

Master en Pharmacie

Travail Personnel de Recherche

Sécurisation et automatisation du processus des études cliniques à la pharmacie : de la matière première à l'administration au patient

présenté à la

Faculté des sciences de
L'Université de Genève

par

Zahra Zakeeruddin

Service de pharmacie du CHUV

Prof. Farshid Sadeghipour

Isabelle Sommer

Aline Voidey

Genève

Année académique 2018-2019

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Prof. Farshid Sadeghipour, pharmacien-chef du service de Pharmacie du CHUV pour son accueil et pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer mon travail personnel de recherche au sein du service. Merci également au Prof. Pascal Bonnabry d'avoir accepté de juger ce travail.

Je souhaite exprimer ma gratitude envers mes répondantes, Mmes Isabelle Sommer et Aline Voidey, pharmaciennes coordinatrices des études cliniques. Je voudrais les remercier pour leur disponibilité et leur investissement tout au long de mon travail, pour les nombreux conseils, pour la relecture de mon travail et pour m'avoir initié au monde des essais cliniques.

Merci également à l'ensemble des pharmaciens et préparateurs de l'unité de fabrication pour leur accueil chaleureux au sein de l'unité, et pour les diverses explications fournies durant mon travail. Je voudrais remercier plus particulièrement Virginie, Cindy, Maja et Patricia pour leur participation aux nombreuses séances d'analyse de risques, et pour l'intérêt porté à mon projet.

Merci à M. Henrik Di Tria, logisticien responsable, pour ses explications sur le processus de réception des produits à la pharmacie, et pour sa participation aux séances d'analyse de risques. Merci à Mme Anne Burnier, logisticienne, pour ses explications et remarques pertinentes. Je souhaiterais également remercier Dr. Jean-Christophe Devaud, pharmacien responsable unité logistique pharmaceutique, pour les éclaircissements apportés au sujet de la livraison des produits au sein du CHUV.

Merci à M. Hanspeter Roth, infirmier de recherche clinique et à toute son équipe pour leurs explications lors de la visite au centre coordonné d'oncologie et pour leur participation à la séance d'analyse de risques. Je voudrais remercier M. Alexandre Bouteiller et Mme Stefania Manciana, infirmiers chef d'unité de soin pour m'avoir donné la possibilité d'organiser la réunion.

Je tiens également à remercier l'ensemble des membres de la Pharmacie du CHUV pour leur accueil et pour m'avoir permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

Finalement, merci à ma famille pour leur accompagnement et leurs encouragements durant toutes ces années d'études.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	I
TABLE DES MATIERES.....	II
LISTE DES ABREVIATIONS.....	III
LISTE DES TABLEAUX.....	IV
LISTE DES FIGURES.....	IV
INTRODUCTION	1
METHODE	4
1. ETUDE DU CIRCUIT DES IMP.....	4
2. ANALYSE DE RISQUE – AMDEC.....	5
2.1 DEMARCHE DE L'AMDEC.....	5
RESULTATS.....	10
ETUDE DU CIRCUIT DES IMP.....	10
ANALYSE DE RISQUE	13
1. UNITE DE LOGISTIQUE.....	14
1.1 MODES DE DEFAILLANCE ET MESURES D'AMELIORATION	14
1.1.1 MODE DE DEFAILLANCE N° 1 : Erreur de manutention (IC = 125)	14
1.1.2 MODE DE DEFAILLANCE N°2 : Mauvais adressage sur le colis (IC = 81)	15
1.2 IMPACT DES MESURES D'AMELIORATION.....	16
2. UNITE DE FABRICATION.....	17
2.1 MODES DE DEFAILLANCE ET MESURES D'AMELIORATION	18
2.1.1 MODE DE DEFAILLANCE N°1 : Non-perception d'une erreur par le pharmacien (IC = 288) – Libération	18
2.1.2 MODE DE DEFAILLANCE N°2 : Absence de traçabilité (IC = 200) – livraison au site d'administration	18
2.1.3 MODE DE DEFAILLANCE N°3 : Erreur de sélection de l'étiquette dans le logiciel CATO® (IC = 180) - préparation.....	20
2.1.4 MODE DE DEFAILLANCE N° 4 : Mauvaises conditions de transport (IC = 168) – livraison au site d'administration	20
2.1.5 MODE DE DÉFAILLANCE N° 5 : Rupture de la chaîne de froid du produit (IC = 168) – préparation	21
2.1.6 MODE DE DÉFAILLANCE N° 6, 7, 8 (IC = 144) : contamination microbienne	21
2.1.7 MODE DE DEFAILLANCE N° 10 : Erreur dans la prescription papier (IC = 105) - prescription.....	22
2.1.8 MODE DE DEFAILLANCE N° 11 : Perte des documents (IC = 100) – préparation administrative.....	22
2.1.9 MODE DE DEFAILLANCE N° 14 : Erreur de sélection de flacon lors des prélèvements (IC = 81) - préparation	23
2.2 IMPACT DES MESURES D'AMELIORATION.....	24
3. SECTEUR DE COORDINATION DES ETUDES CLINIQUES.....	25
3.1 MODES DE DEFAILLANCE ET MESURES D'AMELIORATION	25
3.1.1 MODE DE DEFAILLANCE N°1 : Erreur/absence d'informations sur la feuille de synopsis (IC = 100) – élaboration de la documentation.....	25
3.1.2 MODE DE DEFAILLANCE N°2 : Problème de mesure de la température par les sondes dans les équipements (IC = 100) – gestion des produits	26
3.2 IMPACT DES MESURES D'AMELIORATION.....	26
4. CENTRE COORDONNE D'ONCOLOGIE.....	27
4.1 MODES DE DEFAILLANCE ET MESURES D'AMELIORATION	27
DISCUSSION	28
CONCLUSION.....	32
BIBLIOGRAPHIE.....	33

LISTE DES ABREVIATIONS

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

AMM : Autorisation de mise sur le marché

APR : Analyse préliminaire des risques

ASHP : American Society of Health-System Pharmacists

BCMA : Bar Code-assisted Medication Administration

CATO® : Computer Aided Therapy for Oncology

EMA : European Medicines Agency

GCP : Good Clinical Practices

GMP : Good Manufacturing Practices

HACCP : Hazard Analysis Critical Control Point

HAS : Haute Autorité de Santé

HOPA : Hematology/Oncology Pharmacy Association

IC : Indice de criticité

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

IMP : Investigational Medicinal Product

IRC : Infirmier de recherche clinique

IRT : Interactive Response Technology

ISMP : Institute for Safe Medication Practices

IWRS/IVRS : Interactive Web/Voice Response System

LRH : Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain

MA : Mesure d'amélioration

MD : Mode de défaillance

OClin : Ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain

PHAEC : Pharmacien coordinateur des études cliniques

PI : Principal investigator

SOP : Standard Operating Procedure

ZAC : Zone à atmosphère contrôlée

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Groupes de travail.....	6
Tableau II : Classification des modes de défaillance	9
Tableau III : Résultats de l'analyse de risque sur l'ensemble du circuit	13
Tableau IV : Hiérarchisation des modes de défaillance dans l'unité de logistique.....	14
Tableau V : Pourcentage de diminution de l'IC après implémentation des mesures d'amélioration dans l'unité de logistique.....	16
Tableau VI : Hiérarchisation des modes de défaillance dans l'unité de fabrication	17
Tableau VII : Pourcentage de diminution de l'IC après implémentation des mesures d'amélioration dans l'unité de fabrication.....	24
Tableau VIII : Hiérarchisation des modes de défaillance dans le secteur de coordination des études cliniques.....	25
Tableau IX : Pourcentage de diminution de l'IC après implémentation des mesures d'amélioration.	26
Tableau X : Hiérarchisation des modes de défaillance dans le centre coordonné d'oncologie	27

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Démarche pour procéder à l'AMDEC (6).....	3
Figure 2 : Cartographie des étapes du processus dans l'unité de logistique.....	6
Figure 3 : Cartographie des étapes du processus dans l'unité de fabrication.....	7
Figure 4 : Cartographie des étapes du processus dans le secteur des études cliniques.....	7
Figure 5 : Cartographie des étapes du processus dans le centre coordonné d'oncologie	8
Figure 6 : Cartographie du circuit des IMP stockés à T° ambiante (cytostatiques).....	11
Figure 7 : Cartographie du circuit des IMP stockés entre 2°C - 8°C (cytostatiques)	12
Figure 8 : Répartition des modes de défaillance en fonction de l'étape dans l'unité de logistique....	14
Figure 9 : Informations d'adressage fournies avant la mise en place du changement.....	16
Figure 10 : Informations d'adressage fournies après mise en place du changement.....	16
Figure 11 : Répartition des modes de défaillance dans l'unité de fabrication en fonction de l'étape	17
Figure 12 : Répartition des modes de défaillance de criticités majeure et élevée dans l'unité de fabrication en fonction de l'étape.....	18
Figure 13 : Système de scanning par code-barres lors du processus de livraison	19
Figure 14 : Répartition des modes de défaillance les plus critiques avant implémentation des mesures d'amélioration.....	24
Figure 15 : Répartition des modes de défaillance les plus critiques après implémentation des mesures d'amélioration.....	24

INTRODUCTION

La recherche clinique est une étape intégrante du développement de nouveaux médicaments. Cette étape implique différentes instances, telles que les hôpitaux, dans le développement de nouvelles approches médicinales et permet de proposer des nouvelles thérapies de prise en charge pour les patients. Pour cette raison, l'industrie pharmaceutique approche l'hôpital pour tester les médicaments sur les patients ou volontaires sains, afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (1).

Le service de pharmacie peut être sollicité dans le cadre des différents essais cliniques qui se déroulent au sein de l'hôpital. Le service de pharmacie du CHUV est impliqué dans plus de cent études (2018). Le pharmacien coordinateur des études cliniques (PHAEC) intervient dans les différentes étapes du circuit à partir de la réception de la matière première, jusqu'à l'administration du produit fini au patient. L'implication de la pharmacie n'est pas obligatoire d'un point de vue légal en Suisse, à la différence de la France, où la loi Huriet confie au pharmacien la gestion des médicaments en essais cliniques (2). Toutefois, le rôle du pharmacien est primordial à l'hôpital pour le bon déroulement des études cliniques (3)(4). Bien que la responsabilité des produits d'investigation médicamenteux (IMP) soit détenue par l'investigateur principal (PI), plusieurs sont délégués au pharmacien et à son équipe, tel que mentionné dans les GCP. Le PHAEC intervient au niveau des différentes étapes du circuit des IMP : l'approvisionnement, la réception, le stockage, la gestion, la production et la dispensation des médicaments. D'autres tâches propre aux études cliniques incombent au PHAEC comme : la randomisation, la gestion des retours, la destruction et le monitoring (5)(6).

En Suisse, les essais cliniques sont réglementés par la loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (LRH). En vertu de l'article 3 de la LRH, un essai clinique est défini comme étant « un projet de recherche sur des personnes dans lequel les participants sont affectés dès le départ à des interventions liées à la santé afin d'évaluer les effets de ces dernières sur la santé ou sur la structure et le fonctionnement du corps humain » (7). L'ordonnance sur les essais cliniques (OClin) qui s'y rapporte définit les exigences fixées pour la réalisation des essais cliniques. Les professionnels impliqués dans l'essai clinique doivent garantir l'intégrité scientifique. Les dispositions nécessaires doivent être adaptées à l'intensité de la mise en danger des personnes participant à l'essai clinique. D'autre part, la protection des personnes participant à l'essai clinique doit être garantie ainsi que la qualité et la sécurité des données (8).

En dehors du cadre national, la conduite des essais cliniques doit également répondre aux réglementations émises par différentes instances européennes ou internationales. Dans le cadre de « l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use » (ICH) les directives ont été élaborées pour harmoniser les réglementations et la documentation relatives à l'expérimentation clinique avec l'objectif de créer des critères uniformisés entre l'UE, le Japon et les Etats-Unis. La directive E6 (ICH-E6) mentionne les responsabilités des intervenants dans les études cliniques (9).

Comme pour tous produits médicamenteux, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF ou GMP) émises par EudraLex s'appliquent également pour les IMP. Les BPF permettent de s'assurer que la production des produits pharmaceutiques se fait dans des conditions assurant la qualité du produit final. L'annexe 13 des BPF mentionnent les recommandations reliées spécifiquement aux IMP. Nous pouvons citer

comme exemple les instructions liées à la gestion de la mise en aveugle. Un système doit être mis en place afin de gérer la levée de l'aveugle en cas de situations d'urgence. Un autre point mentionne le contenu de l'étiquetage des produits, qui est strictement règlementé conformément à la directive 2003/94/EC.

La gestion des IMP nécessite une vigilance particulière. Le circuit des IMP présente plus de risques que les produits commercialisés. L'emballage des médicaments fournis par le promoteur constitue un facteur de risque important dans la gestion des essais cliniques (10). Il y a un manque de différenciation entre les emballages des produits, d'une part au niveau du format, et d'autre part au niveau du design de l'étiquette (11)(12). L'emballage et les étiquettes sont incriminés dans 33% des erreurs médicamenteuses (13). Des normes relatives à l'étiquetage des médicaments dans les BPF fixent les informations indispensables. L'absence de différenciation dans le cadre des IMP augmente le risque d'erreur lors de la sélection des produits pour la préparation et nécessite des améliorations (14). Une autre particularité des IMP est que la date de péremption ne figure pas tout le temps sur les flacons de médicaments (12). Au niveau réglementaire aux États-Unis, les promoteurs ne sont pas dans l'obligation de mentionner cette information (15). La cause en est que cette date est prolongeable et actualisable au vue des résultats des différents tests de stabilité qui sont effectués au cours des essais cliniques de la molécule (12). Cela entraîne un contrôle assidu des dates de péremption par le pharmacien, afin de prendre en charge les médicaments périmés (12)(15).

La nécessité du maintien de l'aveugle apporte également son lot de subtilités. Pour les produits finis, l'étiquetage doit se faire de sorte à ne pas divulguer d'informations sur le produit ou le dosage. De plus, l'identification des patients étant faite par des n° de patient, le nom du patient peut également être omis. Aux étapes de dispensation et d'administration du médicament, cette particularité peut constituer un risque de confusion car le mauvais médicament pourrait être délivré au mauvais patient.

Les spécificités de chaque protocole d'étude, l'absence de routine, le manque de familiarité avec l'étude, constituent un cocktail d'éléments qui augmente la complexité du déroulement des opérations d'essai clinique (11). Une certaine expérience est nécessaire pour se familiariser avec les particularités de chaque étude. En conséquence, contrairement aux autres activités de production, le niveau d'expérience impacte grandement le risque d'erreur. Lorsque l'étude est nouvelle ou moins familière, les étapes requièrent plus de temps et la surcharge de travail au quotidien peut avoir une influence.

La gestion des risques est une notion importante en pharmacie hospitalière pour maintenir un bon système qualité (16)(17). En effet, l'erreur est inévitable, qu'elle soit humaine ou non, malgré les précautions entreprises (18). Dans le secteur des essais cliniques, il est d'autant plus important d'établir un plan de prévention et de maîtriser les risques cités plus haut. C'est dans ce contexte qu'il a été jugé nécessaire de se pencher sur le secteur des essais cliniques dans le cadre de ce travail et de faire un état des lieux des risques.

Une analyse de risque prospective a été entreprise dans ce secteur, au même titre que dans les secteurs à hauts risques. Cette démarche a été effectuée dans le but de déterminer les failles compromettant la sécurité du processus à l'heure actuelle. Ce travail est fait dans l'optique de trouver des mesures d'amélioration (MA), et de sécuriser les étapes critiques. Les guidelines ICH Q9 proposent différents outils de gestion de risques prospectifs ou rétrospectifs, dont les principales sont l'HACCP, l'AMDEC, l'APR (19). Dans le cadre de cette étude, la méthode AMDEC (Analyse des Modes de

Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) a été sélectionnée en raison de la facilité de son application dans le milieu hospitalier, et car elle est fortement recommandée par différentes instances, telles que la Haute Autorité de Santé (HAS) (20)(21). Cette méthode permet d'identifier les défaillances potentielles d'un système (22)(23)(24). Mise au point dans les années 1940 par l'armée américaine, cette méthode est largement employée dans les industries à haut risque (nucléaire, aéronautique, etc.) qui exigent de hautes mesures de sécurité (6). En pharmacie hospitalière, elle est utilisée depuis le milieu des années 2000 (25). L'AMDEC est une analyse prospective, dans la mesure où elle s'applique avant la survenue des incidents (6)(25). La démarche générale pour entreprendre l'AMDEC comporte différentes étapes résumées dans la figure 1 ci-dessous. Le déroulement de l'AMDEC dans le cadre de notre étude est détaillé par la suite (c.f 2.1 Démarche de l'AMDEC).

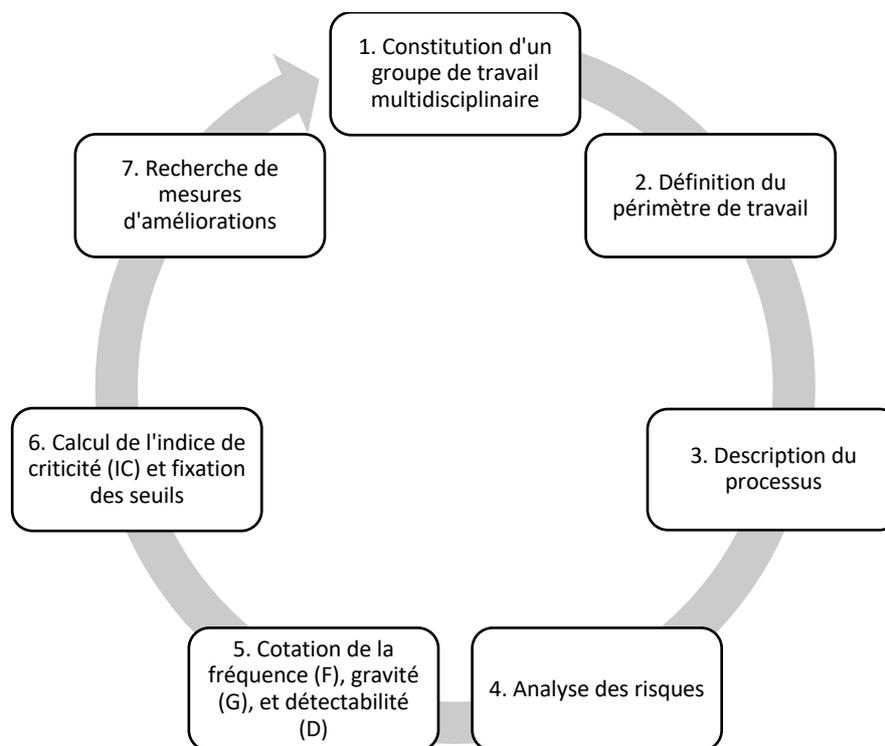


Figure 1 : Démarche pour procéder à l'AMDEC (6)

Pour répondre à l'objectif de ce travail, une étude du circuit du médicament est effectuée dans un premier temps, de l'arrivée du médicament à l'hôpital, jusqu'à l'administration aux patients. Suite à cela, les analyses de risques sont effectuées. En dernier lieu, la nécessité d'automatiser le processus des études cliniques sera évaluée. Pour cela, une étude des outils informatiques existant pour la gestion des études cliniques permettra d'évaluer s'il est éventuellement nécessaire d'employer ces technologies dans le futur.

METHODE

Notre étude a été réalisée en plusieurs parties. Une observation du circuit des IMP et du processus des essais cliniques a initialement été réalisée pour sectionner le processus. Suite à cela, des analyses de risques de type AMDEC ont été conduites par secteur, en fonction du prédécoupage du circuit. Dans un dernier temps, le besoin de l'automatisation dans le cadre du circuit des IMP à la pharmacie du CHUV a été abordé. Une réflexion a été menée sur le besoin d'automatiser les différentes étapes du circuit et les bénéfices apportés afin de voir dans quelle mesure les risques identifiées pourraient être limitées.

1. ETUDE DU CIRCUIT DES IMP

L'objectif de cette étape du travail était d'étudier l'ensemble du circuit des IMP de l'arrivée de la matière première, jusqu'à l'administration au patient afin de pouvoir cartographier les différentes étapes du circuit. Cette partie constituait une étape importante du travail, dans la mesure où cette étude a permis d'identifier les différents MD et d'effectuer l'analyse de risque. Pour cela, des visites d'immersion ont été organisées au sein des différentes unités et secteurs impliqués dans le processus des études cliniques : l'unité de logistique pharmaceutique, l'unité de fabrication, le secteur de coordination des études cliniques et différents services du CHUV. Lors de ces visites, les tâches réalisées par les intervenants des différentes étapes ont été expliquées. En parallèle, ces visites ont permis de recueillir des informations et d'identifier de potentiels MD et risques liés aux différentes étapes.

En premier lieu, une visite d'immersion à l'unité de logistique du service de pharmacie a été organisée. Cette visite a permis de comprendre les activités de réception et de stockage des produits, réalisées par les logisticiens. Les spécificités liées à la réception des IMP ont été montrées ainsi que les différentes tâches administratives et contrôles effectués lors de cette étape.

L'unité de fabrication est en charge de la fabrication des produits réalisés spécifiquement pour les études cliniques, en appliquant les mêmes procédures que pour les produits de routine. L'unité de fabrication a été visitée ultérieurement afin de comprendre l'organisation et le déroulement du processus au sein de l'unité. Le travail préalable à la préparation a été expliqué dans un premier temps, puis des visites dans les salles blanches (ou Zones à atmosphère contrôlée- ZAC) de fabrication ont été organisées à plusieurs reprises pour observer la préparation des produits cytostatiques et non cytostatiques réalisés spécifiquement pour les études cliniques.

Néanmoins, la production des IMP nécessite un travail de documentation distinct des activités de routine, géré par le secteur de coordination des études cliniques. Dans cette mesure, une immersion en continue a été effectuée dans ce secteur durant toute la durée de l'étude du circuit.

Par la suite, un suivi des transporteurs a été effectué afin de voir la livraison des IMP au site d'administration et évaluer le temps ainsi que le parcours de livraison (c.f annexe 1).

Dernièrement, des visites dans quelques services impliqués dans les études cliniques ont été organisées. L'administration des IMP cytostatiques a pu être observée au centre coordonné d'oncologie – CCO (oncologie ambulatoire), et l'administration des IMP non cytostatiques a pu être observée en médecine générale.

Sur la base de l'étude du circuit, un diagramme spaghetti a été élaboré pour visualiser le flux physique des IMP pour en optimiser le circuit de ces produits en éliminant les flux croisés et en limitant les déplacements inutiles, dont la méthodologie est décrite en annexe 2.

2. ANALYSE DE RISQUE – AMDEC

2.1 DEMARCHE DE L'AMDEC

Notre mise en œuvre a été conduite différemment d'une approche traditionnelle d'analyse de risque. Le processus des études cliniques faisant intervenir plusieurs secteurs différents, la conduite de l'analyse de risque simultanément avec l'ensemble des intervenants ne s'avérait pas judicieuse en raison de la variété des tâches de chacun. Pour des raisons organisationnelles, il a donc été décidé de conduire plusieurs analyses de risques en fonction du prédécoupage du circuit et des différents professionnels intervenants dans le circuit. En conséquence, le circuit a été sectionné en quatre grandes parties :

1. L'unité de logistique
2. L'unité de fabrication
3. Le secteur de coordination des études cliniques
4. Le centre coordonné d'oncologie - CCO (oncologie ambulatoire)

Le CCO a été retenu pour l'analyse car ce centre est impliqué dans la plupart des activités d'investigation et car la majorité des IMP sont des produits cytostatiques.

