stages with the highest risk of error: the equipment scanning stage and the preparation input stage. The qualification demonstrated the linearity, accuracy and precision of the sampled volumes. No microbial growth was detected. However, the qualification of the cameras is incomplete and requires corrective action.
Conclusion: This work has allowed to validate the qualification of the automated system and to ensure and support its integration to guarantee the quality and compliance of injectable anticancer drugs.

Keywords : Qualification, Pharmacy automation, Drug compounding, FMECA, Chemotherapy