1^{ère} étape : Constitution d'un groupe de travail

Un groupe de travail est constitué de différents acteurs participant directement au processus des études cliniques. Le groupe est formé de sorte à réunir des experts pour chaque étape du processus. Ceci permet d'associer les différents points de vue et de rassembler les expériences de chacun vis-à-vis des différents dysfonctionnements. Les quatre groupes de travail constitués pour les analyses de risques sont présentés dans le tableau I. Chaque groupe a été animé par la réalisatrice de ce travail de master.

Tableau I: Groupes de travail

	Composition des groupes de travail
Unité de logistique	- 1 pharmacien coordinateur des études cliniques (PHAEC) - 2 logisticiens
Unité de fabrication	- 1 pharmacien coordinateur des études cliniques (PHAEC) - 3 préparateurs en pharmacie
Secteur de coordination des études cliniques	- 2 pharmaciens coordinateurs des études cliniques (PHAEC)
Centre coordonné d'oncologie	- 3 infirmiers de recherche

2^{ème} étape : Définition du périmètre de travail

Cette étape permet de délimiter le périmètre de travail. Dans le cadre de cette analyse de risque, le travail se focalise sur le circuit de l'IMP, de la matière première jusqu'à l'administration du produit fini au patient. L'ensemble du circuit des IMP est sectionné en plusieurs processus qui correspondent à chacun des quatre secteurs identifiés.

3^{ème} étape : Description du processus

Les différentes étapes du processus des études cliniques sont décrites sous forme d'enchaînement d'actions. Des cartographies sont tracées pour représenter le circuit du médicament de l'arrivée à la pharmacie jusqu'au chevet du patient. Les figures 2-5 ci-dessous décrivent le processus dans les différents unités et secteurs. Une description détaillée de l'ensemble du circuit des IMP est présentée dans l'annexe 3.

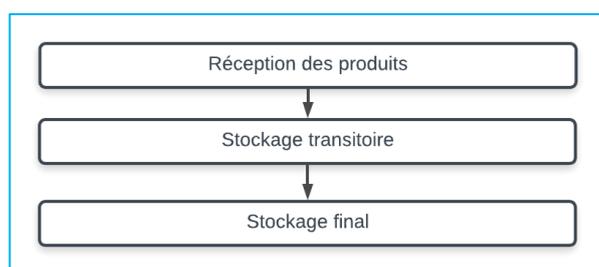


Figure 2 : Cartographie des étapes du processus dans l'unité de logistique

- **Réception :** Cette étape comprend l'arrêt de la sonde de température, le remplissage de la feuille de réception, la vérification de la documentation, la mise en pochette des produits.
- **Stockage transitoire :** Cette étape comprend la mise en quarantaine des produits par les logisticiens dans les équipements en respectant les conditions de conservation, avant contrôle par les PHAEC.
- **Stockage final :** Cette étape comprend le stockage des produits dans les équipements définitifs.

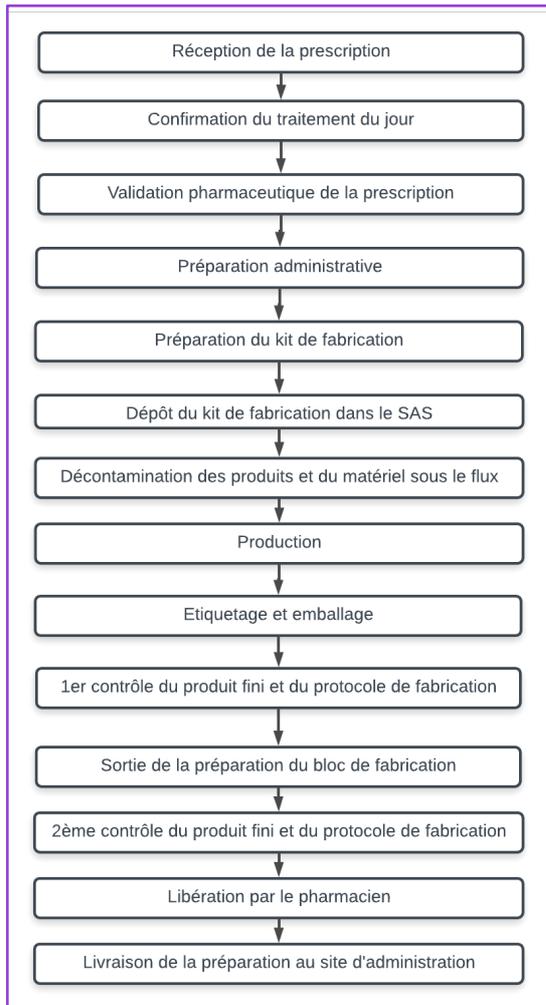


Figure 3 : Cartographie des étapes du processus dans l'unité de fabrication

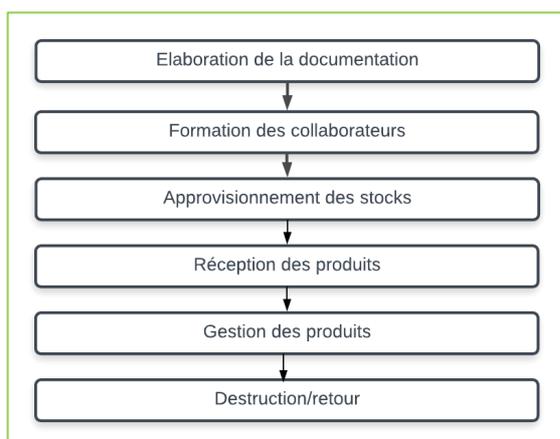


Figure 4 : Cartographie des étapes du processus dans le secteur des études cliniques

- **Prescription** : La prescription peut être informatisée ou non informatisée.
- **Validation pharmaceutique**
- **Préparation administrative** : Cette étape comprend l'impression du plan thérapeutique, du détail de cure, de la feuille d'instruction de fabrication.
- **Préparation du kit de fabrication** : Cette étape comprend la mise en kit du matériel, médicament et diluant.
- **Préparation** : Cette étape comprend l'étape depuis l'entrée du kit de fabrication en salle blanche, jusqu'à la sortie de la préparation du bloc.
- **Libération** : L'étape de libération s'effectue par le PHAEC, ou à défaut par un pharmacien de production.
- **Livraison au site d'administration** : Cette étape comprend la livraison du produit depuis la pharmacie jusqu'au site d'administration par les transporteurs.

- **Elaboration de la documentation** : Cette étape comprend l'élaboration du synopsis, de la feuille de fabrication, de la feuille de mouvement, de la check-liste et des étiquettes.
- **Formation des collaborateurs** : Cette étape comprend la formation des pharmaciens et préparateurs.
- **Approvisionnement des stocks** : L'approvisionnement peut être effectué manuellement ou automatiquement.
- **Réception des produits** : La réception informatique est effectuée par le PHAEC.
- **Gestion des produits** : Cette étape comprend la gestion des périmés, la mise en quarantaine, et le monitoring de la température.
- **Destruction/retour**

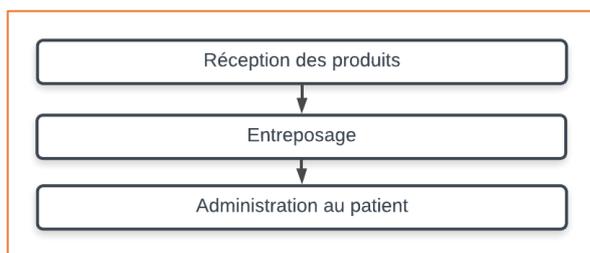


Figure 5 : Cartographie des étapes du processus dans le centre coordonné d'oncologie

- **Réception des produits:** Les produits fini sont réceptionnés par les infirmiers du service.
- **Entreposage:** Le produit est entreposé dans les conditions de conservation.
- **Administration au patient**

4^{ème} étape : Analyse des risques

Cette étape consiste à repérer les défaillances et les MD. Une défaillance est une fonction prévue mais non remplie, alors que le MD permet de décrire la manière dont le système ne remplit plus sa fonction (25). Un brainstorming est fait pour recenser les différents MD identifiés par les participants. Pour cela, la question suivante est posée : « qu'est-ce qui pourrait mal se passer ? ». Les membres du groupe de travail expriment les problèmes qui peuvent se présenter (26).

5^{ème} étape : Cotation de la gravité, de la fréquence, et de la détectabilité

Une analyse de chaque MD est effectuée en évaluant trois paramètres : la fréquence (F), la gravité (G) et la détectabilité (D). La cotation a été effectuée sur la base de grilles de cotation quelque peu modifiée des grilles de cotation à 10 échelles conventionnelles, établies par Williams *et al.* (27). Ces échelles de cotation ont été établies par le secteur d'assurance qualité du service de pharmacie (c.f annexe 4). Ces grilles de cotation ont été employées dans le cadre de ce travail afin de garder une certaine homogénéité dans les procédures. Dans les perspectives des futures analyses de risques qui seraient conduites au sein du secteur, il est nécessaire de garder la même cotation.

6^{ème} étape : Calcul de l'indice de criticité et fixation des seuils

L'indice de criticité (IC) est calculé pour chaque MD par le produit des trois paramètres de quantification (F, G et D). La valeur obtenue pour chaque MD n'est pas importante, elle permet seulement de hiérarchiser les différents MD (23).

Sur la base de l'échelle de cotation, une matrice de criticité à 150 scores d'IC a été établie (c.f annexe 5). Le seuil d'acceptabilité permet de fixer une valeur d'IC à partir de laquelle une action doit être entreprise en priorité pour un MD. Tout MD supérieur à ce seuil sera un MD de criticité majeure. Il n'existe pas de valeur de seuil d'acceptabilité préétablie, mais cette limite diffère en fonction de l'étude en question (28). La valeur du seuil peut être déterminée de plusieurs manières. D'une part, elle peut être fixée par le groupe de travail sur la base de recherches dans la littérature. D'autre part, la loi de Pareto (20/80) qui correspond à traiter 20 % des MD peut également être utilisée (29)(30). Étant donné qu'il n'y a pas de consensus dans la littérature, notre étude s'est basée sur la loi de Pareto. Ceci nous a conduit à prendre en charge 30 scores d'IC, permettant ainsi de fixer un seuil d'acceptabilité de 140. Un IC supérieur à 140 correspond ainsi à un MD de criticité majeure (c.f tableau II). Concernant les 80% de scores d'IC restants, la littérature ne donne pas de conduite à tenir.

Arbitrairement, il a été jugé pertinent d'analyser 20% de scores d'IC supplémentaires. Ceci nous a amené à fixer un deuxième seuil à 70, afin de classer les MD de criticité élevée. Le reste des MD sont classifiés comme étant de criticité faible. Les MD sont répertoriés dans les différentes catégories, comme décrit dans le tableau II. L'étendue de l'indice est fixée sur une gamme de 1 à 405, sur la base de la matrice de criticité.

Tableau II : Classification des modes de défaillance

Classification des modes de défaillance (MD)	Indice de criticité (IC)
MD avec une criticité majeure	140-405
MD avec une criticité élevée	70-135
MD avec une criticité faible	1-63

7^{ème} étape : Recherche de mesures d'amélioration

La dernière étape consiste à trouver des mesures d'améliorations (MA) afin d'optimiser le circuit. Sur la base de la classification obtenue par le calcul de l'indice de criticité, des MA sont recherchées de manière systématique pour les MD de criticité majeure en priorité. Si le groupe de travail estime qu'une MA semble pertinente pour un MD de criticité élevée ou faible, le groupe peut décider de prendre en charge le risque même si cette défaillance n'apparaît pas sur le haut du classement.

8^{ème} étape : Recotation

En tenant compte des mesures d'amélioration à mettre en place, une deuxième cotation est effectuée de manière hypothétique pour les MD de criticité majeure et élevée. Cette recotation permet d'évaluer l'impact des actions entreprises sur l'IC des MD.

RESULTATS

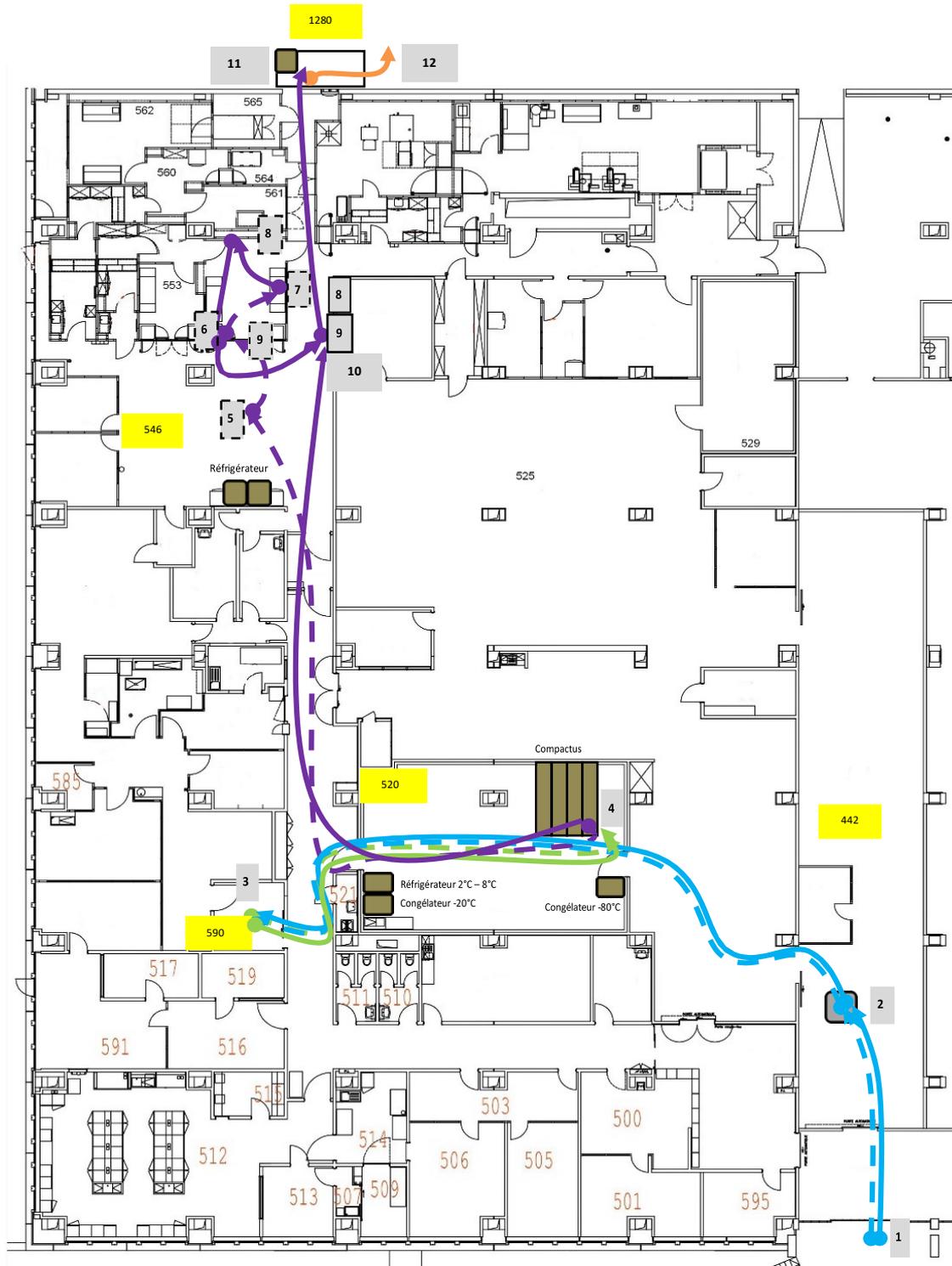
Etude du circuit des IMP

Le diagramme spaghetti effectué dans le cadre de cette étude a permis de découper le circuit en quatre secteurs distincts en fonction des intervenants. La cartographie a permis de visualiser un croisement des flux pour les IMP conservés à température ambiante. Un croisement de flux de personnes a été constaté par le croisement des PHAEC et des logisticiens lors des stockages transitoires et permanents.

Les lieux de stockage sont distribués sur plusieurs unités. De ce fait, la distance parcourue pour le stockage des IMP est considérable entre la réception, le stockage et la prise en main pour la préparation. Une optimisation de ces distances doit donc être envisagée. Il serait optimal d'éviter des déplacements inutiles, et de concentrer la réception et le stockage des produits dans le même local.

Dans la perspective des futurs travaux de l'unité de logistique un réaménagement de la zone de stockage dédiée aux études cliniques est prévu. Les équipements de stockage seront réunis sur un lieu unique de stockage, hormis les frigos pour produits cytostatiques disposés dans l'unité de fabrication.

Les cartographies tracées par la méthode du diagramme spaghetti pour les IMP cytostatiques conservés à température ambiante et entre 2°- 8°C sont présentées dans les figures 6 et 7 ci-dessous. Ces produits sont les plus fréquents à la pharmacie. Les cartographies pour les autres produits sont présentées dans les annexes 6-8.

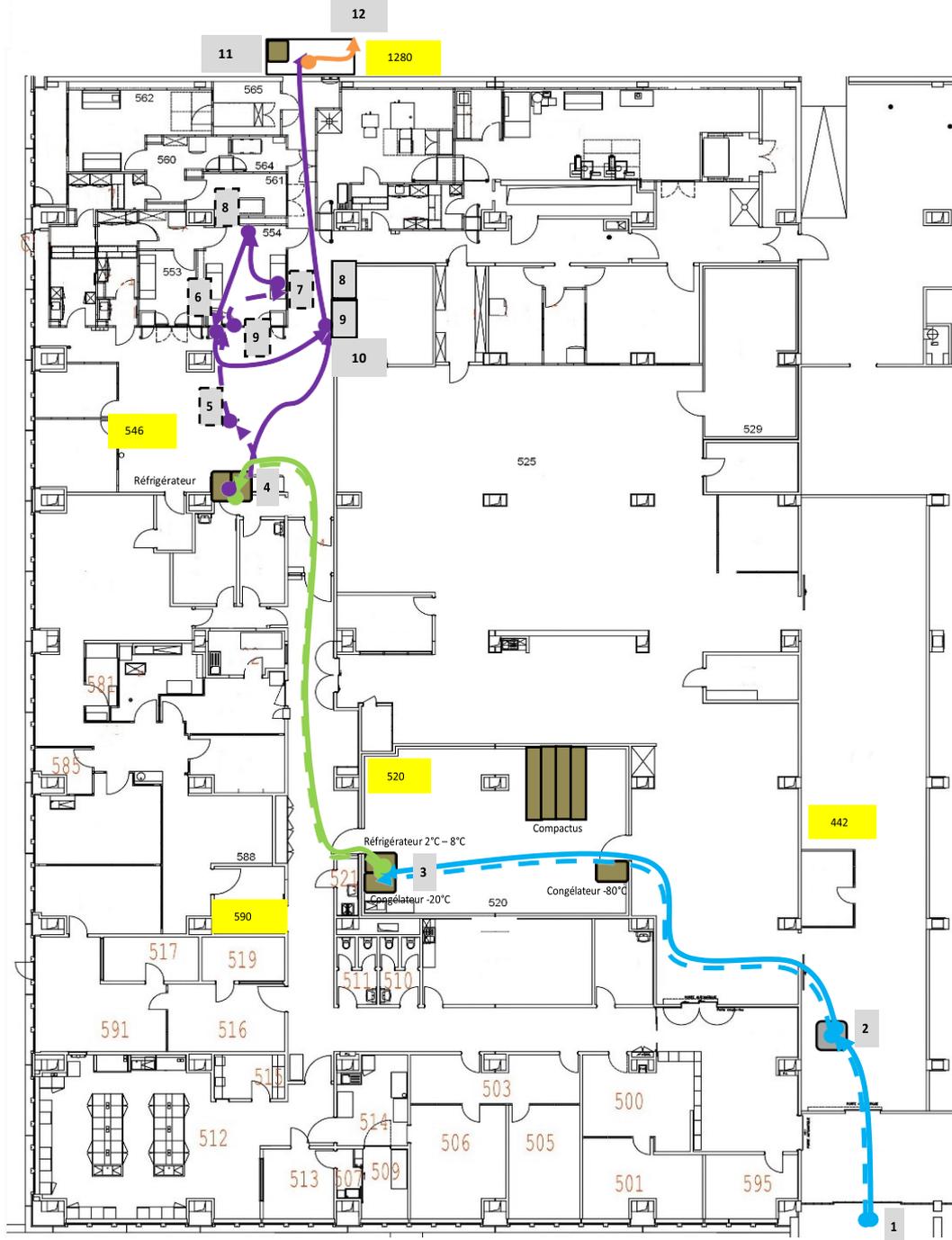


1: Réception 2: Entreposage 3: Stockage transitoire 4: Stockage final 5: Mise en kit de fabrication 6: Dépôt dans le sas 7: Préparation dans le Cytobox®
 8: Etiquetage et emballage 9: Contrôles effectués par les préparateurs 10: Libération par le pharmacien 11: Dépôt dans le local 1280 12: Livraison

- Flux de la matière première via les logisticiens
- Flux de la matière première via les PHAEC
- Flux de la matière première via les préparateurs
- Flux de la matière première via les transporteurs
- Flux du produit fini via les logisticiens
- Flux du produit fini via les PHAEC
- Flux du produit fini via les préparateurs
- Flux du produit fini via les transporteurs

- 1 Etapes pour les IMP reçus sous forme de matière première et de produit fini
- 1 Etapes pour les IMP reçus sous forme de matière première
- 1 Etapes pour les IMP reçus sous forme de produit fini

Figure 6 : Cartographie du circuit des IMP stockés à T° ambiante (cytostatiques)



1: Réception 2: Entreposage 3: Stockage transitoire 4: Stockage final 5: Mise en kit de fabrication 6: Dépôt dans le sas 7: Préparation dans le Cytobox®
 8: Etiquetage et emballage 9: Contrôles effectués par les préparateurs 10: Libération par le pharmacien 11: Dépôt dans le local 1280 12: Livraison

- Flux de la matière première via les logisticiens
- Flux de la matière première via les PHAEC
- Flux de la matière première via les préparateurs
- Flux de la matière première via les transporteurs
- Flux du produit fini via les logisticiens
- Flux du produit fini via les PHAEC
- Flux du produit fini via les préparateurs
- Flux du produit fini via les transporteurs

- 1 Etapes pour les IMP reçus sous forme de matière première et de produit fini
- 1 Etapes pour les IMP reçus sous forme de matière première
- 1 Etapes pour les IMP reçus sous forme de produit fini

Figure 7 : Cartographie du circuit des IMP stockés entre 2°C - 8°C (cytostatiques)

ANALYSE DE RISQUE

L'analyse de risque conduite sur l'ensemble du circuit des IMP a permis d'identifier un total de 92 MD. 9 MD ont été identifiés comme étant des risques de criticité majeure.

Étant donné que les séances d'analyse de risque ont été conduites par secteur, il a été jugé judicieux de traiter les résultats en plusieurs parties en fonction des secteurs d'étude afin de faciliter la compréhension.

Les MD apparus dans le haut du classement avec une criticité majeure ou élevée seront décrits avec une explication des différentes MA qui ont été proposées.

Finalement, les résultats obtenus après la deuxième cotation seront présentés. Cette recotation a permis de diminuer l'IC de certains MD, et d'éliminer certains autres. Le tableau III présenté ci-dessous résume les résultats obtenus sur l'ensemble du circuit.

Tableau III : Résultats de l'analyse de risque sur l'ensemble du circuit

Secteur	Nombre d'étapes	Nombre de modes de défaillance		
Unité de logistique	3	17	Majeure	0
			Elevée	2 (12%)
			Faible	15 (88%)
Unité de fabrication	7	44	Majeure	8 (18%)
			Elevée	6 (14%)
			Faible	30 (68%)
Secteur de coordination des études cliniques	6	23	Majeure	0
			Elevée	2 (9%)
			Faible	21 (91%)
Centre coordonné d'oncologie	3	8	Majeure	1 (13%)
			Elevée	0
			Faible	7 (88%)

1. UNITE DE LOGISTIQUE

17 MD ont été recensés concernant l'unité de logistique (c.f annexes 9-13). Parmi ces 17 MD, aucun MD de criticité majeure n'a été identifié. 2 MD de criticité élevée ont été identifiés. Le tableau IV ci-dessous présente la hiérarchisation des MD les plus critiques dans l'unité de logistique.

Tableau IV : Hiérarchisation des modes de défaillance dans l'unité de logistique

N°	Étape	Modes de défaillance	F	G	D	IC
1	Réception des produits	Erreur de manutention	5	5	5	125
2	Réception des produits	Mauvaise adressage sur le colis	3	3	9	81

La figure 8 ci-dessous présente la répartition des 17 MD en fonction de l'étape du processus de logistique.

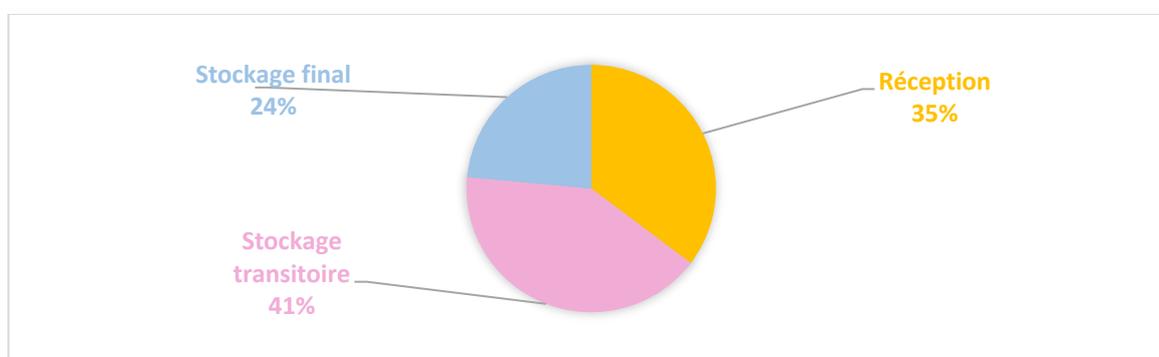


Figure 8 : Répartition des modes de défaillance en fonction de l'étape dans l'unité de logistique

1.1 MODES DE DEFAILLANCE ET MESURES D'AMELIORATION

1.1.1 MODE DE DEFAILLANCE N° 1 : ERREUR DE MANUTENTION (IC = 125)

Description du mode de défaillance

La prise en main des produits lors de la réception peut être une source de problèmes. A l'heure actuelle la manipulation des produits lors de la réception ou lors du stockage est faite sans protection et ceci constitue un risque important pour le logisticien. Si des produits cytostatiques ont été endommagés lors du transport, le logisticien peut être exposé à la toxicité du produit. Ce risque n'a pas d'impact direct sur le patient, mais constitue un risque majeur pour le système en place. En affectant le personnel de travail, le déroulement du processus peut en être fortement perturbé.

Mesure d'amélioration

Pour limiter tout risque de contamination en cas d'éventuel contact avec le produit cytostatique, une protection est indispensable. Bien que les produits soient emballés, toute manipulation doit s'effectuer avec une protection dans un but préventif. Une mesure d'amélioration facile à mettre en place serait le port de gants. Cette mesure est en cours d'implémentation. L'unité de logistique a planifié de mettre en place prochainement une procédure obligeant le port de gants pour la réception et la manipulation des IMP.

En parallèle, une zone de réception dédiée aux produits cytostatiques sera implémentée dans le cadre des réaménagements qui sont en cours à l'unité de logistique. Les IMP seront également réceptionnés dans cette zone en raison des exigences que ceux-ci présentent.

1.1.2 MODE DE DEFAILLANCE N°2 : MAUVAIS ADRESSAGE SUR LE COLIS (IC = 81)

Description du mode de défaillance

La deuxième défaillance concerne l'adressage sur les colis des produits envoyés par les promoteurs. Les étiquettes d'adressage sur les colis sont à l'intention des PHAEC. Le contenu des étiquettes peut porter confusion aux collaborateurs de la logistique qui sont moins familiers avec la prise en charge des IMP. Du fait de l'hétérogénéité de l'étiquetage des emballages, certains promoteurs mentionnent des informations que d'autres ne mentionnent pas (15). Mis à part le nom du PHAEC, aucun autre élément ne fait référence au fait qu'il s'agit d'un colis avec un IMP. Il peut donc parfois être ambigu pour les logisticiens de reconnaître les produits IMP à première vue.

Mesure d'amélioration

Afin d'améliorer la prise en charge des IMP par les logisticiens et faciliter la reconnaissance des IMP lors de la réception, un changement a été effectué dans les informations fournies par les PHAEC. Le contenu des étiquettes est déterminé par les informations fournies par le PHAEC dans la documentation lors de l'initiation de l'étude. Une modification sera effectuée vis-à-vis des informations fournies lors de nouvelles études. Le PHAEC sera à présent chargé de mentionner le terme « Étude clinique » avec les noms des PHAEC respectivement dans la documentation, afin que cette mention apparaisse sur l'étiquetage des colis. Les PHAEC étant destinataires d'autres produits que les IMP, ceci permettra aux apprentis et nouveaux collaborateurs de distinguer les IMP et de traiter le colis selon la procédure des essais cliniques. Les figures 9 et 10 présentent les éléments d'information fournis par les PHAEC lors de l'initiation d'une nouvelle étude avant et après la mise en place de la MA. L'application de cette mesure pour l'ensemble des études en cours se fera de manière progressive.

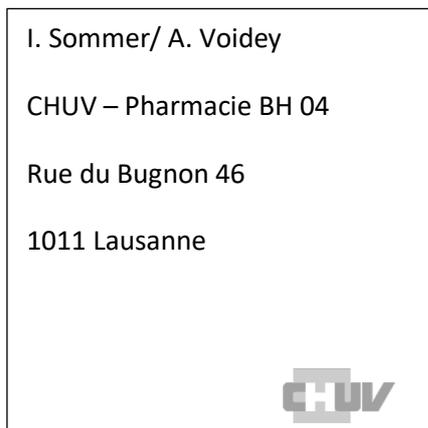


Figure 9 : Informations d'adressage fournies avant la mise en place du changement

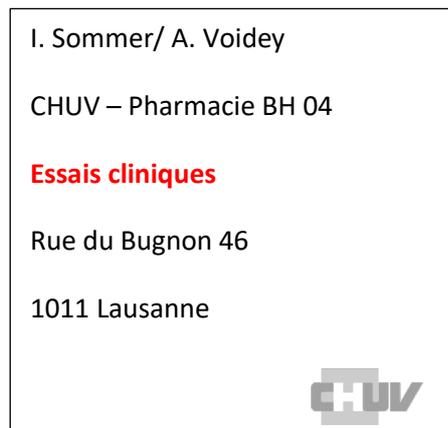


Figure 10 : Informations d'adressage fournies après mise en place du changement

1.2 IMPACT DES MESURES D'AMELIORATION

Le tableau V ci-dessous présente le pourcentage de diminution de l'IC après implémentation des MA.

Tableau V : Pourcentage de diminution de l'IC après implémentation des mesures d'amélioration dans l'unité de logistique

N°	Étape	Modes de défaillance	IC avant MA	IC après MA	% de diminution de l'IC
1	Réception des produits	Erreur de manutention	125	100	20
2	Réception des produits	Mauvaise adressage sur le colis	81	54	33

2. UNITE DE FABRICATION

Au total, 44 MD avec un indice de criticité de 1 à 288 ont été identifiés pour le processus impliquant l'unité de fabrication (c.f annexes 14-17). La répartition de l'ensemble des MD en fonction de l'étape du processus est présentée dans la figure 11 ci-dessous. 52% des modes de défaillances identifiés concernent l'étape de préparation.

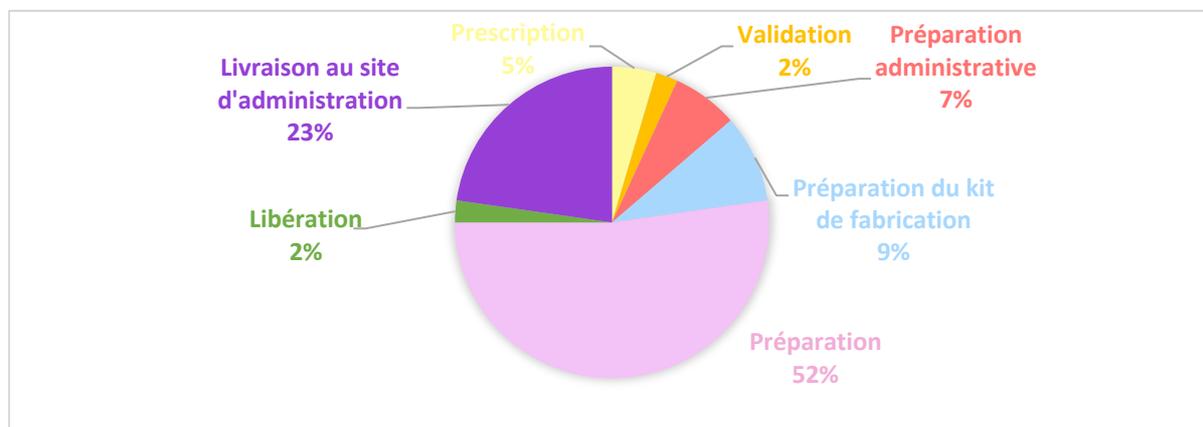


Figure 11 : Répartition des modes de défaillance dans l'unité de fabrication en fonction de l'étape

Parmi ces 44 MD, 8 MD sont de criticité majeure et 6 MD sont de criticité élevée. La hiérarchisation de ces MD en fonction de l'IC est présentée dans le tableau VI ci-dessous.

Tableau VI : Hiérarchisation des modes de défaillance dans l'unité de fabrication

N°	Étape	Mode de défaillance	F	G	D	IC
1	Libération	Non perception d'une erreur par le pharmacien	4	9	8	288
2	Livraison au site d'administration	Absence de traçabilité	5	5	8	200
3	Préparation	Erreur de sélection de l'étiquette dans le logiciel CATO®	4	9	5	180
4	Livraison au site d'administration	Mauvaises conditions de transport	3	7	8	168
5	Préparation	Rupture de la chaîne de froid du produit	3	7	8	168
6	Préparation	Non-conformité des procédures de nettoyage, désinfection	2	9	8	144
7	Préparation	Non-conformité de l'habillage des préparateurs	2	9	8	144
8	Préparation	Contamination microbienne	2	9	8	144
9	Préparation	Contamination croisée lors de la préparation	3	9	5	135
10	Prescription	Erreur dans la prescription papier	5	7	3	105
11	Préparation administrative	Perte de documents dans le classeur propre à chaque étude	4	5	5	100
12	Préparation	Défaillance technique de la balance	3	9	3	81
13	Préparation	Mauvaise utilisation de la balance	3	9	3	81
14	Préparation	Erreur de sélection de flacon lors des prélèvements	3	3	9	81

La figure 12 ci-dessous présente la répartition des MD les plus critiques (criticités majeure et élevée) en fonction de l'étape du processus. La majorité des MD de criticités majeure et élevée concerne l'étape de préparation (65%).

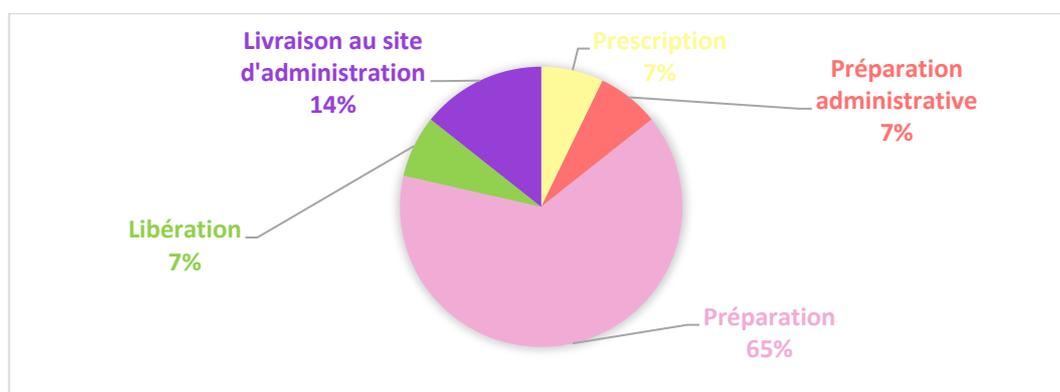


Figure 12 : Répartition des modes de défaillance de criticités majeure et élevée dans l'unité de fabrication en fonction de l'étape

2.1 MODES DE DEFAILLANCE ET MESURES D'AMELIORATION

2.1.1 MODE DE DEFAILLANCE N°1 : NON-PERCEPTION D'UNE ERREUR PAR LE PHARMACIEN (IC = 288) – LIBÉRATION

Description du mode de défaillance

La libération est une étape de haute importance, car elle constitue la dernière barrière de sécurité au sein de la pharmacie avant l'envoi des IMP aux services. Cette étape est exécutée par le PHAEC qui détient une grande responsabilité. Pour cette raison, le rôle du PHAEC est important, car les contrôles doivent être assurés de manière rigoureuse. En l'absence du PHAEC, la libération peut être effectuée par un des pharmaciens de l'unité de fabrication, nécessitant une vigilance supplémentaire. En effet, ceux-ci peuvent être moins familiers avec les spécificités liées aux études cliniques.

Mesure d'amélioration

Une formation régulière de l'ensemble des pharmaciens de l'unité par les PHAEC peut s'avérer utile et nécessaire afin de minimiser le risque d'erreur dû à un manque de connaissances.

2.1.2 MODE DE DEFAILLANCE N°2 : ABSENCE DE TRAÇABILITÉ (IC = 200) – LIVRAISON AU SITE D'ADMINISTRATION

Description du mode de défaillance

Une des grandes failles dans le circuit est l'absence de traçabilité lors de l'étape de transport du produit de la pharmacie jusqu'aux services d'administration. La pharmacie ne dispose d'aucune information sur le circuit d'acheminement et la réception des produits aux services. Ce manque d'informations peut poser problème lorsque la préparation n'est pas acheminée au bon service de destination et engendre alors une grande difficulté pour retrouver un produit perdu. A l'heure

actuelle, les IMP sont envoyés dans les mêmes caisses de transport que les produits de routine en fabrication.

Mesures d'amélioration

Pour ce MD, plusieurs points ont été mentionnés et proposés afin de garder une traçabilité lors de cette étape du processus. Le transport des produits d'étude clinique de manière isolée devrait être mis en place en priorité, ce qui améliorerait l'identification de ces produits.

La mise en place d'un moyen informatisé permettant de valider la réception des produits par les services se révèle être utile. La validation de la réception des produits dans le logiciel THEO permettrait de garantir la bonne réception des produits et de notifier l'heure de réception afin de mettre ces données à disposition du service de pharmacie.

Pour faciliter l'identification des IMP dans le logiciel THEO, il a été suggéré que les IMP soient mentionnés dans le logiciel THEO. L'interface du logiciel THEO ne distingue pas les IMP des autres produits. L'ajout de la mention « Étude clinique » pour chaque IMP permettrait de faciliter la traçabilité au sein du logiciel.

L'introduction de l'informatisation de la traçabilité par le biais du système de scanning par code-barres est à garder en réflexion. Cette technologie est de plus en plus employée dans le milieu hospitalier. L'implémentation de cette technologie lors de l'étape de transport garantirait une très bonne traçabilité. L'utilisation de ce système permettrait d'identifier les intervenants et le timing de chacune des tâches. Le scanning s'effectue à différentes étapes du processus (c.f figure 13).

La recotation a été effectuée par la suite en prenant en compte de l'ensemble des MA.

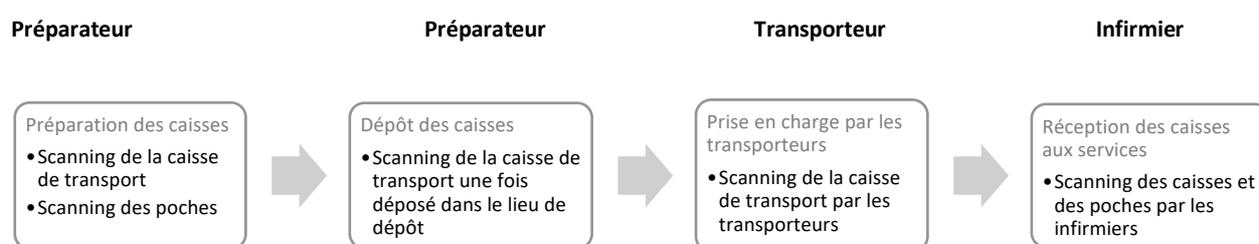


Figure 13 : Système de scanning par code-barres lors du processus de livraison

2.1.3 MODE DE DEFAILLANCE N°3 : ERREUR DE SÉLECTION DE L'ÉTIQUETTE DANS LE LOGICIEL CATO® (IC = 180) - PRÉPARATION

Description du mode de défaillance

Dans le cadre des études cliniques, un double de l'étiquette CATO® est fourni dans la gaine pour le service, par une sélection manuelle dans le logiciel CATO®. L'identification des IMP peut être problématique en raison des procédures de nomenclature particulières aux IMP. Étant donné que les produits sont en cours d'étude, les industries pharmaceutiques ne donnent pas de nom aux molécules. Avant d'obtenir un nom générique ou commercial, ceux-ci peuvent être désignés sous un nom de code (série de chiffres et de lettres). En conséquence, les noms des molécules d'une industrie en cours d'étude peuvent être très similaires (15)(12). Le risque de confusion au moment de sélection de l'étiquette est augmenté, par rapport aux produits de routine.

Mesure d'amélioration

Une sensibilisation des équipes aux particularités d'identification des IMP est nécessaire ainsi qu'un rappel à la vigilance.

2.1.4 MODE DE DEFAILLANCE N° 4 : MAUVAISES CONDITIONS DE TRANSPORT (IC = 168) – LIVRAISON AU SITE D'ADMINISTRATION

Description du mode de défaillance

Il a été remarqué que les conditions de conservation lors du transport pourraient ne pas être appropriées. Les produits sont disposés dans des caisses de transport sans contrôle de température. Dès que le produit sort de production, il n'est pas possible de savoir dans quelles conditions thermiques le produit se trouve. L'environnement de transport peut également avoir un impact sur la stabilité du produit. Si les températures sont extrêmes cela peut influencer les produits.

Mesure d'amélioration

Pour remédier à l'absence de contrôle de température lors du transport des produits, un monitoring pourrait idéalement être envisagé sur la même base de fonctionnement que celui effectué lors du stockage des produits. Toutefois, la mise en place de cette gestion nécessiterait une logistique importante au quotidien. Pour cette raison, cette mesure n'est pas retenue en priorité.

Un projet d'évaluation des conditions de transport des produits jusqu'aux services pourrait être conduit en collaboration avec les transporteurs THEO. Ce projet aurait comme objectif de voir et démontrer que le transport est effectué dans des conditions appropriées. Les résultats permettraient d'évaluer si un monitoring de la température en continu se révèle être indispensable. Le suivi de la température dans les caisses de transport par le biais de sondes de température permettrait d'observer dans quelles conditions les IMP sont transportés. D'autre part, l'impact des conditions au sein des infrastructures de l'hôpital serait un autre élément d'étude. Afin de tenir compte des différentes conditions de température, un certain nombre de suivi devrait être organisés au cours de l'année en fonction de la saison.

Deuxièmement, l'envoi des produits à conservation réfrigérée dans des caisses réfrigérées permettrait de pallier les problèmes de conservation dans les services de soins. L'identification des produits à conserver au frigo sera directement visible.

2.1.5 MODE DE DÉFAILLANCE N° 5 : RUPTURE DE LA CHAÎNE DE FROID DU PRODUIT (IC = 168) – PRÉPARATION

Description du mode de défaillance

La rupture de la chaîne du froid peut impacter le produit à différentes étapes du circuit. Une fois le flacon de médicament déposé dans le kit de fabrication, le produit peut subir une rupture de la chaîne du froid si le produit est tenu hors des conditions de conservation pour une durée trop longue. Le produit se trouve hors conditions de conservation dès le moment où il est mis en kit, jusqu'au moment où il sera préparé.

Mesure d'amélioration

Une amélioration de la planification des départs par les transporteurs devrait être envisagée. De plus, les produits à conservation réfrigérée devraient être envoyés dans des caisses réfrigérées.

2.1.6 MODE DE DÉFAILLANCE N° 6, 7, 8 (IC = 144) : CONTAMINATION MICROBIENNE

Description du mode de défaillance

Parmi les MD recensées, plusieurs sont liées aux normes BPF. La conséquence d'une défaillance dans l'habillage ou les procédures de nettoyage peut résulter en une contamination microbienne qui est néfaste pour le patient. Ainsi ce MD concernant la contamination microbienne peut survenir d'une défaillance, bien que les procédures soient respectées.

Mesure d'amélioration

Les règlements sont très stricts pour cette raison. Pour cela, des contrôles réguliers sont déjà mis en place, permettant la qualification du personnel. Le problème principal pour ce MD réside dans l'incapacité à détecter instantanément. Des plaques de sédimentations sont effectuées, mais les résultats microbiologiques sont obtenus avec un certain délai en raison de la durée d'incubation. L'administration de l'IMP ayant déjà été effectué, il est trop tard avant de pouvoir agir sur la contamination. Pour cette raison, ce risque n'est pas maîtrisable par la pharmacie à l'heure actuelle.

2.1.7 MODE DE DEFAILLANCE N° 10 : ERREUR DANS LA PRESCRIPTION PAPIER (IC = 105) - PRESCRIPTION

Description du mode de défaillance

L'étape de prescription présente le taux d'erreur le plus élevé dans le circuit médicamenteux à l'hôpital (31). Les problèmes liés à la prescription manuscrite sont les erreurs de retranscription, erreurs de calcul de dose, etc (32). Bien que les prescriptions manuscrites soient de moins en moins répandues à l'hôpital, elles sont encore utilisées à l'heure actuelle par quelques services.

Mesure d'amélioration

La prescription informatisée est un gage de sécurité pour contribuer à la sécurité du patient dans le circuit médicamenteux (33)(34)(20). Il permet de réduire les erreurs de prescription et les problèmes de lisibilité relatifs aux prescriptions manuelles (32)(35). Une suppression totale de la prescription manuelle devrait être entamée et l'implémentation de la prescription informatisée devrait être envisagée dans tous les services impliqués dans les études. En effet, l'utilisation de cet outil permet de diminuer la criticité de cette étape (22)(23). De plus, la prescription informatisée permet de faciliter la traçabilité (33).

Toutefois, les erreurs de prescription demeurent présentes également dans un contexte informatisé en raison des nouveaux risques que ceux-ci peuvent induire (20). Certaines études ont montré même une hausse d'erreurs suite à l'introduction de cet outil (36). Ceci peut nécessiter de ce fait des interventions pharmaceutiques (37). Parmi les problèmes rencontrés, nous pouvons citer les oublis d'adaptation de dosage, les non-suppressions de drogues, les prescriptions réalisées en double, les erreurs d'unité ou encore les défauts de paramétrage (38)(37).

2.1.8 MODE DE DEFAILLANCE N° 11 : PERTE DES DOCUMENTS (IC = 100) – PRÉPARATION ADMINISTRATIVE

Description du mode de défaillance

Pour l'étape de préparation administrative, un seul MD est apparu comme nécessitant un plan d'action. La perte de certains documents d'étude clinique peut être problématique vis-à-vis des procédures GCP. Une traçabilité complète est requise afin de satisfaire aux exigences des moniteurs (39).

Mesure d'amélioration

A l'heure actuelle, les contrôles de la documentation ne s'effectuent que de manière ponctuelle. Il a donc été décidé qu'une systématique devrait être instaurée afin que des vérifications mensuelles soient effectuées, pour contrôler que tous les documents sont présents dans le classeur de l'étude. Un contrôle avant chaque monitoring devrait également être effectué.

2.1.9 MODE DE DEFAILLANCE N° 14 : ERREUR DE SÉLECTION DE FLACON LORS DES PRÉLÈVEMENTS (IC = 81) - PRÉPARATION

Description du mode de défaillance

Lors de la préparation, les instructions données par le logiciel CATO® n'affichent pas le n° de flacon unique, mais signalent le n° de lot à sélectionner pour le prélèvement. En raison de la complexité des n° de flacons, l'erreur n'est pas inévitable. Il n'y a pas de barrière de sécurité visuelle ou automatisée à cette étape. L'aspect extérieur des flacons étant souvent identique, aucune distinction ne permet de différencier les flacons. De plus, l'étiquetage étant simplifié avec une écriture de petite taille, il ne permet pas de différencier les produits (10)(14)(12).

A l'heure actuelle, le nombre d'études faisant intervenir deux produits différents pour une même préparation est peu élevé. En effet, seule une étude comprend plusieurs produits dans le protocole de fabrication. Pour cette raison, la probabilité d'occurrence de cette d'erreur est très faible.

Mesure d'amélioration

L'introduction d'un système automatisé de scanning par barre-code au sein même du Cytobox® devrait être envisagée. Ce système permettrait d'assurer une grande sécurité et d'ajouter une barrière de sécurité. Cette technologie permet de vérifier que la bonne médication a été sélectionnée avant d'entamer la préparation. L'implémentation de ce système électronique est prévue par l'unité de fabrication dans les projets futurs. De plus, cette technologie pourrait également être utilisée lors de l'étape de la préparation des kits de fabrication.

La mise en place du double contrôle visuel au sein de la salle blanche serait également envisageable. Cependant, la mise en place est quelque peu fastidieuse en raison des procédures en vigueur pour la préparation des cytostatiques. En effet, la présence d'un deuxième opérateur dans les blocs n'est pas obligatoire. Pour cette raison, cette mesure d'amélioration est moins applicable.

2.2 IMPACT DES MESURES D'AMELIORATION

Dans l'unité de fabrication, la mise en place des MA permet de passer de 57% à 31% de MD de criticité majeure (c.f figures 14 et 15). Ainsi, près de la moitié des MD sont impactés par la mise en place des changements dans le secteur. Les MD de criticité élevée sont également impactées. De plus, les MA permettent d'éliminer un MD qui est celui des prescriptions manuelles sur papier.

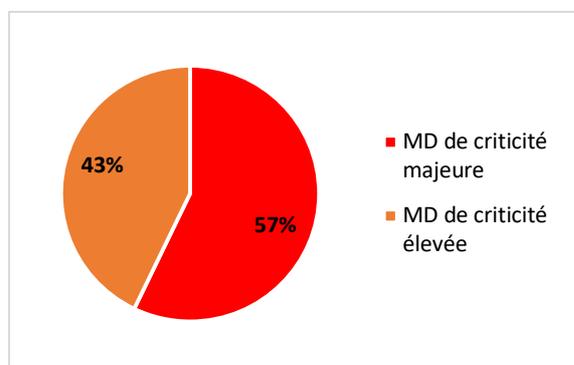


Figure 14 : Répartition des modes de défaillance les plus critiques avant implémentation des mesures d'amélioration

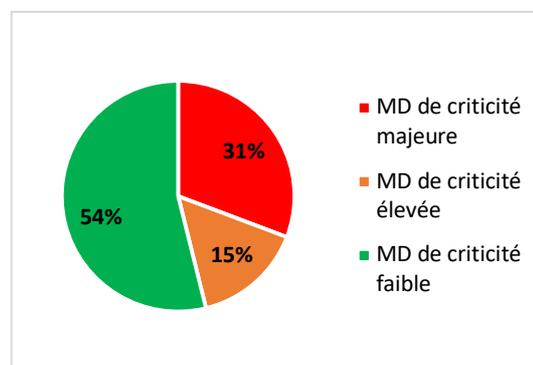


Figure 15 : Répartition des modes de défaillance les plus critiques après implémentation des mesures d'amélioration

Le tableau VII ci-dessous présente le pourcentage de diminution de l'IC après implémentation des MA.

Tableau VII : Pourcentage de diminution de l'IC après implémentation des mesures d'amélioration dans l'unité de fabrication

N°	Étape	Modes de défaillance	IC avant MA	IC après MA	% de diminution
1	Libération	Non perception d'une erreur par le pharmacien	288	216	25
2	Livraison au site d'administration	Absence de traçabilité	200	18	91
3	Préparation	Erreur de sélection de l'étiquette dans le logiciel CATO®	180	135	25
4	Livraison au site d'administration	Mauvaises conditions de transport	168	21	88
5	Préparation	Rupture de la chaîne de froid du produit	168	21	88
6	Préparation	Non-conformité des procédures de nettoyage, désinfection	144	144	0
7	Préparation	Non-conformité de l'habillage des préparateurs	144	144	0
8	Préparation	Contamination microbienne	144	144	0
9	Préparation	Contamination croisée lors de la préparation	135	90	33
10	Prescription	Erreur dans la prescription papier	105	NA	NA

11	Préparation administrative	Perte de documents dans le classeur propre à chaque étude	100	3	97
12	Préparation	Défaillance technique de la balance	81	27	67
13	Préparation	Mauvaise utilisation de la balance	81	27	67
14	Préparation	Erreur de sélection de flacon lors des prélèvements	81	7	91

3. SECTEUR DE COORDINATION DES ETUDES CLINIQUES

Au total 23 MD avec un indice de criticité de 1 à 100 (criticité élevée et faible) ont été identifiés pour les étapes dans le secteur de coordination des études cliniques (c.f annexes 18-22). Parmi ces 23 MD, aucun MD de criticité majeure n'a été identifié. 2 MD de criticité élevée ont été identifiés. La hiérarchisation des MD les plus critiques est représentée dans le tableau VIII ci-dessous.

Tableau VIII : Hiérarchisation des modes de défaillance dans le secteur de coordination des études cliniques

N°	Étape	Modes de défaillance	F	G	D	IC
1	Élaboration de la documentation	Erreur/absence d'informations sur la feuille de synopsis	4	5	5	100
2	Gestion des produits (Monitoring de la température)	Problème de mesure de la température par les sondes dans les équipements	4	5	5	100

3.1 MODES DE DEFAILLANCE ET MESURES D'AMELIORATION

3.1.1 MODE DE DEFAILLANCE N°1 : ERREUR/ABSENCE D'INFORMATIONS SUR LA FEUILLE DE SYNOPSIS (IC = 100) – ÉLABORATION DE LA DOCUMENTATION

Description du mode de défaillance

La feuille de synopsis est un document de travail rédigé par les PHAEC lors de l'initiation d'une étude clinique. Ce document récapitulatif permet de regrouper les informations importantes extraites du protocole d'étude fourni par le promoteur.

Mesure d'amélioration

L'instauration de vérifications après élaboration de ces documents pour chaque étude est nécessaire par les préparateurs des études cliniques et les PHAEC. Cette mesure d'amélioration ayant une grande faisabilité elle peut être facilement mise en place, et peut assurer une grande sécurité.

3.1.2 MODE DE DEFAILLANCE N°2 : PROBLÈME DE MESURE DE LA TEMPÉRATURE PAR LES SONDÉS DANS LES ÉQUIPEMENTS (IC = 100) – GESTION DES PRODUITS

Description du mode de défaillance

Les sondes de température mises en place dans les équipements de stockage peuvent subir des problèmes d'enregistrement de température n'assurant pas un suivi de température adéquat. Comme il est mentionné dans les normes GCP, un monitoring des conditions de stockage est obligatoire. Les données d'enregistrement de température doivent être accessibles aux promoteurs en cas de demande. Une absence d'informations peut conduire à une mise en quarantaine et donc à un retard dans la délivrance du traitement au patient.

Mesure d'amélioration

Des dispositifs de soutien (systèmes back-up) sont déjà en place afin de pallier à des problèmes techniques pouvant survenir avec les sondes de température.

3.2 IMPACT DES MESURES D'AMELIORATION

Le tableau IX ci-dessous présente le pourcentage de diminution de l'IC après implémentation des MA.

L'application des MA permettrait de diminuer l'IC du MD n° 1. Ce MD passe alors en zone de criticité faible, et est donc impacté par les changements.

Tableau IX : Pourcentage de diminution de l'IC après implémentation des mesures d'amélioration

N°	Étape	Modes de défaillance	IC avant MA	IC après MA	% de diminution
1	Élaboration de la documentation	Erreur/absence d'informations sur la feuille de synopsis	100	50	50
2	Gestion des produits	Problème de mesure de la température par les sondes dans les équipements	100	100	0

4. CENTRE COORDONNE D'ONCOLOGIE

Au total 8 MD avec un indice de criticité de 1 à 144 (criticité majeure et faible) ont été identifiés dans le centre coordonné d'oncologie.

Le tableau X ci-dessous présente les MD identifiés dans le centre coordonné d'oncologie.

Tableau X : Hiérarchisation des modes de défaillance dans le centre coordonné d'oncologie

N°	Étape	Modes de défaillance	F	G	D	IC
1	Administration	Extravasation	3	6	8	144
2	Administration	Mauvais patient	2	7	3	42
3	Entreposage	Erreur de conditions de conservation	1	5	3	15
4	Administration	Mauvais médicament	2	7	1	14
5	Réception	Non prise en charge des poches d'IMP	3	3	1	9
6	Entreposage	Désemballage de la préparation	1	1	1	1
7	Administration	Dépassement de la date de péremption des produits	1	1	1	1
8	Réception, administration et entreposage	Risque de contamination de l'infirmier	1	1	1	1

4.1 MODES DE DEFAILLANCE ET MESURES D'AMELIORATION

Description du mode de défaillance

Une extravasation consiste au passage extravasculaire d'un produit lors de son injection. Les conséquences dépendent des propriétés du produit injecté, allant d'une irritation locale à une nécrose tissulaire sévère. Une fréquence entre 0,01% et 7% est estimée (40).

Mesure d'amélioration

Une sensibilisation du personnel infirmier est nécessaire. Des mesures d'amélioration n'ont pas pu être défini par le groupe de travail.

DISCUSSION

La gestion des études cliniques et le circuit médicamenteux des IMP sont des processus complexes sortant de la routine et faisant intervenir différents secteurs. En raison des exigences des différentes instances, nous avons été amenés à analyser ce circuit. L'automatisation a été jugée comme étant utile à plusieurs étapes du processus. Les analyses de risques conduites au sein du service de pharmacie du CHUV ont permis d'identifier les étapes critiques de ce circuit et d'agir sur les points maîtrisables. Un total de 92 MD a pu être mis en évidence sur l'ensemble du circuit des IMP de la réception de la matière première jusqu'à l'administration du produit fini. 9 MD de criticité majeure ont été identifiés lors de notre analyse. La majorité des MD à criticité majeure ont été identifiés dans l'unité de fabrication. Ceci s'explique par la vulnérabilité des étapes de prescription, de préparation, et notamment de libération.

Sur la base des résultats précités, il peut être constaté que l'AMDEC est effective pour améliorer la qualité et la sécurité des différentes étapes du processus. Comme dans tout domaine dans lequel cette méthode est appliquée, l'AMDEC permet d'avoir un effet positif sur le processus d'étude. L'analyse de risque n'a pas identifié de MD de criticité majeure dans l'unité de logistique. L'informatisation de la réception des IMP serait tout de même utile afin d'améliorer la traçabilité. La majorité des IMP ne possède pas de code-barres à la différence des produits commercialisés. L'absence d'une standardisation du code-barres dans le cadre des IMP restreint son utilisation (11). En effet, ceci rend difficile l'exploitation de celui-ci par les systèmes électroniques de scanning utilisés à l'unité de logistique. L'absence de code-barres pose un problème d'identification et ne permet pas une insertion et une validation des produits dans le système informatique utilisé en routine. A la différence des produits commercialisés, les IMP sont approvisionnés par des systèmes automatisés externes de l'hôpital ce qui limite la réception informatisée par les logisticiens. L'usage de la réception informatisée permettrait d'épargner les contrôles « time-consuming », effectués à présent par les PHAEC. De plus, la gestion de l'inventaire serait facilitée dès l'arrivée de la matière première à la pharmacie.

Notre travail a permis d'agir sur des risques jugés moins critiques afin d'améliorer la qualité dans ce secteur. Des modifications ont été apportées dans la documentation d'assurance qualité et une nouvelle SOP relative à la gestion des IMP à l'unité de logistique a été proposée (annexes 23-24). Il a été constaté que les difficultés dans l'unité émanaient des difficultés de compréhension des logisticiens à l'égard des spécificités propres aux IMP. La formation n'est pas suffisante pour les rendre familiers avec les modalités d'étiquetage des promoteurs et de ce fait l'expérience du personnel joue un rôle important.

Le processus de fabrication est un processus à haut risque (41)(42). L'étape de préparation est apparue comme ayant le plus de MD au vu des résultats de l'analyse. L'automatisation est déjà en place à l'unité de fabrication par l'usage du logiciel CATO[®] servant d'assistance guidée pour la préparation des IMP cytostatiques avec une traçabilité complète au cours de la préparation. Cette technique intègre un contrôle des dosages par le biais du contrôle gravimétrique in-process (43). Néanmoins, l'usage du logiciel ne permet pas d'assurer la précision du dosage qui dépend fortement des manipulateurs (44). Notre analyse nous a amenés à réfléchir à l'usage d'un système de scanning par code-barres, recommandé par l'ISMP (Institute for Safe Medication Practices) et la HOPA (Hematology/Oncology Pharmacy Association) (15)(45). Le logiciel CATO[®] offre la possibilité de lier

l'interface avec ce système. Les erreurs de sélection dues à la particularité de l'étiquetage des IMP étant possibles, ceci permettrait de sécuriser la sélection des IMP lors de la préparation du kit de fabrication, et de la production (12).

Certaines défaillances critiques du circuit ne peuvent être modifiées. Ceci explique la constance de l'IC même après implémentation des MA. Un exemple est les défaillances relatives à la contamination microbienne (MD n°6, 7, 8) qui ont été jugées comme étant acceptables par l'équipe de travail en raison des procédures déjà en vigueur, et ceci a été confirmé par d'autres études (22). Les résultats de l'analyse montrent aussi que l'étape de libération est la plus critique du circuit (IC = 288). Cette étape étant dépendante de facteurs humains, des actions supplémentaires ne peuvent pas être entreprises, hormis une formation active des pharmaciens de l'unité.

Il en est ressorti de notre étude que l'étape de livraison présente des failles considérables quant à la traçabilité du produit. Il a été constaté qu'un grand nombre de modifications ayant un fort impact pourraient être apporté pour cette étape. Au vu des résultats, l'automatisation par un système de scanning par code-barres se révèle être très utile pour cette étape afin de garantir la traçabilité. Toutefois, plusieurs facteurs logistiques et organisationnels freinent l'implémentation de ce système au CHUV pour l'ensemble des produits. L'implémentation de cette MA pourrait s'avérer fastidieuse et longue à mettre en place. Le MD n°4 (IC = 168) concernant les mauvaises conditions de transport peut paraître comme ayant été surévalué lors de la cotation. En effet, le temps de transport qui a été calculé est relativement faible (16 min) et de manière générale les conditions de température ne sont pas extrêmes au sein de l'hôpital. Cependant, les exigences de la part des promoteurs sont très strictes en matière de suivi de température des IMP. Pour beaucoup de produits les données de stabilité des produits en cours d'étude peuvent être absentes. Un suivi des conditions en continu peut être requis par les promoteurs. En raison de ces procédures strictes, un biais a pu être introduit, menant ainsi à une surévaluation de ce MD. Ce MD nécessite tout de même d'être pris en charge.

Au CCO, un seul MD de criticité majeure a été identifié lors de notre analyse. Pourtant, l'étape d'administration des médicaments est documentée comme étant une des étapes les plus à risque du circuit médicamenteux, car elle se situe en fin de circuit (46). De ce fait, les résultats de cette analyse sont inhabituels au regard de la criticité qui a pu être relevée pour l'étape d'administration (47). Dans cette mesure, une interprétation critique des résultats est nécessaire. Dans certaines études, l'étape d'administration n'est pas apparue comme ayant la plus grande criticité du processus (42). Des cotations relativement basses ont été identifiées dans le travail de Djermoune *et al.* pour les MD concernant l'administration au mauvais patient et l'extravasation (26). Dans le travail effectué par Bonnabry *et al.*, la contamination des infirmiers est apparue comme non critique, bien que les valeurs ne soient pas aussi extrêmes que dans notre cas (22).

La cotation du paramètre de détectabilité pourrait être remis en question pour les MD n°2, 4, 7. Des valeurs d'IC respectifs de 42, 14, et 1 ont été obtenues. L'attribution de cette cotation a été justifiée par la présence de doubles contrôles effectués lors de l'administration et d'autres procédures en vigueur, qui permettraient de détecter les potentielles erreurs de patient, de médicament et également de date de péremption. Selon l'expérience du groupe de travail, bien que ces procédures soient soumises aux contrôles humains, une très grande fiabilité est accordée à ces contrôles. Dans cette mesure, il est considéré que les erreurs ont une très haute probabilité d'être interceptées, bien que cette étape ne soit pas automatisée.

Ces résultats sont à l'encontre de ceux émises par la littérature. De ce fait, les données obtenues ne sont pas extrapolables à l'activité infirmière de routine, mais doivent être considérés dans le stricte périmètre de l'administration des IMP dans une unité d'investigation. Plusieurs pistes expliqueraient ces chiffres d'IC anormalement bas par rapport à ceux de la littérature. Premièrement, le cadre de travail doit être pris en considération. Le contexte des essais cliniques impose la mise en place d'une certaine systématique différent de celle des activités de routine. Ces résultats s'expliquent par le fait que l'environnement de travail n'est pas comparable à celui des activités infirmières de routine. Le processus des études cliniques sort de la normalité. La charge de travail n'est pas la même, car le flux de patients est moins important dans une unité d'investigation. Le cadre des essais cliniques impose le respect des procédures et standards définis afin de garantir la validité des données cliniques. Deuxièmement, les participants du groupe de travail doivent être pris en considération. Les infirmiers de recherche clinique (IRC) ne sont pas représentatifs de tous les infirmiers. Les IRC disposent d'une formation spécifique au domaine de la recherche clinique, qui impose une certaine rigueur et vigilance supplémentaires. Dernièrement, la subjectivité de cette méthode a également pu avoir un impact sur ces résultats. D'une part, les exigences fixées par le cadre ont pu conduire à une surestimation de la fiabilité du double contrôle de la part des infirmiers. D'autre part, la non-occurrence des différents risques et MD dans l'expérience des intervenants et dans le secteur d'étude a pu avoir une influence car une certaine difficulté a été ressentie par le groupe de travail à évaluer les risques de manière prospective. De ce fait, ceci a pu amener les intervenants à sous-estimer certaines cotations. Afin de valider ces résultats et d'en attester la véracité, une étude ergonomique devrait être effectuée afin d'observer le workflow des infirmiers de recherche. La constitution d'un groupe de travail distinct, non constitué d'IRC et extérieur au service, permettrait de réanalyser la situation et voir si les résultats sont maintenus.

Au vu de la littérature, le BCMA (Bar Code assisted Medication Administration) est de plus en plus employé afin de prévenir les erreurs lors de l'administration (48). Le respect de la règle des 5B¹ est primordial pour garantir la sécurité de cette étape (49). La plupart des études montrent une diminution des erreurs par l'emploi de cette technologie (43). La ASHP (American Society of Health-System Pharmacist) recommande vivement l'usage des technologies BCMA dans l'optique d'améliorer la sécurité du patient (51). La vérification et la correspondance entre les différents paramètres sont effectués grâce à la présence du code-barres standardisé selon les normes GS1 (52). Toutefois, au vu de notre analyse, l'implémentation de cette technologie n'a pas été jugée comme étant prioritaire à l'heure actuelle par le groupe de travail en raison de la grande fiabilité et de l'importance que les infirmiers accordent au double contrôle en vigueur lors de l'administration des IMP.

La gestion des études cliniques implique un travail administratif considérable. La majorité des tâches sont effectuées par le PHAEC de manière manuelle, à l'exception de l'approvisionnement et de la gestion des périmés effectués automatiquement par l'usage des systèmes IWRS/IVRS lorsque celui-ci est mis à disposition par les promoteurs. Ces systèmes permettent une gestion des médicaments tout au long du processus. Bien que la majorité des études cliniques soit gérée par ce système, certains promoteurs n'emploient pas le système. Les erreurs de commande et de gestion des produits périmés peuvent donc se présenter. Différents logiciels ont été développés pour faciliter la gestion en continu

¹ Règle des 5B : bon médicament, à la bonne dose, sur la bonne voie, au bon moment, au bon patient (49)

des études cliniques (Elips'Pharma[®], PHARMessai[®]). Les outils de gestion des études cliniques offrent l'avantage d'améliorer la sécurité, la qualité et l'efficacité de la conduite des études et permettent une traçabilité complète des étapes (45). Ces outils informatiques permettraient de procurer un gain de temps considérable dans le secteur de coordination des études cliniques (53). Les logiciels offrent différentes fonctionnalités dont la possibilité d'une gestion des périmés de manière adéquate. Des alertes personnalisables sont implémentables, afin de notifier à temps la date de péremption des produits. Les logiciels faciliteraient également la gestion de sortie des stocks. Ainsi, tout type de sortie (dispensation, retours, péremptions, fin d'étude) est notifié avec une traçabilité complète et permettrait de pallier les défaillances qui ont été repérées sur notre circuit concernant la non-concordance des stocks sur les feuilles de mouvement (54). De plus, un module de stockage permet également de mentionner les lieux de stockage des produits, permettant ainsi une meilleure organisation afin de retrouver les produits. Finalement, le grand avantage d'une gestion informatisée résiderait dans l'élimination du support papier qui est très présent dans le secteur. Dans la perspective d'une augmentation du nombre d'études cliniques gérées par la pharmacie, la place à disposition pour la documentation pourrait poser problème et l'usage d'un logiciel permettrait de pallier ce problème. De plus, les erreurs de transcriptions pourraient être minimisées. Les logiciels permettraient ainsi d'améliorer la gestion administrative des essais cliniques par la liaison des documents de travail sur le support informatisé (54). Bien que l'emploi des logiciels comporte des avantages, la mise en place peut s'avérer fastidieuse. L'acquisition des logiciels demande un certain coût de maintenance annuelle et nécessiterait un travail conséquent de mise en place afin de transposer les données de l'ensemble des études en cours. Ceci constituerait le frein majeur à l'usage d'un logiciel.

La recherche bibliographique a montré que peu d'études du type AMDEC ont été effectuées sur le circuit des IMP de la réception de la matière première jusqu'à l'administration au patient (6). A notre connaissance, les études effectuées se concentrent davantage sur la gestion clinique des études cliniques que sur le circuit médicamenteux des IMP (55)(56). L'étude menée par l'équipe de Hurtrel *et al.* s'est focalisée sur la gestion et la dispensation des IMP mais n'a pas considéré l'étape de préparation des produits à la différence de notre étude (6). Dans l'étude menée par Hurtrel *et al.* 48 MD ont été identifiés, à la différence de notre étude en raison du périmètre d'étude plus étroit.

L'analyse de risques conduite au sein du service de pharmacie comporte quelques limites. Plusieurs analyses de risques ont été effectuées, avec différents groupes de travail en raison du découpage du circuit et de la complexité du processus des études cliniques qui implique différents intervenants. En effet, le périmètre de notre analyse de risque est étendu sur l'ensemble du circuit. La présence de personnes issues de différents secteurs aurait permis d'apporter des points de vue externe au processus et aurait pu être bénéfique pour apporter une certaine neutralité. En effet, les personnes impliquées dans le processus pourraient occulter certains risques et être biaisées lors de la sélection des risques (57)(23).

La cotation a été effectuée uniquement sur la base de l'expérience et des avis des différents participants des séances. L'attribution des différentes cotes a été discutée, jusqu'à ce qu'un consensus soit établi au sein de l'équipe. La cotation peut ainsi être quelque peu biaisée car une grande part de subjectivité est existant dans cette méthode (58)(59)(58). D'une part, une confrontation avec la littérature permettrait d'avoir une cotation plus exacte, de la même manière que Quelennec *et al.* ont effectué dans leur étude (25). Du fait du faible nombre d'études ayant été conduit dans le secteur de coordination des études cliniques une confrontation avec la littérature se révélait être peu praticable.

D'autre part, un suivi des MD et une récolte de la probabilité d'occurrence des événements permettraient d'avoir une meilleure évaluation du paramètre de la fréquence. En effet, le paramètre de la fréquence peut être sujet à des variations entre les différents participants. Un problème qui a été rencontré lors de la cotation du paramètre de la fréquence était la difficulté de distinction des activités liées aux IMP et aux produits de routine. Les préparateurs étant impliqués dans la production des deux produits, il n'était pas toujours évident d'estimer la fréquence. De ce fait, la cotation pour le paramètre de la fréquence a pu être biaisée. La soumission des cotations à une deuxième équipe pourrait être envisagée (56). Dernièrement, la durée des discussions peut également affecter les cotes (60).

Dans le cadre de cette étude, la durée à disposition pour la conduite de l'AMDEC étant limitée, la deuxième cotation a été effectuée de manière prédictive. Cette deuxième cotation étant hypothétique, les données peuvent ne pas être exactes. La majorité des MA nécessite un temps d'implémentation en raison de la réorganisation que le projet peut nécessiter à plusieurs niveaux. Dans l'idéal, la deuxième cotation devrait être effectuée après la mise en place de la MA afin d'évaluer concrètement les effets. Les résultats obtenus après la deuxième cotation montrent que ce sont les cotes pour la fréquence et la détectabilité qui ont été modifiées. Lorsqu'une MD survient, on peut agir pour en diminuer la fréquence ou le détecter en amont, mais la gravité qui correspond à la nature de la défaillance ne peut être modifiée (28).

CONCLUSION

Le travail mené au sein du service de pharmacie a permis de mettre en évidence les risques présents dans le circuit des IMP et de faire un état des lieux. Bien que des efforts soient fournis par les différents secteurs, certaines étapes du circuit sont inchangeables en matière de gestion du risque. Des mesures d'amélioration ont pu être proposées sur l'ensemble du circuit, dont certaines étaient déjà en projet au service de pharmacie. L'objectif de ce travail consistait à étudier l'apport de l'automatisation sur la sécurisation du circuit des IMP. Dans cette mesure, il a pu être observé qu'une informatisation des étapes de transport et de réception s'avérerait utile en vue d'une meilleure traçabilité. Afin d'évaluer l'impact réel des différentes mesures d'amélioration qui ont été proposées, une réévaluation devrait être effectuée par la conduite d'une seconde analyse de risque après implémentation des mesures d'amélioration.

BIBLIOGRAPHIE

1. Uecke O, Reszka R, Linke J, Steul M, Posselt T. Clinical trials : Considerations for researchers and hospital administrators. *Health Care Manage Rev.* 2008 Apr ; 33(2) : 103–12.
2. Marion AC, Petiteau F, Etienne R, Dulin R, Saux M-C. Impact économique de la gestion pharmaceutique des essais cliniques. *J Pharm Clin.* 2002 Feb ; 20(4):247–51.
3. Bogdanova L, Grigorov E, Belcheva V, Getov I. Ad hoc study of the role of hospital pharmacists in clinical trials in Bulgaria. *Scr Sci Pharm.* 2014 Jun ; 1(1):20–4.
4. Hynes KI, Rice CA. Provision of Hospital Pharmacy Services for Clinical Drug Trials. *J Pharm Pract Res.* 2010 Dec ; 40(4):300–3.
5. Pignard J, Bernard L, Chennell P, Sautou V. Gestion pharmaceutique des études cliniques de thérapie génique en France. *Pharm Hosp Clin.* 2015 Dec ; 50(4) : 434–43.
6. Hurtrel F, Beretz L, Renard V, Hutt A. Analyse des risques liés au circuit de gestion et de dispensation des produits en expérimentation clinique par « AMDEC ». *Risques Qual En Milieu Soins.* 2012 ; 9(1):22–30.
7. RS 810.30 Loi fédérale du 30 septembre 2011 relative à la recherche sur l'être humain (Loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH) [Internet]. [cité le 16 Sep 2018]. Disponible sur : <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20061313/index.html>
8. RS 810.305 Ordonnance du 20 septembre 2013 sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain (Ordonnance sur les essais cliniques, OClin) [Internet]. [cité le 16 Sep 2018]. Disponible sur : <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20121176/index.html>
9. Définitions: Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain [Internet]. [cited 2018 Oct 7]. Available from: <http://cer-vd.ch/aide/definitions.html>
10. Dollinger C, Schwiertz V, Sarfati L, Gourc-Berthod C, Guédât M-G, Alloux C, et al. SIMulation of Medication Error induced by Clinical Trial drug labeling: the SIMME-CT study. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care.* 2016 Jun ; 28(3):311–5.
11. Brown JN, Britnell SR, Stivers AP, Cruz JL. Medication Safety in Clinical Trials: Role of the Pharmacist in Optimizing Practice, Collaboration, and Education to Reduce Errors. *Yale J Biol Med.* 2017 Mar ; 90(1):125–33.
12. Grissinger M. Reducing the potential for mistakes with investigational drugs. *P T Peer-Rev J Formul Manag.* 2011 Mar ; 36(3):120–38.
13. Berman A. Reducing medication errors through naming, labeling, and packaging. *J Med Syst.* 2004 Feb ; 28(1):9–29.
14. Cruz JL, Brown JN. Safety risks with investigational drugs: Pharmacy practices and perceptions in the veterans affairs health system. *Ther Adv Drug Saf.* 2015 Jun ; 6(3):103–9.
15. Investigational Drugs: Product-Related Issues Pose Significant Challenges (Part I) [Internet]. Institute For Safe Medication Practices. [cité le 20 Sep 2018]. Disponible sur:

<https://www.ismp.org/resources/investigational-drugs-product-related-issues-pose-significant-challenges-part-i>

16. Ballandras C, Atkinson S, Guérin A, Lebel D, Bussièrès J-F. Gestion de la qualité et des risques au sein d'un département de pharmacie. *Pharmactuel*. 2015 Mar 31 ; 48(1).
17. Ellenberg E. La gestion des risques à l'hôpital, quelques notions pour le cadre de santé. */data/revues/01832980/0018069S/11/*. 2009 May 19 ; 18(695):11-3.
18. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
19. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In : Brouder A, Tietje C, editors. *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes*. Brill ; 2009. p. 1041-54.
20. Benzidia S, Garidi S, Husson J. La standardisation des processus à l'épreuve des risques à l'hôpital. *Manag Avenir Santé*. 2018 ; 3(1):42-72.
21. Chiozza ML, Ponzetti C. FMEA : a model for reducing medical errors. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2009 Jun ; 404(1) :75-8.
22. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N. Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int J Qual Health Care*. 2006 Feb ; 18(1) :9-16.
23. Bonnabry P. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care*. 2005 Apr ; 14(2):93-8.
24. Cridelich C. *Management du risque à l'hôpital : évaluation d'une nouvelle méthode d'analyse du risque appliquée à la prise en charge du patient par chimiothérapie*. Gestion et management. Ecole Nationale Supérieure des Mines de Paris, 2011.
25. Quelennec B, Beretz L, Guillot M, Collange O, Pottecher J, Gourieux B. Analyse des modes de défaillance et de la criticité de l'administration des médicaments injectables en réanimation. *Risques Qual*. 2013 ;10(4):215-23.
26. Djermoune SO, Oukkal M, Bouzid K, Denine R, Bonnabry P. Utilisation d'une méthode d'analyse prospective des risques pour améliorer la sécurité du processus chimiothérapie anticancéreuse dans un service d'oncologie médicale en Algérie. *Pharm Hosp Clin*. 2016 Mar ; 51(1):40-50.
27. Williams E, Talley R. The use of failure mode effect and criticality analysis in a medication error subcommittee. *Hosp Pharm*. 1994 Apr ; 29(4):331-2, 334-6, 339.
28. Lipol LS, Haq J. Risk Analysis Method : FMEA/FMECA in the Organizations. *Int J Basic Appl Sci*. 2011 ; 11(05):9.
29. Saulino MF, Patel T, Fisher SP. The Application of Failure Modes and Effects Analysis Methodology to Intrathecal Drug Delivery for Pain Management : FMEA FOR INTRATHECAL THERAPY. *Neuromodulation Technol Neural Interface*. 2017 Feb;20(2):177-86.

30. McElroy LM, Khorzad R, Nannicelli AP, Brown AR, Ladner DP, Holl JL. Failure mode and effects analysis: a comparison of two common risk prioritisation methods. *BMJ Qual Saf.* 2016 May ;25(5):329–36.
31. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events: Implications for Prevention. *JAMA.* 1995 Jul;274(1):29–34.
32. Koppel R, Metlay JP, Cohen A, Abaluck B, Localio AR, Kimmel SE, et al. Role of Computerized Physician Order Entry Systems in Facilitating Medication Errors. *JAMA.* 2005 Mar;293(10):1197–203.
33. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of Computerized Physician Order Entry and Clinical Decision Support Systems on Medication Safety: A Systematic Review. *Arch Intern Med.* 2003 Jun ;163(12):1409–16.
34. Chaudhry B, Wang J, Wu S, Maglione M, Mojica W, Roth E, et al. Systematic review: impact of health information technology on quality, efficiency, and costs of medical care. *Ann Intern Med.* 2006 May ;144(10):742–52.
35. Mekhjian HS, Kumar RR, Kuehn L, Bentley TD, Teater P, Thomas A, et al. Immediate Benefits Realized Following Implementation of Physician Order Entry at an Academic Medical Center. *J Am Med Inform Assoc.* 2002 Sep ; 9(5):529–39.
36. Kadmon G, Pinchover M, Weissbach A, Kogan Hazan S, Nahum E. Case Not Closed: Prescription Errors 12 Years after Computerized Physician Order Entry Implementation. *J Pediatr.* 2017 Nov ;190:236-240.e2.
37. Grangeasse L, Fagnoni-Legat C, Chaigneau L, Medjoub M, Larosa F, Bracco-Nolin CH, et al. Prescription informatisée et protocolisée des chimiothérapies : risque iatrogène résiduel et interventions pharmaceutiques. *J Pharm Clin.* 2006 Jan ; 25(1):33–8.
38. Guérin A. Effets de la prescription médicale informatisée dans une unité de soins intensifs sur les résultats de patients adultes dans un état clinique critique : Étude avant-après. *Pharmactuel.* 2013 ;46(4):243–6.
39. Kay SC, Luke DG, Tamer HR. ASHP Guidelines for the Management of Investigational Drug Products. *Am J Health Syst Pharm.* 2018 Apr ; 75(8):561–73.
40. Boulanger J. Prise en charge de l'extravasation associée aux traitements antinéoplasiques: Guide de pratique clinique [Internet].; 2014 [cité le 15 Nov 2018]. Disponible sur : <http://deslibris.ca/ID/243761>
41. Cheng C-H, Chou C-J, Wang P-C, Lin H-Y, Kao C-L, Su C-T. Applying HFMEA to prevent chemotherapy errors. *J Med Syst.* 2012 Jun ; 36(3):1543–51.
42. Lago P, Bizzarri G, Scalzotto F, Parpaiola A, Amigoni A, Putoto G, et al. Use of FMEA analysis to reduce risk of errors in prescribing and administering drugs in paediatric wards: a quality improvement report. *BMJ Open.* 2012 Jan ;2(6):e001249.
43. CATO - Logiciel de gestion des thérapies onkologiques [Internet]. [cité le 12 Nov 2018]. Disponible sur : <https://www.cato.eu/index.php/fr/acceuil>

44. 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*. 2017 Mar ; 23(2):83–92.
45. HOPA Publishes Investigational Drug Service Best Practice Standards | Volume 11 Issue 3 2014 | HOPA News | Membership [Internet]. [cité le 15 Nov 2018]. Disponible sur: <http://www.hoparx.org/hopa-news/volume-11-issue-3/hopa-publishes-investigational-drug-service-best-practice-standards>
46. Bates DW. Medication errors. How common are they and what can be done to prevent them? *Drug Saf*. 1996 Nov ; 15(5):303–10.
47. Rodriguez-Gonzalez CG, Martin-Barbero ML, Herranz-Alonso A, Durango-Limarquez MI, Hernandez-Sampelayo P, Sanjurjo-Saez M, et al. Use of failure mode, effect and criticality analysis to improve safety in the medication administration process: FMECA in the medication administration process. *J Eval Clin Pract*. 2015 Aug ; 21(4):549–59.
48. Shah K, Lo C, Babich M, Tsao NW, Bansback NJ. Bar Code Medication Administration Technology: A Systematic Review of Impact on Patient Safety When Used with Computerized Prescriber Order Entry and Automated Dispensing Devices. *Can J Hosp Pharm*. 2016 ; 69(5):394–402.
49. La règle des 5B [Internet]. [cité le 15 Oct 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/guide/SITE/5B.htm>
50. Hassink JJM, Jansen MMPM, Helmons PJ. Effects of bar code-assisted medication administration (BCMA) on frequency, type and severity of medication administration errors: a review of the literature. *Eur J Hosp Pharm*. 2012 Oct ; 19(5):489–94.
51. Pharmacists AS of H-S. ASHP Statement on Bar-Code-Enabled Medication Administration Technology. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Mar ; 66(6):588–90.
52. Spahni S, Lovis C, Ackermann M, Mach N, Bonnabry P, Geissbuhler A. Securing chemotherapies: fabrication, prescription, administration and complete traceability. *Stud Health Technol Inform*. 2007 ; 129(Pt 2):953–7.
53. Maillan G, Carpenet H, Girol B, de Vinzelles M-A, Col G, Javerliat M, et al. Une expérience originale pour une unité d'essais cliniques (UEC) d'une pharmacie à usage intérieur : la certification ISO 9001. *Pharm Hosp Clin*. 2013 Mar ; 48(1):37–49.
54. Elips'PHARMA - Gestion des pharmacies [Internet]. [cité le 19 Nov 2018]. Available from: <http://elipspharma.fr/#fonction>
55. Cody RJ. Anticipating Risk for Human Subjects Participating in Clinical Research : Application of Failure Mode and Effects Analysis. *Cancer Invest*. 2006 Jan ; 24(2):209–14.
56. Lee H, Lee H, Baik J, Kim H, Kim RY. Failure mode and effects analysis drastically reduced potential risks in clinical trial conduct. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Oct ; 11:3035–43.
57. Rodriguez-Gonzalez CG, Martin-Barbero ML, Herranz-Alonso A, Durango-Limarquez MI, Hernandez-Sampelayo P, Sanjurjo-Saez M, et al. Use of failure mode, effect and criticality analysis to improve safety in the medication administration process. *J Eval Clin Pract*. 2015 Aug ; 21(4):549–59.

58. Ashley L, Armitage G. Failure Mode and Effects Analysis: An Empirical Comparison of Failure Mode Scoring Procedures. *J Patient Saf.* 2010 Dec ; 6(4):210.
59. Banghart M, Babski-Reeves K, Bian L, Strawderman L. Subjectivity in Failure Mode Effects Analysis (FMEA) Severity Classification within a Reliability Centered Maintenance (RCM) Context. *Int J Aviat Aeronaut Aerosp.* 2018 Feb 1 ; 5(1).
60. Berruyer M, Atkinson S, Lebel D, Bussièrès J-F. Utilisation de l'insuline en établissement de santé universitaire mère–enfant : analyse des modes de défaillance. *Arch Pédiatrie.* 2016 Jan ; 23(1):1–8.

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : SUIVI DES TRANSPORTEURS

ANNEXE 2 : METHODOLOGIE DE L'ELABORATION DU DIAGRAMME DE SPAGHETTI

ANNEXE 3 : DESCRIPTION DETAILLEE DU CIRCUIT DES IMP ET PROCESSUS DES ESSAIS CLINIQUES

ANNEXE 4 : ECHELLES UTILISEES POUR LA COTATION

ANNEXE 5 : MATRICE DE CRITICITE DES MODES DE DEFAILLANCE

ANNEXE 6 : CIRCUIT DES IMP STOCKÉS À T° ENTRE 2°C ET 8°C (NON CYTOSTATIQUES)

ANNEXE 7 : CIRCUIT DES IMP CONGELÉS À -20°C

ANNEXE 8 : CIRCUIT DES IMP CONGELÉS À -80°C

ANNEXE 9 : DESCRIPTION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS L'UNITE DE LOGISTIQUE

ANNEXE 10 : COTATION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS L'UNITE DE LOGISTIQUE

ANNEXE 11 : HIERARCHISATION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS L'UNITE DE LOGISTIQUE

ANNEXE 12 : MESURES D'AMELIORATION DANS L'UNITE DE LOGISTIQUE

ANNEXE 13 : RECOTATION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS L'UNITE DE LOGISTIQUE

ANNEXE 14 : DESCRIPTION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS L'UNITE DE FABRICATION

ANNEXE 15 : COTATION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS L'UNITE DE FABRICATION

ANNEXE 16 : MESURES D'AMELIORATION DANS L'UNITE DE FABRICATION

ANNEXE 17 : RECOTATION DES MODES DE DÉFAILLANCE DANS L'UNITE DE FABRICATION

ANNEXE 18 : DESCRIPTION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS LE SECTEUR DE COORDINATION DES ETUDES CLINIQUES

ANNEXE 19 : COTATION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS LE SECTEUR DE COORDINATION DES ESSAIS CLINIQUES

ANNEXE 20 : HIERARCHISATION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS LE SECTEUR DE COORDINATION DES ESSAIS CLINIQUES

ANNEXE 21 : MESURES D'AMÉLIORATION DANS LE SECTEUR DE COORDINATION DES ESSAIS CLINIQUES

ANNEXE 22 : RECOTATION DES MODES DE DÉFAILLANCE DANS LE SECTEUR DE COORDINATION DES ESSAIS CLINIQUES

ANNEXE 23 : FEUILLE DE RECEPTION

ANNEXE 24 : PROPOSITION DE PROCEDURE DE RECEPTION DES PRODUITS D'ETUDE CLINIQUE

ANNEXE 1 : SUIVI DES TRANSPORTEURS

METHODOLOGIE

La livraison des produits aux services est effectuée par les transporteurs du CHUV. Un suivi de la livraison effectuée par les transporteurs a été réalisé sur quelques jours afin d'observer cette étape du processus. L'objectif de cette partie consistait à visualiser le parcours effectué par les transporteurs entre le lieu de départ et le lieu de destination et d'évaluer le temps de transport moyen d'un produit d'étude clinique.

Le temps de transport moyen des produits a été déterminé sur la base de différentes heures notées. L'heure de demande THEO a été extraite de l'application THEO. L'heure de départ du produit a été notée lors du départ des produits avec les transporteurs à partir du SAS. L'heure d'arrivée a été notée lors de l'arrivée du produit aux services et de la réception par les infirmiers. Sur la base de ces données, le temps de transport total a été calculé pour chaque produit, afin de pouvoir établir un temps de transport moyen des produits d'étude clinique.

RESULTATS

Destination de la caisse	DDO1	PON1	DDO1	
Demande de transport lancé dans THEO	9:25	9:18	10:30	
Départ du produit de la pharmacie	9:33	9:30	10:35	
Temps d'attente [min]	8 min	12 min	5 min	
Arrivée du produit aux services	9:45	9:37	10 :44	
Durée du transport	12 min	7 min	9 min	
Durée totale de l'étape	20 min	14 min	14 min	16 min (Durée moyenne)

OBSERVATIONS

Il a pu être observé que le chemin parcouru par les IMP peut varier. En effet, même si le lieu de destination est identique, en l'occurrence le service d'oncologie (DDO1), il faut noter que différents transporteurs prennent en charge les produits. Ainsi, différents transporteurs peuvent emprunter différents chemins. De plus, le système THEO étant employé pour la livraison de tous les produits, les IMP ne seront pas livrés de manière isolée, mais en même temps que les autres produits destinés à différents services. Étant donné qu'il n'existe pas d'instruction obligeant les transporteurs à livrer les produits IMP en priorité, vis-à-vis des autres produits, les caisses destinées au service d'oncologie peuvent être délivrées plus tard. La durée du transport variant entre 14 et 20 min un temps de transport moyen de 16 min a été calculé sur la base des suivis effectués.

ANNEXE 2 : METHODOLOGIE DE L'ELABORATION DU DIAGRAMME DE SPAGHETTI

Les principes du Lean management mentionnent l'idée vouloir éliminer les gaspillages qui réduisent la performance d'une unité de production. Un outil largement employé dans les démarches de management qualité Lean est le diagramme de Spaghetti. Cet outil permet de visualiser le flux physique d'un produit ou d'un individu, et permet ainsi dans notre cas de voir le parcours du médicament dans le processus des études cliniques. Cette cartographie a été réalisée dans l'optique d'identifier les flux répétitifs des médicaments et leurs croisements. Cette action nous permet alors de réfléchir à la manière dont les différents lieux peuvent être réorganisés afin d'optimiser le circuit de ces produits en éliminant les flux croisés et en limitant les déplacements inutiles.

Un plan de la pharmacie a servi à délimiter les zones par lesquelles les produits d'études cliniques passent. Le périmètre défini comprend l'unité de logistique et l'unité de fabrication du service de pharmacie. Les différents équipements de stockage, ainsi que les équipements de fabrication ont été rajoutés sur le plan. Le flux du médicament a été tracé sur la base de l'observation et du suivi des logisticiens, des pharmaciens, et des préparateurs qui a été fait lors des différentes étapes du circuit du médicament d'essai clinique. Différents flux ont été tracés selon la nature du produit et des conditions de conservation :

- 1) Produits conservés à température ambiante
- 2) Produits conservés à température entre 2°C et 8°C
- 3) Produits conservés à -20°C
- 4) Produits conservés à -80°

Les flux ont été distingués selon la nature du produit entre les produits cytostatiques et non cytostatiques. Des distinctions ont été rajoutés pour différencier le flux de matière première, et le flux des produits finis.

La cartographie dessinée a permis de fractionner le circuit du médicament en plusieurs processus distinctes dans lesquelles différentes unités du service de pharmacie interviennent :

- l'unité de logistique
- l'unité de fabrication
- le secteur de coordination des essais cliniques

ANNEXE 3 : DESCRIPTION DETAILLÉE DU CIRCUIT DES IMP ET PROCESSUS DES ESSAIS CLINIQUES

MISE EN PLACE DE L'ÉTUDE

1. Élaboration de la documentation

En vue de la réalisation de l'étude, différents documents spécifiques aux études cliniques doivent être rédigés. Ces documents comprennent le récapitulatif spécifique par étude (appelé synopsis), le protocole de fabrication, la feuille de mouvement, la check-liste et les étiquettes.

1) Récapitulatif spécifique par étude

Un document récapitulatif de l'étude est rédigé au début de chaque étude. Elle permet de faciliter la mise en œuvre de l'étude, et de récapituler les informations essentielles sur un seul document. Ce document permet ainsi, aux pharmaciens, aux préparateurs de se repérer dans le déroulement de l'étude. Ce document contient un bref descriptif de l'étude et les informations nécessaires aux préparateurs pour la bonne gestion et préparation de l'IMP.

2) Protocole de fabrication

Un protocole de fabrication est rédigé lorsque la préparation est faite en volumétrie, car le logiciel CATO n'est pas utilisé.

3) Feuille de mouvement

La pharmacie est chargée de garder une traçabilité de l'inventaire des produits fournis par le sponsor, selon les instructions des GCP. La feuille de mouvement permet de tenir le décompte du nombre de produits et de documenter les n° de flacons attribués aux différents sujets. Chaque flacon de produit est assigné d'un n° de flacon unique par le sponsor. Lors de l'assignation, un n° de flacon est assigné pour chaque patient. La quarantaine, la destruction et la levée de la quarantaine doivent également être notifiées de sorte à garder une trace écrite de toutes les actions.

Des feuilles de mouvement uniformisées rédigées par les pharmaciens, sont utilisées pour tous les produits (IMP) de toutes les études. Ceci permet d'éviter les erreurs liées à la non uniformité des documents.

4) Check-list

Des check-list sont rédigés par les pharmaciens, pour servir de support lors de la réalisation des produits afin de mentionner les différentes vérifications à effectuer. Ces vérifications doivent se faire à l'intérieur du bloc avant le début de la préparation, et à l'extérieur du bloc, lors de la libération du produit.

5) Étiquettes

- **ID-patient** : ces étiquettes permettent de noter le n° de patient
- **Spécifique à l'étude clinique** : ces étiquettes sont créées pour les études en aveugle

2. Formation des collaborateurs

Le pharmacien doit s'assurer de la formation des collaborateurs intervenant dans l'étude que ce soit les pharmaciens ou les préparateurs. Un document est établi permettant de mentionner les personnes impliquées dans l'étude et de certifier que les personnes ont la formation requise.

APPROVISIONNEMENT, RECEPTION, STOCKAGE

1. Approvisionnement des stocks

La gestion des approvisionnements peut dépendre soit du pharmacien, soit du promoteur. Lorsque le promoteur gère les approvisionnements, ceci est fait de manière automatique par le biais des systèmes de gestion **IVRS/IWRS**¹. Lorsqu'il incombe au pharmacien de gérer les stocks, celui-ci se charge d'effectuer le suivi des stocks et de commander les médicaments nécessaires par un moyen défini par le promoteur (p.ex. bulletin de commande, système informatique).

2. Réception des produits et stockage transitoire

La gestion des stocks pour ces médicaments se fait quelque peu différemment des produits pour l'approvisionnement des services de l'hôpital. L'unité de logistique se charge de réceptionner les médicaments. Les produits pour étude clinique sont livrés indépendamment des autres produits médicamenteux, par différentes sociétés de transport et logistique. Cependant, la date de réception n'est pas fixe et est souvent inconnue car elle n'est pas toujours communiquée par les sponsors. Des étiquettes sont parfois apposées sur l'emballage pour signaler des mentions comme la température de stockage, ou s'il s'agit d'un médicament cytotoxique.

Le logisticien ouvre le colis, et la documentation fournie par l'industrie est récupérée et rassemblée. La sonde de température accompagnant chaque colis est stoppée. Cet appareil mesure la température à l'intérieur du colis durant l'opération de transport pour monitorer les conditions de conservation du produit. Les données de températures sont par la suite récupérées par le pharmacien, pour s'assurer qu'aucune déviation de température ne s'opère durant le transport, compromettant la stabilité du produit. Ces informations sont exigées pour une bonne documentation selon les GCP et doivent parfois être envoyées aux sponsors avant que le produit puisse être utilisé.

Le logisticien se charge de compléter la feuille de réception qui permet de collecter des informations comme : la personne réceptionnant le produit, l'heure et la date de l'arrivée, et le lieu de stockage transitoire du produit. Cette feuille de réception est ensuite transférée aux PHAEC. Le produit est déposé par le logisticien pour une période provisoire dans différents lieux de quarantaine en fonction des conditions de stockage du produit. Celui-ci est accompagné des documents du sponsor, ainsi que de la sonde de température. Les

¹ **IWRS/IVRS** : Interactive Web/Vocal Response System

médicaments réfrigérés sont placés dans la zone quarantaine du réfrigérateur du local 520. Les médicaments conservés à température ambiante sont placés dans le SAS.

3. Stockage

Les produits peuvent être soit stockés à température ambiante, soit à température entre 2°C-8°C, ou encore être congelés à -20°C ou -80°C. Les équipements de stockage ne sont pas situés dans un seul local, mais sont répartis entre l'unité de logistique et l'unité de fabrication. Les produits pour température ambiante sont stockés dans un compactus situé dans le local 520 de l'unité de logistique. Un compactus entier est réservé uniquement pour les produits pour étude clinique. Les produits réfrigérés non cytotostatiques sont stockés dans le frigo « Études clinique » situé dans le local 520. Les produits cytotostatiques sont quant à eux stockés dans un réfrigérateur « Études cliniques » situé dans le local 546, dans l'unité de fabrication. Compte tenu du fait qu'un grand nombre d'études cliniques impliquent les produits cytotostatiques, ce réfrigérateur est situé dans l'unité de fabrication pour des raisons pratiques et pour limiter les déplacements. Conformément aux GCP, des lieux de stockage autonomes sont réservés pour ces produits. De plus, les IMP sont stockés dans des locaux à accès sécurisé, et dont les équipements sont fermés à clés (et détenus par le PHAEC).

Le tableau suivant présente les emplacements provisoires et final tels que mentionnés dans les instructions du CHUV.

Tableau 1: Emplacements de stockage provisoire et final

Conditions de stockage	Type de produits	Lieu de stockage transitoire	Équipements	Lieu de stockage final	Équipements
Température ambiante	cytotostatiques et non-cytostatiques	SAS	Armoire	Local 520	Compactus
2°C – 8°C	cytotostatiques	Local 520	Réfrigérateur Étude clinique	Local 546	Réfrigérateur Étude clinique
	non-cytostatiques	Local 520	Réfrigérateur Étude clinique	Local 520	Réfrigérateur Étude clinique
-20°C	congelés	Local 520	-	Local 520	Congélateur – 20°C
-80°C	congelés	Local 520	-	Local 520	Congélateur -80°C

Le pharmacien n'est pas immédiatement informé de l'arrivée d'un produit à moins que celui ne soit un produit congelé. Lors de l'arrivée des produits congelés, les logisticiens sont chargés d'en informer les pharmaciens immédiatement. Les logisticiens et les pharmaciens placent ensemble les produits dans les équipements.

Le PHAEC récupère les produits ainsi que la sonde de température déposé par le logisticien dans les différents emplacements provisoires mentionnés dans le tableau 1 ci-dessus et procède à différentes vérifications. Le nom et dosage du produit, la quantité, la date d'expiration, le n° de lot et le n° individuel de chaque unité sont contrôlés. La vérification du n° de flacon peut prendre un temps non négligeable suivant la quantité de produits à réceptionner. Le PHAEC prend connaissance complète des documents relatifs à l'étude qui sont fournis par le sponsor.

Après ces vérifications, le PHAEC place les produits dans leur emplacement de stockage final. Une confirmation de réception est ensuite faite soit via l'IWRS ou par un accusé de réception qui est renvoyé au sponsor. Tous les documents liés à la livraison sont rassemblés et classés dans le classeur de l'étude concernée. Une feuille de mouvement est éditée pour la traçabilité du produit.

PRODUCTION

1. Réception de la prescription médicale

La prescription médicale peut se faire de manière informatisée ou manuscrite. La majorité des produits d'étude cliniques suivent une prescription informatisée. Les plans thérapeutiques sont créés par le pharmacien sur le logiciel de prescription Prédimed. Les médecins oncologues prescrivent des blocs de traitements directement dans Prédimed. Les données de prescription sont basculées ensuite dans le logiciel CATO®. Pour certaines études non cytostatiques, il n'y a pas de prescription informatisée. Dans ce cas, les prescriptions envoyées par fax sont insérées dans CATO® par les préparateurs et contrôlées par les pharmaciens.

2. Confirmation de l'étude

Une confirmation du traitement de l'étude est donnée par les services pour attester que le patient peut recevoir le produit. A partir de ce moment-là un délai de 2h est fixé pour que la préparation soit effectuée. Les préparations doivent s'effectuer dans un délai raisonnable, tenant compte de la stabilité des produits.

3. Validation de la prescription

La validation des prescriptions peut s'effectuer soit par le pharmacien, soit par le préparateur. Lorsque les prescriptions sont non informatisées, celles-ci sont impérativement validées par le pharmacien.

4. Préparation du kit de fabrication

Dans le logiciel CATO®, la préparation du kit incluant le matériel nécessaire pour la production est lancée. Dans celui-ci sont déposés l'agent cytotoxique en étude, les seringues, les tubulures, les flex/poche pré-remplie, ainsi que la documentation. Un double contrôle est

effectué à cette étape, pour s'assurer que les bons éléments ont été disposés dans le kit de fabrication.

Cette documentation comprend les étiquettes et la check-list qui se trouvent dans le classeur spécifique à l'étude.

Le matériel est ensuite disposé dans un panier métallique, et posé dans un flux d'air rattaché au Cytobox® durant quelques instants qui permet d'enlever les particules. Une fois cette étape effectuée, le matériel est entré dans le Cytobox®.

5. Préparation

Une fois le kit de fabrication intercepté dans le bloc des cytotoxiques, la préparation est réalisée. Une check-list spécifique à chaque étude clinique est disposée le flux laminaire et consultée avant d'entamer le début de la préparation.

6. Étiquetage des préparations

L'étape d'étiquetage est une étape intégrante du processus de fabrication. Les étiquettes utilisées doivent donc être conformes aux normes de l'Annexe 13. Des étiquettes sont imprimées via le logiciel CATO®. Pour mentionner toutes les informations mentionnées dans les réglementations GMP, des étiquettes supplémentaires sont parfois ajoutées comme des étiquettes ID-patient spécifique aux études cliniques.

Lorsque est en aveugle, l'étiquetage doit être fait de sorte à protéger la mise en aveugle, conformément aux GCP. Dans ce cas, des étiquettes spécifiques à l'étude sont rédigées au préalable par le PHAEC.

7. Emballage

Avant l'emballage, les préparateurs se chargent de contrôler les différentes mentions de la check-liste. L'emballage des produits finis se fait selon les instructions définies propres à l'étude.

8. Libération

La libération des produits s'effectue par les pharmaciens à la sortie du bloc. Les différentes mentions de la check-liste et le produit fini (tubulure, soluté, volume, étiquettes, aveugle, stabilité, etc.) sont vérifiées avant l'envoi au service pour administration.

LIVRAISON

Après la libération des produits par le pharmacien, ceux-ci sont livrés aux différents services de l'hôpital impliqués dans l'étude. Cette livraison est faite par des transporteurs interne au CHUV et indépendant du service de pharmacie. Le transport n'est pas spécifique pour les produits d'investigation. Ce système est employé pour l'ensemble de l'activité de production. Les produits fabriqués sont entreposés dans des caisses spécifiques de transport pour produits cytotoxiques, accolée d'une étiquette mentionnant le service de destination. Les caisses de transport sont entreposées dans le SAS 1280. Une demande de livraison est lancée via le logiciel THEO pour faire appel aux transporteurs. Les caisses sont alors prises en charge par les transporteurs et amenés au service de destination, où la réception des produits est faite par les infirmières de service.

GESTION DES PRODUITS

1. Monitoring de la température

Un monitoring de la température est requis afin de contrôler la température des équipements de stockage, et ainsi de s'assurer du maintien des conditions de conservation des produits. Ce monitoring est effectué en continu (24/24h et 7/7j) par le biais des différentes sondes disposés sur l'ensemble des équipements. Le monitoring de la température permet de détecter des déviations de température. En cas de déviation de la température, les pharmaciens sont informés par mail.

Les données sont extraites mensuellement par le PHAEC et des courbes de température sont obtenus sur l'ensemble du mois. La pharmacie doit pouvoir attester aux promoteurs de la bonne conservation des produits.

2. Mise en quarantaine

Les produits sont mis en quarantaine lorsque ceux-ci ne peuvent pas être utilisés à cause de déviations de température aux lieux de stockage ou durant le transport, de l'échéance du produit ou parce qu'ils ont été retournés par les patients pour la traçabilité. Les produits seront conservés dans les mêmes conditions. Une traçabilité de ce transfert doit obligatoirement être documentée sur la feuille de mouvement sauf pour les retours des patients. Les zones sont distinctes des autres produits.

3. Retour patient

Certains promoteurs exigent un contrôle des produits d'étude appliqués localement ou par voie orale (comprimés, capsules, suspensions, solutions) prises par les patients pour tracer l'adhésion au traitement. Ces produits sont donc retournés à la pharmacie après utilisation. Ces produits sont stockés dans des zones appropriées, distinctes des autres produits.

4. Destruction

La destruction s'effectue en externe, par une société mandatée par le CHUV. Les produits sont détruits lorsque la date de péremption est échuë, ou lorsqu'une étude est clôturée. L'élimination des produits d'étude ne peut s'effectuer qu'après avoir reçu une autorisation du moniteur d'étude clinique, tel que stipulé dans les GMP. Contrairement aux produits de fabrication usuels, les produits fabriqués, mais qui n'ont pas été utilisés au complet lors de la

fabrication doivent également être détruits. Les médicaments sont incinérés à 800°C sans ou avec autoclavage au préalable, selon leur nature (cytotoxique, biohazard). Un certificat de destruction mentionnant le n° de lot et expiration, le n° de flacon, la quantité détruite et la cause de destruction est édité par le PHAEC. Ce document permet la traçabilité des produits détruits.

DOCUMENTATION ET ARCHIVAGE

La documentation relative aux essais cliniques doit être conservée de manière rigoureuse. L'accès aux documents doit être restreint. Une fois l'étude clôturée, les documents sont archivés dans le centre opératoire protégé du CHUV. Dans le respect des GCP, ces documents doivent être conservés durant 10 ans.

ANNEXE 4 : ECHELLES UTILISEES POUR LA COTATION

Échelle de cotation de la fréquence (F)

Indice	Degré	Critères
1	Extrêmement rare	Moins de une fois tous les 5 ans
2	Très rare	Une fois tous les 5 ans
3	Rare	Annuel
4	Occasionnel	Mensuel
5	Fréquent	Hebdomadaire

Échelle de cotation de la gravité (G)

Indice	Degré
1	Ennui léger - Peut affecter le système
3	Problème systémique léger - Peut affecter le patient
5	Problème systémique majeur - Peut affecter le patient
6	Atteinte mineure du patient
7	Atteinte majeure du patient
9	Atteinte terminale ou décès du patient

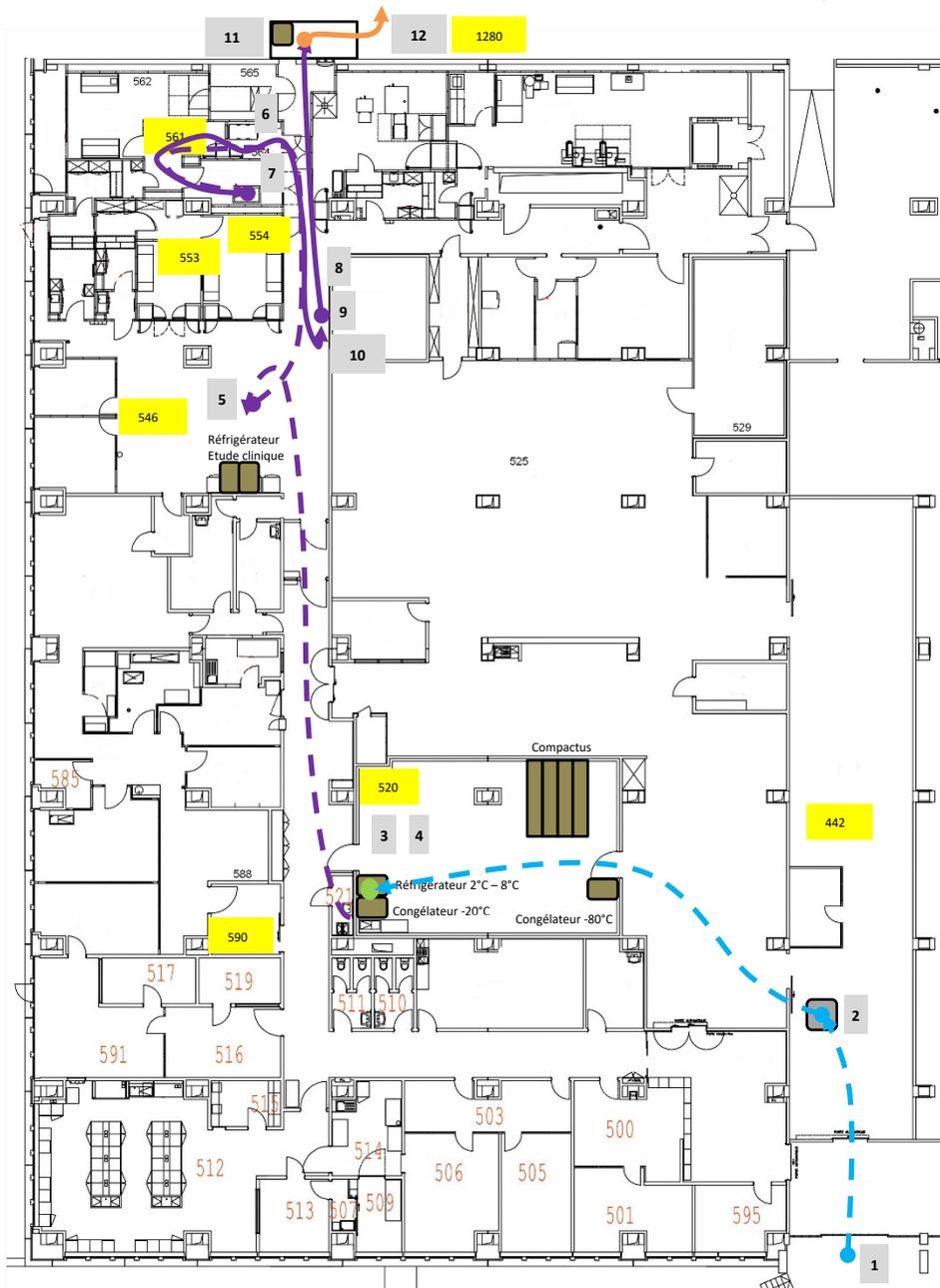
Échelle de cotation de la détectabilité (D)

Indice	Degré	Critère	Probabilité %
1	Très élevée	Le système détectera toujours l'erreur	90-100 %
3	Élevée	Probabilité élevée de détection avant d'atteindre le patient	70 %
5	Modérée	Probabilité modérée de détection	40-50 %
8	Basse	Probabilité basse de détection	10 %
9	Inexistante	Détection impossible dans le système	0 %

ANNEXE 5 : MATRICE DE CRITICITE DES MODES DE DEFAILLANCE

			Fréquence					
			Extrêmement rare	Très rare	Rare	Occasionnel	Fréquent	
Gravité	Déteçtabilité		1	2	3	4	5	
1	Ennui léger	1	très élevée	1	2	3	4	5
		3	élevée	3	6	9	12	15
		5	modérée	5	10	15	20	25
		8	basse	8	16	24	32	40
		9	inexistante	9	18	27	36	45
3	Problème systémique léger	1	très élevée	3	6	9	12	15
		3	élevée	9	18	27	36	45
		5	modérée	15	30	45	60	75
		8	basse	24	48	72	96	120
		9	inexistante	27	54	81	108	135
5	Problème systémique majeur	1	très élevée	5	10	15	20	25
		3	élevée	15	30	45	60	75
		5	modérée	25	50	75	100	125
		8	basse	40	80	120	160	200
		9	inexistante	45	90	135	180	225
6	Atteinte mineure du patient	1	très élevée	6	12	18	24	30
		3	élevée	18	36	54	72	90
		5	modérée	30	60	90	120	150
		8	basse	48	96	144	192	240
		9	inexistante	54	108	162	216	270
7	Atteinte majeure du patient	1	très élevée	7	14	21	28	35
		3	élevée	21	42	63	84	105
		5	modérée	35	70	105	140	175
		8	basse	56	112	168	224	280
		9	inexistante	63	126	189	252	315
9	Atteinte terminale ou décès du patient	1	très élevée	9	18	27	36	45
		3	élevée	27	54	81	108	135
		5	modérée	45	90	135	180	225
		8	basse	72	144	216	288	360
		9	inexistante	81	162	243	324	405

ANNEXE 6 : CIRCUIT DES IMP STOCKÉS À T° ENTRE 2°C ET 8°C (NON CYTOSTATIQUES)

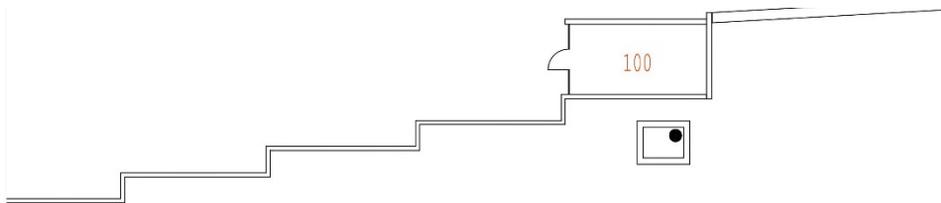


- 1: Réception 2: Entreposage 3: Stockage transitoire 4: Stockage final 5: Mise en kit de fabrication 6: Dépôt dans le sas 7: Préparation sous flux
 8: Etiquetage et emballage 9: Contrôles effectués par les préparateurs 10: Libération par le pharmacien 11: Dépôt dans le local 1280 12: Livraison

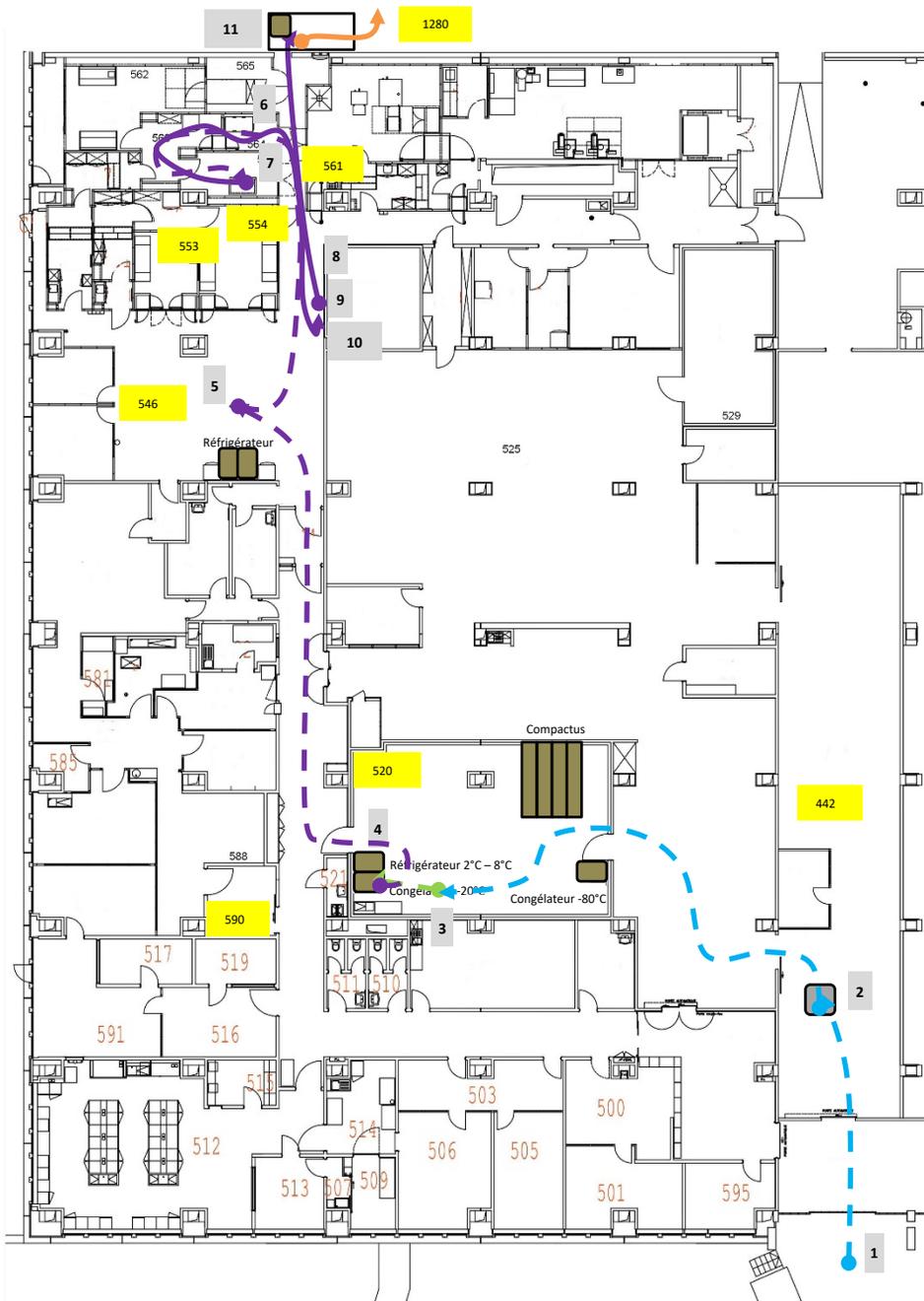
- Flux de la matière première via les logisticiens
- Flux de la matière première via les PHAEC
- Flux de la matière première via les préparateurs
- Flux de la matière première via les transporteurs

- Flux du produit fini via les logisticiens
- Flux du produit fini via les PHAEC
- Flux du produit fini via les préparateurs
- Flux du produit fini via les transporteurs

1 Etapes pour la matière première et le produit fini



ANNEXE 7 : CIRCUIT DES IMP CONGELÉS À -20°C

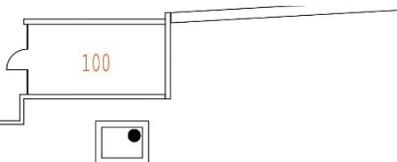


- 1: Réception 2: Entreposage 3: Stockage transitoire 4: Stockage final 5: Mise en kit de fabrication 6: Dépôt dans le sas 7: Préparation sous flux
 8: Etiquetage et emballage 9: Contrôles effectués par les préparateurs 10: Libération par le pharmacien 11: Dépôt dans le local 1280 12: Livraison

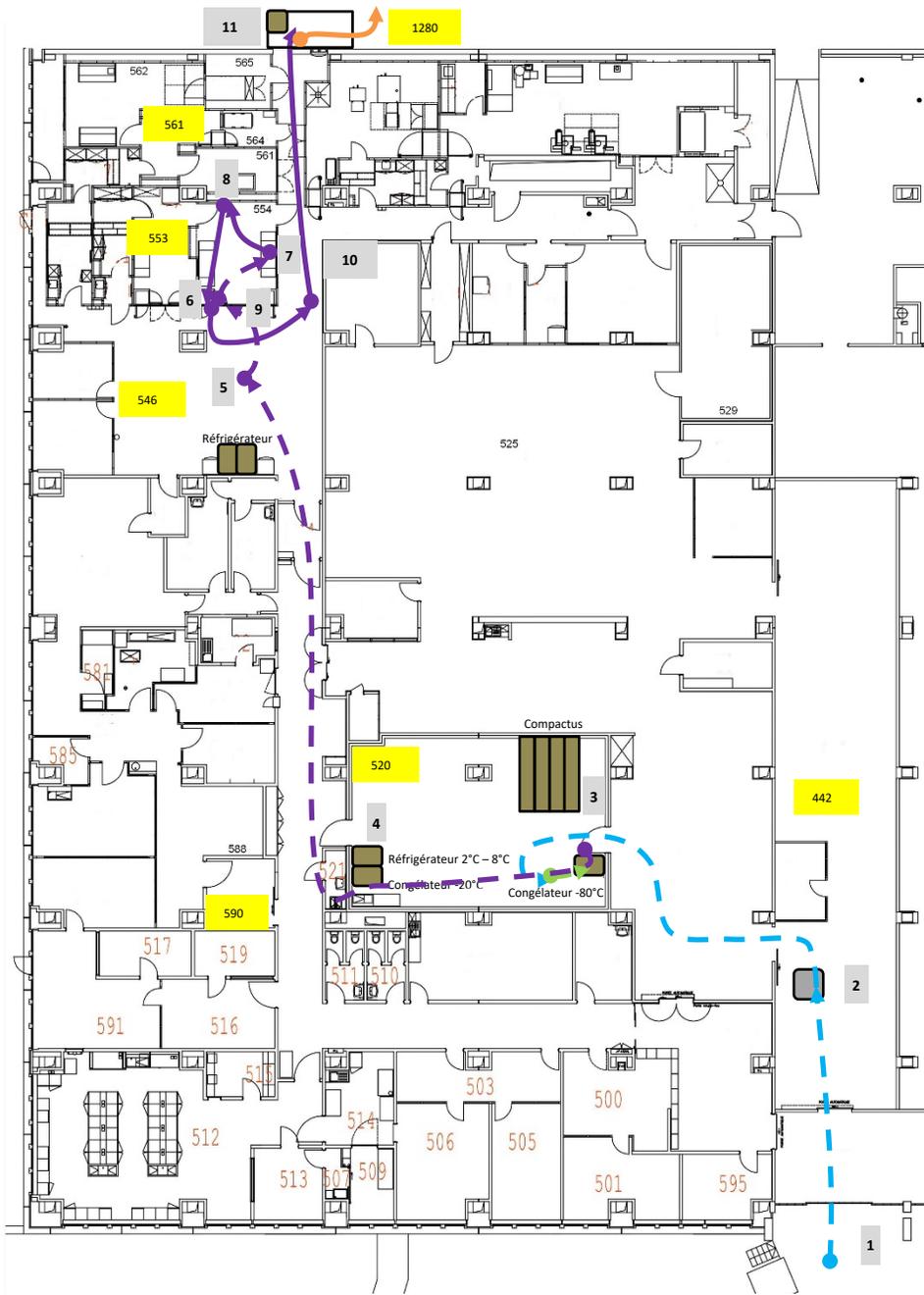
- Flux de la matière première via les logisticiens
- Flux de la matière première via les PHAEC
- Flux de la matière première via les préparateurs
- Flux de la matière première via les transporteurs

- Flux du produit fini via les logisticiens
- Flux du produit fini via les PHAEC
- Flux du produit fini via les préparateurs
- Flux du produit fini via les transporteurs

1 Etapes pour la matière première et le produit fini



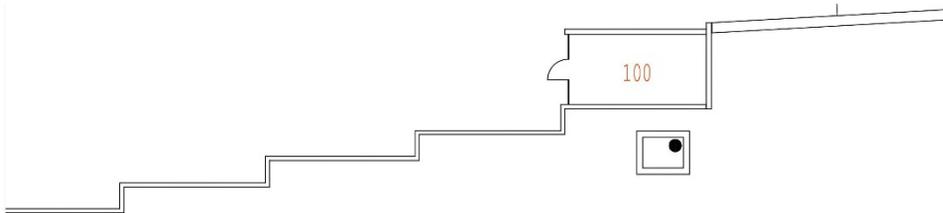
ANNEXE 8 : CIRCUIT DES IMP CONGELÉS À -80°C



1: Réception 2: Entreposage 3: Stockage transitoire 4: Stockage final 5: Mise en kit de fabrication 6: Dépôt dans le sas 7: Préparation dans le Cytobox®
 8: Etiquetage et emballage 9: Contrôles effectués par les préparateurs 10: Libération par le pharmacien 11: Dépôt dans le local 1280 12: Livraison

- Flux de la matière première via les logisticiens
- Flux de la matière première via les PHAEC
- Flux de la matière première via les préparateurs
- Flux de la matière première via les transporteurs
- Flux du produit fini via les logisticiens
- Flux du produit fini via les PHAEC
- Flux du produit fini via les préparateurs
- Flux du produit fini via les transporteurs

1 Etapes pour la matière première et le produit fini



ANNEXE 9 : DESCRIPTION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS L'UNITE DE LOGISTIQUE

Etape	Mode de défaillance	Description
Réception des produits	Mauvais adressage sur le colis	Non réception du médicament dans le secteur des études, peut induire un retard, et le patient peut ne pas recevoir le traitement
	Erreur de manutention	Blessure des logisticiens lors de la manipulation des produits, induit une désorganisation pour le système (absence de travailleur, prise en charge médicale)
	Mauvaise prise en charge de l'ensemble de la documentation	Non réception des produits par le PHAEC en l'absence de documents, mise en quarantaine des produits, induit un retard donc le patient peut ne pas recevoir le traitement
	Oubli d'arrêter la sonde de température	Excursion de température sur la sonde, induit une mise en quarantaine des produits, induit un retard donc le patient peut ne pas recevoir le traitement
	Délai de prise en charge lors de la réception	Compromet les conditions de conservations des produits, induit une mise en quarantaine des produits, induit un retard donc le patient peut ne pas recevoir le traitement
	Mauvaise compréhension des étiquettes	Perte de temps
	Absence de connaissance de la planification des livraisons	Problème organisationnel, incapacité de gestion de l'arrivée des produits en cas d'augmentation du nombre d'études
Stockage transitoire	Erreur lieu de stockage transitoire : produit frigo/non frigo	Mauvaises conditions de conservation du produit, induit une mise en quarantaine des produits, induit un retard donc le patient peut ne pas recevoir le traitement
	Défaut technique, panne des équipements de stockage	Mauvaises conditions de conservation du produit, induit une mise en quarantaine des produits, induit un retard donc le patient peut ne pas recevoir le traitement
	Manque de place de stockage	Emplacement à un endroit non dédié, peut induire une difficulté pour trouver les produits

	Rupture de la chaîne du froid lors du transfert (transitoire à permanent)	Compromet les conditions de conservation des produits
	Oubli de dépôt de la feuille de réception/Perte de la feuille de réception	Incapacité de documentation de l'heure de réception sur les documents d'étude clinique
	Dérangement durant les tâches	
Stockage permanent	Défaut technique, panne des équipements de stockage	Mauvaises conditions de conservation du produit, induit une mise en quarantaine des produits, induit un retard donc le patient peut ne pas recevoir le traitement
	Manque de place pour le stockage	Emplacement à un endroit non dédié, peut induire une difficulté pour trouver les produits
	Absence de fermeture sécurisé des équipements de stockage	A l'encontre des normes GCP
	Erreur de lieu de stockage: produit frigo/ non frigo	Mauvaises conditions de conservation du produit, induit une mise en quarantaine des produits, induit un retard donc le patient peut ne pas recevoir le traitement

ANNEXE 10 : COTATION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS L'UNITE DE LOGISTIQUE

Etape	Mode de défaillance	F	G	D	IC
Réception des produits	Mauvais adressage sur le colis	3	3	9	81
	Erreur de manutention	5	5	5	125
	Mauvaise prise en charge de l'ensemble de la documentation	3	3	3	27
	Oubli d'arrêter la sonde de température	4	3	1	12
	Délai de prise en charge lors de la réception	2	3	5	30
	Mauvaise compréhension des étiquettes	5	1	3	15
	Absence de connaissance de la planification des livraisons	5	5	1	25
Stockage transitoire	Erreur lieu de stockage transitoire : produit frigo/non frigo	4	3	3	36
	Défaut technique, panne des équipements de stockage	1	5	1	5
	Manque de place de stockage	4	1	1	4
	Rupture de la chaîne du froid lors du transfert (transitoire à permanent)	1	3	5	15
	Oubli de dépôt de la feuille de réception/Perte de feuille de réception	4	1	1	4
	Dérangement durant les tâches	5	3	1	15
Stockage permanent	Défaut technique, panne des équipements de stockage	1	5	1	5
	Manque de place pour le stockage	4	1	1	4
	Absence de fermeture sécurisée des équipements de stockage	1	5	1	5
	Erreur de lieu de stockage: produit frigo/ non frigo	1	3	3	9

ANNEXE 11 : HIERARCHISATION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS L'UNITE DE LOGISTIQUE

Étape	Mode de défaillance	F	G	D	IC
Réception des produits	Erreur de manutention	5	5	5	125
Réception des produits	Mauvais adressage sur le colis	3	3	9	81
Stockage transitoire	Erreur lieu de stockage transitoire : produit frigo/non frigo	4	3	3	36
Réception des produits	Délai de prise en charge lors de la réception	2	3	5	30
Réception des produits	Mauvaise prise en charge de l'ensemble de la documentation	3	3	3	27
Stockage transitoire	Absence de connaissance de la planification des livraisons	5	5	1	25
Réception des produits	Mauvaise compréhension des étiquettes	5	1	3	15
Stockage transitoire	Rupture de la chaîne du froid lors du transfert (transitoire à permanent)	1	3	5	15
Stockage transitoire	Dérangement durant les tâches	5	3	1	15
Réception des produits	Oubli d'arrêter la sonde de température	4	3	1	12
Stockage permanent	Erreur lieu de stockage: produit frigo/ non frigo	1	3	3	9
Stockage transitoire	Défaut technique, panne des équipements de stockage	1	5	1	5
Stockage permanent	Défaut technique, panne des équipements de stockage	1	5	1	5
Stockage permanent	Absence de fermeture sécurisé des équipements de stockage	1	5	1	5
Stockage transitoire	Manque de place pour le stockage	4	1	1	4
Stockage transitoire	Oubli de dépôt de la feuille de réception/Perte de feuille de réception	4	1	1	4
Stockage permanent	Manque de place pour le stockage	4	1	1	4

ANNEXE 12: MESURES D'AMELIORATION DANS L'UNITE DE LOGISTIQUE

Étape	Mode de défaillance	Mesures d'amélioration	F	G	D	IC
Réception des produits	Erreur de manutention	- Implémentation d'une procédure obligeant le port des gants lors de toute réception de produit d'étude clinique	5	5	5	125
	Mauvaise adressage sur le colis	- Modification des informations fournies aux promoteurs lors de l'initiation de l'étude, par l'ajout de la mention « Etude clinique » dans le contenu de l'adressage	3	3	9	81
	Mauvaise prise en charge de l'ensemble de la documentation	- Implémentation d'une procédure de gestion des produits d'étude clinique à l'unité de logistique dans lequel il est mentionné que le carton soit vérifié après déballage pour qu'il n'y ait pas de documents	3	3	3	27
	Oubli d'arrêter la sonde de température	- Implémentation d'une procédure de gestion des produits d'étude clinique à l'unité de logistique dans lequel il est mentionné que la sonde de température soit vérifiée avant le dépôt	4	3	1	12
	Délai de prise en charge lors de la réception		2	3	5	30
	Mauvaise compréhension des étiquettes	- Modification des informations fournies aux promoteurs lors de l'initiation de l'étude, ajout de la mention « Etude clinique » dans le contenu de l'adressage	5	1	3	15
Stockage transitoire	Erreur lieu de stockage transitoire : produit frigo/non frigo		4	3	3	36
	Défaut technique, panne des équipements de stockage		1	5	1	5
	Manque de place pour le stockage	- Réaménagement de la zone de stockage afin d'aménager une zone plus grande pour les produits dédiés aux études cliniques	4	1	1	4

	Rupture de la chaîne du froid lors du transfert (transitoire à permanent)	- Utilisation du pistolet de température pour contrôler lorsqu'une rupture de la chaîne du froid est soupçonnée	1	3	5	15
	Oubli de dépôt de la feuille de réception/Perte de feuille de réception	- Implémentation d'une procédure de gestion des produits d'étude clinique à l'unité de logistique - Modification de la feuille de réception	4	1	1	4
	Absence de connaissance de la planification des livraisons		5	5	1	25
	Dérangement durant les tâches		5	3	1	15
Stockage permanent	Défaut technique, panne des équipements de stockage		1	5	1	5
	Manque de place pour le stockage	- Réaménagement de la zone de stockage	4	1	1	4
	Absence de fermeture sécurisée des équipements de stockage	- Implémentation d'une procédure de gestion des produits d'étude clinique à l'unité de logistique dans lequel il est mentionné de vérifier que l'équipement est fermé à clé	1	5	1	5
	Erreur lieu de stockage : produit frigo/ non frigo		1	3	3	9

ANNEXE 13 : RECOTATION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS L'UNITE DE LOGISTIQUE

Étape	Mode de défaillance	F	G	D	IC
Réception des produits	Erreur de manutention	4	5	5	100
Réception des produits	Mauvaise adressage sur le colis	2	3	9	54

ANNEXE 14: DESCRIPTION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS L'UNITE DE FABRICATION

Etape	Mode de défaillance	Description
Prescription	Erreur dans la prescription papier	Mauvais calcul de dose, etc.
	Erreur dans la prescription informatisée	
Validation pharmaceutique	Non perception d'une erreur de retranscription par le pharmacien	Le pharmacien peut contrôler si le dosage habituel est respecté ou non.
Préparation administrative	Perte de documents dans le classeur propre à chaque étude	Feuille de mouvement, plan thérapeutique, cure, feuille de fabrication, etc.
	Erreur de transcription lors de la création de l'étiquette spécifique à l'étude	Lorsqu'une étiquette spécifique à l'étude est créée pour les études qui sont en aveugle, il y a un risque élevé d'erreur car tout est transcrit par le préparateur. L'étiquette n'est pas faite automatiquement par le logiciel CATO.
	Erreurs sur la feuille de mouvement	Erreur de retranscription des n° de flacon/ Inventaire pas à jour/Non-traçabilité de toutes les actions
Préparation du kit de fabrication	Erreur de sélection de seringue/poche/tubulure/diluant	
	Erreur de sélection de médicament d'essai clinique	Sélection du flacon de médicament rangé dans le frigo d'essai clinique : mauvaise étude ou mauvais dosage
	Erreur de sélection des documents (mauvaise étiquette, mauvais check-liste)	Les étiquettes et check liste ne sont pas les bons (mauvais patient, etc.)

	Oubli d'un élément du kit de fabrication	
Préparation	Non-respect de l'heure de fabrication	Peut engendrer un délai de réception du produit vers le patient
	Non-conformité des procédures de nettoyage	Peut engendrer une contamination microbienne ou particulière de la préparation qui peut conduire au décès du patient
	Non-conformité de l'habillage des préparateurs	Peut engendrer une contamination microbienne ou particulière de la préparation qui peut conduire au décès du patient
	Contamination microbienne	Peut engendrer le décès du patient
	Contamination croisée lors de la préparation	Utilisation de la mauvaise seringue, etc.
	Erreur lors de la sélection de l'étude dans le logiciel CATO®	Il y a un risque élevé de d'erreur de sélection dans CATO® en raison des noms des études cliniques qui sont très similaires d'une à l'autre
	Mauvaise lisibilité des feuilles de fabrication affichées	Peut perturber le déroulement de la préparation
	Mauvaise communication des changements de procédures	
	Erreur de sélection de flacon lors des prélèvements	Lors du prélèvement du médicament, il n'y a pas de double contrôle. Il y a un risque de prélever dans le mauvais flacon
	Erreur lors de la sélection de l'étude dans le logiciel CATO®	
	Erreur lors de l'inscription manuelle sur les poches	
	Conditions de travail non optimales (Surcharge de travail, distraction, etc.)	Peut engendrer des erreurs de production
	Non élimination flacons de produits	Pour les produits d'étude, il faut éliminer les flacons entamées
Défaillance technique du logiciel CATO®		

	Défaillance technique de la balance	
	Mauvaise utilisation de la balance	
	Formation insuffisante du personnel pour les études cliniques	
	Erreur de manipulation	
	Non-respect des spécificités propre à chaque étude	
	Rupture de la chaîne de froid du produit	
	Maintien de la mise en aveugle	Erreur lors de l'étiquetage, l'aveugle n'est pas maintenu
	Destruction des étiquettes surnuméraires	Selon les procédures, les étiquettes pour étude clinique qui sont surnuméraires doivent être détruites
	Contamination du manipulateur	
Libération	Non perception d'une erreur par le pharmacien	
Livraison au site d'administration	Absence de traçabilité	Dès le moment où le produit quitte le SAS, il n'y aucune traçabilité du chemin effectué et de la réception du produit
	Erreur de service de destination	Le produit est livré au mauvais service
	Erreur d'identification sur les caisses de transport	La feuille de destination mise sur les caisses de transport n'est pas la bonne
	Oubli de déposer les préparations dans les caisses de transport	

	Mauvaises conditions de transport	Les conditions de conservation ne sont pas respectées, donc il peut y avoir une détérioration du produit lors du transport
	Détérioration des poches lors du transport	
	Erreur de caisse spécifique d'étude	Il y a des caisses spécifiques pour certaines études
	Durée de transport trop longue	Arrivée tardive des poches aux services
	Oubli de faire la demande THEO	
	Livraison des produits non-THEO	Les produits n'étant pas destinés à être transportés par les transporteurs THEO, sont emportés par eux

ANNEXE 15 : COTATION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS L'UNITE DE FABRICATION

Étape	Mode de défaillance	F	G	D	IC
Prescription	Erreur dans la prescription papier	5	7	3	105
	Erreur dans la prescription informatisée	3	7	3	63
Validation pharmaceutique	Non perception d'une erreur de retranscription par le pharmacien	3	7	3	63
Préparation administrative	Perte de documents dans le classeur propre à chaque étude	4	5	5	100
	Erreur de transcription lors de la création de l'étiquette spécifique à l'étude	4	5	3	60
	Erreurs sur la feuille de mouvement	5	1	3	15
Préparation du kit de fabrication	Erreur de sélection de seringue/poche/tubulure/diluant	4	3	3	36
	Erreur de sélection de médicament d'essai clinique	3	9	1	27
	Erreur de sélection des documents (mauvaise étiquette, mauvais check-liste)	3	5	3	45
	Oubli d'un élément du kit de fabrication	5	3	1	15
Préparation	Non-respect de l'heure de fabrication	4	5	1	20
	Non-conformité des procédures de nettoyage, désinfection	2	9	8	144
	Non-conformité de l'habillage des préparateurs	2	9	8	144
	Contamination microbienne	2	9	8	144
	Contamination croisée lors de la préparation	3	9	5	135
	Erreur lors de la sélection de l'étude dans le logiciel CATO®	2	7	3	42
	Mauvaise lisibilité des feuilles de fabrication affichées	5	3	1	15
	Manque de communication des changements de procédures	4	3	5	60
	Erreur de sélection de flacon lors des prélèvements	3	3	9	81
	Erreur de sélection de l'étiquette dans le logiciel CATO®	4	9	5	180

	Erreur lors de l'inscription manuelle sur les poches	3	1	1	3
	Conditions de travail non optimales (Surcharge de travail, distraction, etc.)	5	7	1	35
	Non élimination flacons de produits	1	1	1	1
	Défaillance technique du logiciel CATO®	4	3	1	12
	Défaillance technique de la balance	3	9	3	81
	Mauvaise utilisation de la balance	3	9	3	81
	Formation insuffisante du personnel pour les études cliniques	4	3	1	12
	Erreur de manipulation	2	3	1	6
	Non-respect des spécificités propre à chaque étude	4	1	3	12
	Rupture de la chaîne de froid du produit	3	7	8	168
	Maintien de la mise en aveugle	3	5	1	15
	Destruction des étiquettes surnuméraires	3	5	1	15
	Contamination du manipulateur	3	1	1	3
Libération	Non perception d'une erreur par le pharmacien	4	9	8	288
Livraison au site d' administration	Absence de traçabilité	5	5	8	200
	Erreur de service de destination	3	3	5	45
	Erreur d'identification sur les caisses de transport	3	3	1	9
	Oubli de déposer les préparations dans les caisses de transport	3	3	5	45
	Mauvaises conditions de transport	3	7	8	168
	Détérioration des poches lors du transport	1	5	1	5
	Erreur de caisse spécifique d'étude	3	1	3	9
	Durée de transport trop longue	3	3	5	45
	Oubli de faire la demande THEO	5	3	5	60
	Livraison des produits non THEO	3	3	8	72

ANNEXE 16 : MESURES D'AMELIORATION DANS L'UNITE DE FABRICATION

N°	Étape	Mode de défaillance	Mesures d'améliorations	IC
N°1	Libération	Non perception d'une erreur par le pharmacien	<ul style="list-style-type: none"> - Formation régulière de l'ensemble des pharmaciens de l'unité de fabrication : Un accent doit être mis sur les pharmaciens non familiers avec les études cliniques - Rappeler aux personnes nouvelles que l'étape de libération est une étape critique pendant laquelle le PHAEC ne doit pas être interrompu 	288
N°2	Livraison au site d'administration	Absence de traçabilité	<ul style="list-style-type: none"> - Introduction de la possibilité de valider la réception des produits au niveau des services (dans le logiciel THEO par ex.) - Les transporteurs ont un document comportant les heures de réception et les heures de livraison, une feuille identique pourrait être mise à disposition de la pharmacie - Mise en place d'un système de transport isolé pour les IMP. Ainsi chaque IMP sera envoyé dans des caisses isolées afin de faciliter la traçabilité - Introduction la mention « Étude clinique » à côté des noms des IMP dans le logiciel THEO - Introduction du système de scanning par code-barres 	200
N°3	Préparation	Erreur de sélection de l'étiquette dans le logiciel CATO®	<ul style="list-style-type: none"> - Rappel à la vigilance 	180
N°4	Livraison au site d'administration	Mauvaises conditions de transport	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en place d'un projet de validation du transport des IMP - Envoi des produits à conservation réfrigéré dans des caisses réfrigérées - Faire un monitoring des conditions de transport : avoir des sondes de température dans les caisses pour mesurer la température lors du transport 	168
N°5	Préparation	Rupture de la chaîne de froid du produit	<ul style="list-style-type: none"> - Minimisation du temps de sortie des produits entre la sortie du produit du frigo et la livraison des produits aux services - Amélioration de la planification des départs par les transporteurs - Envoi des produits à conservation réfrigéré dans des caisses réfrigérées 	168
N°6	Préparation	Non-conformité des procédures de nettoyage, désinfection	<ul style="list-style-type: none"> - Rappel des procédures - Rappel lors de chaque épisode de contamination 	144
N°7	Préparation	Non-conformité de l'habillage des préparateurs	<ul style="list-style-type: none"> - Rappel des procédures - Rappel lors de chaque épisode de contamination 	144

N°8	Préparation	Contamination microbienne	<ul style="list-style-type: none"> - Rappel des procédures - Rappel lors de chaque épisode de contamination 	144
N°9	Préparation	Contamination croisée lors de la préparation	<ul style="list-style-type: none"> - Respect du vide de ligne 	135
N°10	Prescription	Erreur dans la prescription papier	<ul style="list-style-type: none"> - Informatisation des plans de traitements non informatisés 	105
N°11	Préparation administrative	Perte de certains documents dans le classeur propre à chaque étude	<ul style="list-style-type: none"> - Vérifications mensuelles pour voir si tous les documents sont présents dans le classeur de l'étude - Vérifications avant chaque monitoring faire des contrôles 	100
N°12	Préparation	Défaillance technique de la balance	<ul style="list-style-type: none"> - Des balances de réserves sont toujours à disposition - Meilleure usage des balances 	81
N°13	Préparation	Mauvaise utilisation de la balance	<ul style="list-style-type: none"> - Avoir un meilleur usage des balances - Rappeler l'usage adéquat des balances, rappel à la vigilance et renvoyer à la procédure de formation 	81
N°14	Préparation	Erreur de sélection de flacon lors des prélèvements	<ul style="list-style-type: none"> - Introduction du système de scanning par barre-codes dans le cytoebox pour la vérification de l'identité du produit - Mettre en place le double contrôle, un deuxième préparateur vérifierait que le n° de flacon corresponde bien à celui affiché sur l'écran de CATO 	81
N°15	Livraison au site d'administration	Livraison des produits non THEO		72
N°16	Validation pharmaceutique	Non perception d'une erreur de retranscription par le pharmacien		63
N°17	Prescription	Erreur dans la prescription informatisée		63
N°18	Préparation	Manque de communication des changements de procédures		60

N°19	Préparation administrative	Erreur de transcription lors de la création de l'étiquette spécifique à l'étude		60
N°20	Livraison au site d'administration	Oubli de faire la demande THEO		60
N°21	Préparation du kit de fabrication	Erreur de sélection des documents (mauvaise étiquette, mauvais check-liste)		45
N°22	Livraison au site d'administration	Durée de transport trop longue		45
N°23	Livraison au site d'administration	Oubli de déposer les préparations dans les caisses de transport		45
N°24	Livraison au site d'administration	Erreur de service de destination		45
N°25	Préparation	Erreur lors de la sélection de l'étude dans le logiciel CATO®		42
N°26	Préparation du kit de fabrication	Erreur de sélection de seringue/poche/tubulure/diluant		36
N°27	Préparation	Conditions de travail non optimales (Surcharge de travail, distraction, etc.)		35
N°28	Préparation du kit de fabrication	Erreur de sélection de médicament d'essai clinique		27
N°29	Préparation	Non-respect de l'heure de fabrication		20
N°30	Préparation du kit de fabrication	Oubli d'un élément du kit de fabrication		15

N°31	Préparation	Maintien de la mise en aveugle		15
N°32	Préparation	Destruction des étiquettes surnuméraires		15
N°33	Préparation administrative	Erreurs sur la feuille de mouvement		15
N°34	Préparation	Mauvaise lisibilité des feuilles de fabrication affichées		15
N°35	Préparation	Non-respect des spécificités propre à chaque étude		12
N°36	Préparation	Défaillance technique du logiciel CATO®		12
N°37	Préparation	Formation insuffisante du personnel pour les études cliniques		12
N°38	Livraison au site d'administration	Erreur d'identification des caisses (service destinataire)		9
N°39	Livraison au site d'administration	Erreur de caisse spécifique d'étude		9
N°40	Préparation	Erreur de manipulation		6
N°41	Livraison au site d'administration	Détérioration des poches lors du transport		5
N°42	Préparation	Erreur lors de l'inscription manuelle sur les poches		3
N°43	Préparation	Contamination du manipulateur		3
N°44	Préparation	Non élimination flacons de produits		1

ANNEXE 17 : RECOTATION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS L'UNITE DE FABRICATION

Étape du processus	Mode de défaillance	F	G	D	IC
Libération	Non perception d'une erreur par le pharmacien	3	9	8	216
Préparation	Non-conformité des procédures de nettoyage, désinfection	2	9	8	144
Préparation	Non-conformité de l'habillage des préparateurs	2	9	8	144
Préparation	Contamination microbienne	2	9	8	144
Préparation	Erreur de sélection de l'étiquette dans le logiciel CATO®	3	9	5	135
Prescription	Erreur dans la prescription papier	NA	NA	NA	NA
Préparation	Contamination croisée lors de la préparation	2	9	5	90
Préparation	Défaillance technique de la balance	1	9	3	27
Préparation	Mauvaise utilisation de la balance	1	9	3	27
Préparation	Rupture de la chaîne de froid du produit	1	7	3	21
Livraison au site d'administration	Mauvaises conditions de transport	1	7	3	21
Livraison au site d'administration	Absence de traçabilité	2	3	3	18
Préparation	Erreur de sélection de flacon lors des prélèvements	1	7	1	7
Préparation administrative	Perte de certains documents dans le classeur propre à chaque étude	3	1	1	3

ANNEXE 18: DESCRIPTION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS LE SECTEUR DE COORDINATION DES ESSAIS CLINIQUES

Étape	Modes de défaillance	Description
Élaboration de la documentation	Absence d'informations sur la feuille de synopsis	La feuille de synopsis est un document de travail très important. Ce document est rédigé par les pharmaciens en début d'étude. Ce document constitue une référence pour les préparateurs ainsi que pour les pharmaciens tout au long de l'étude. Une erreur sur ce document peut se répercuter à différentes étapes de l'étude. La feuille de synopsis est préparée à partir du protocole d'étude, par retranscription, le risque d'erreur est donc présent.
Formation des collaborateurs	Formation insuffisante des PHAEC pour la prise en charge des études	Le personnel doit être formé aux spécificités de chaque étude de manière adéquate et en temps voulu, et est familière avec la documentation
Formation des collaborateurs	Incomplétude de la documentation attestant de la formation du personnel	La formation est documentée dans la liste du personnel formé de manière adéquate et est accessible en temps voulu au promoteur
Approvisionnement des stocks	Absence/Oubli de commande (dans le cas des commandes manuelles)	
Approvisionnement des stocks	Absence/Oubli de commande (dans le cas des commandes automatiques)	
Approvisionnement des stocks	Erreur de commande lors des commandes faites manuellement (par IWRS ou manuscrit)	
Réception des produits	Erreurs lors des contrôles effectués pendant le stockage des produits (contrôle des n° de flacons, contrôle de n° de sonde, etc.)	Lorsque les pharmaciens prennent en charge un produit au lieu de stockage transitoire, ils doivent effectuer un certain nombre de contrôles avec la documentation fournie par le sponsor. Le contrôle des n° de flacons est fastidieux, un grand nombre de flacons peuvent être fournis selon les études.
Réception des produits	Mauvaise prise en charge de la sonde lorsque la sonde de température affiche un signal d'alarme	Parfois le logger peut indiquer une alarme si un problème est survenu lors du transport

Réception des produits	Oubli d'implémenter les stocks par l'IWRS	
Réception des produits	Oubli d'implémenter les stocks sur CATO® (pour les produits cytostatiques)	
Gestion des produits (Mise en quarantaine)	Mise en quarantaine retardée	Lorsqu'une mise en quarantaine doit être effectuée pour diverses raisons (péremption, déviation de la température) celle-ci peut être retardée
Gestion des produits (Mise en quarantaine)	Notification de la mise en quarantaine au promoteur dans un délai raisonnable	Le pharmacien a informé que des produits ont été placés en quarantaine au sponsor
Gestion des produits (Gestion des périmés)	Gestion non régulière des produits périmés	Pour les études qui ne sont pas gérées par les systèmes IWRS, le pharmacien est chargé de contrôler manuellement les dates de péremption des produits. Si les dates ne sont pas contrôlées, un produit dont la date est échuë pourrait être délivré au patient étant donné qu'il n'y a aucune barrière de sécurité à ce sujet au niveau des préparateurs. Les dates de péremption ne sont pas forcément mentionnées sur les étiquettes de ces produits. Ceci a pour conséquence qu'un contrôle strict doit être effectué au niveau du secteur des essais cliniques.
Gestion des produits (Gestion des stocks)	Non concordance entre les stocks physiques et les stocks notés sur la feuille de mouvement	
Gestion des produits (Gestion des stocks)	Difficulté à retrouver des produits	
Gestion des produits (Monitoring de la température)	Documents de courbes de températures : erreurs sur le document, retard d'élaborer le document, etc.	Mensuellement, le pharmacien est chargé d'extraire les données de température concernant le monitoring de la température. Les courbes de température sont documentées pour être envoyées au sponsor et attester de la bonne conservation des produits
Gestion des produits (Monitoring de la température)	Problème de mesure de la température par les sondes dans les équipements	

Destruction	Absence de destruction des produits non conformes	
Destruction	Destruction sans l'autorisation du promoteur	
Confirmation de l'étude	Erreurs lors des IWRS effectués pour confirmer les études	
Levée du double aveugle	Lors de la randomisation	
Randomisation	Erreur lors de l'élaboration de la randomisation	Une fois la randomisation effectuée, deux documents sont élaborés : 1. Document qui contient toutes les allocations aux patients, mentionne si A ou B est attribué au patient, est strictement confidentiel, et est conservé dans les classeurs d'étude de la pharmacie. 2. Document dédié aux services, qui permet de maintenir le double aveugle, ne mentionne pas si c'est le traitement ou le placebo qui est attribué au patient. Le mauvais document pourrait être transmis aux services, le double aveugle est alors plus maintenu
Organisation, management, etc.	Oubli de transmission d'informations	

ANNEXE 19: COTATION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS LE SECTEUR DE COORDINATION DES ESSAIS CLINIQUES

Étape	Modes de défaillance	F	G	D	IC
Élaboration de la documentation	Absence d'informations sur la feuille de synopsis	4	5	5	100
Formation des collaborateurs	Formation insuffisante des PHAEC pour la prise en charge des études	3	1	3	9
Formation des collaborateurs	Incomplétude de la documentation attestant de la formation du personnel	4	3	5	60
Approvisionnement des stocks	Absence/Oubli de commande (dans le cas des commandes manuelles)	3	5	1	15
Approvisionnement des stocks	Absence/Oubli de commande (dans le cas des commandes automatiques)	1	5	5	25
Approvisionnement des stocks	Erreur de commande lors des commandes faites manuellement (par IWRS ou manuscrit)	2	3	3	18
Réception des produits	Erreurs lors des contrôles effectués pendant le stockage des produits (contrôle des n° de flacons, contrôle de n° de sonde, etc.)	1	1	5	5
Réception des produits	Mauvaise prise en charge de la sonde lorsque la sonde de température affiche un signal d'alarme	1	6	8	48
Réception des produits	Oubli d'implémenter les stocks par l'IWRS	1	1	1	1
Réception des produits	Oubli d'implémenter les stocks sur CATO® (pour les produits cytotostatiques)	4	1	1	4
Gestion des produits (Mise en quarantaine)	Mise en quarantaine retardée	4	5	3	60
Gestion des produits (Mise en quarantaine)	Notification de la mise en quarantaine au promoteur dans un délai raisonnable	2	1	8	16
Gestion des produits (Gestion des périmés)	Gestion non régulière des produits périmés	4	5	3	60
Gestion des produits (Gestion des stocks)	Non concordance entre les stocks physiques et les stocks notés sur la feuille de mouvement	5	1	5	25
Gestion des produits (Gestion des stocks)	Difficulté à retrouver des produits	2	3	1	6

Gestion des produits (Monitoring de la température)	Documents de courbes de températures : erreurs sur le document, retard d'élaborer le document, etc.	3	1	3	9
Gestion des produits (Monitoring de la température)	Problème de mesure de la température par les sondes dans les équipements	4	5	5	100
Destruction	Absence de destruction des produits non conformes	3	1	5	15
Destruction	Destruction sans l'autorisation du promoteur	2	3	8	48
Confirmation de l'étude	Erreurs lors des IWRS effectués pour confirmer les études	4	3	5	60
Levée du double aveugle	Lors de la randomisation	1	1	1	1
Randomisation	Erreur lors de l'élaboration de la randomisation	1	1	3	3
Organisation, management, etc.	Oubli de transmission d'informations	1	3	5	15

ANNEXE 20 : HIERARCHISATION DES MODES DE DEFAILLANCE DANS LE SECTEUR DE COORDINATION DES ESSAIS CLINIQUES

Etape	Modes de défaillance	F	G	D	IC
Élaboration de la documentation	Absence d'informations sur la feuille de synopsis	4	5	5	100
Gestion des produits (Monitoring de la température)	Problème de mesure de la température par les sondes dans les équipements	4	5	5	100
Confirmation de l'étude	Erreurs lors des IWRS effectués pour confirmer les études	4	3	5	60
Gestion des produits (Mise en quarantaine)	Mise en quarantaine retardée	4	5	3	60
Gestion des produits (Gestion des périmés)	Gestion non régulière des produits périmés	4	5	3	60
Formation des collaborateurs	Incomplétude de documentation attestant de la formation du personnel	4	3	5	60
Destruction	Destruction sans l'autorisation de l'investigateur	2	3	8	48
Réception des produits	Mauvaise prise en charge de la sonde lorsque le Logger affiche un signal d'alarme	1	6	8	48
Approvisionnement des stocks	Absence/Oubli de commande (dans le cas des commandes automatiques)	1	5	5	25
Gestion des produits (Gestion des stocks)	Non concordance entre les stocks physiques et les stocks notés sur la feuille de mouvement	5	1	5	25
Approvisionnement des stocks	Erreur de commande lors des commandes faits manuellement (par IWRS ou manuscrit)	2	3	3	18
Gestion des produits (Mise en quarantaine)	Notification de la mise en quarantaine au sponsor / dans un délai raisonnable	2	1	8	16
Organisation, management, etc.	Oubli de transmission d'informations	1	1	3	15
Destruction	Absence de destruction des produits non conformes	3	1	5	15
Approvisionnement des stocks	Absence/Oubli de commande (dans le cas des commandes manuels)	3	5	1	15

Gestion des produits (Monitoring de la température)	Documents de courbes de températures : erreurs sur le document, retard d'élaborer le document, etc.	3	1	3	9
Formation des collaborateurs	Formation insuffisante des PHAEC pour la prise en charge des études	3	1	3	9
Gestion des produits (Gestion des stocks)	Difficulté à retrouver des produits	2	3	1	6
Réception des produits	Erreurs lors des contrôles effectués pendant le stockage des produits (contrôle des n° de flacons, contrôle de n° de sonde, etc.)	1	1	5	5
Réception des produits	Oubli d'implémenter les stocks sur CATO (pour les produits cytostatiques)	4	1	1	4
Randomisation	Erreur lors de l'élaboration de la liste de randomisation	1	1	3	3
Réception des produits	Oubli d'implémenter les stocks par l'IWRS	1	1	1	1
Levée du double aveugle	Lors de la randomisation	1	1	1	1

ANNEXE 21: MESURES D'AMÉLIORATION DES MODES DE DÉFAILLANCE DU SECTEUR DE COORDINATION DES ESSAIS CLINIQUES

Etape	Modes de défaillance	F	G	D	IC	Mesures d'amélioration
Élaboration de la documentation	Absence d'informations sur la feuille de synopsis	4	5	5	100	- Instaurer des vérifications afin de contrôler le contenu de la feuille de synopsis après chaque rédaction du document par les préparateurs et par le pharmacien
Gestion des produits (Monitoring de la température)	Problème de mesure de la température par les sondes dans les équipements	4	5	5	100	- Des systèmes de back-up sont déjà en place
Confirmation de l'étude	Erreurs lors des IWRS effectués pour confirmer les études	4	3	5	60	
Gestion des produits (Mise en quarantaine)	Mise en quarantaine retardée	4	5	3	60	
Gestion des produits (Gestion des périmés)	Gestion non régulière des produits périmés	4	5	3	60	
Formation des collaborateurs	Incomplétude de documentation attestant de la formation du personnel	4	3	5	60	- Rappeler aux préparateurs de s'assurer que la feuille de training est complétée et faire des contrôles réguliers
Destruction	Destruction sans l'autorisation de l'investigateur	2	3	8	48	- S'assurer qu'un mail a été reçu - Modification du document de destruction et mention de l'accord donné par le promoteur
Réception des produits	Mauvaise prise en charge de la sonde lorsque le Logger affiche un signal d'alarme	1	6	8	48	- Rappel à la vigilance
Approvisionnement des stocks	Absence/Oubli de commande (dans le cas des commandes automatiques)	1	5	5	25	
Gestion des produits (Gestion des stocks)	Non concordance entre les stocks physiques et les stocks notés sur la feuille de mouvement	5	1	5	25	- Faire des vérifications régulières - Comptage des flacons lors de chaque dispensation
Approvisionnement des stocks	Erreur de commande lors des commandes faits manuellement (par IWRS ou manuscrit)	2	3	3	18	

Gestion des produits (Mise en quarantaine)	Notification de la mise en quarantaine au sponsor / dans un délai raisonnable	2	1	8	16	
Organisation, management, etc.	Oubli de transmission d'informations	1	1	3	15	
Destruction	Absence de destruction des produits non conformes	3	1	5	15	
Approvisionnement des stocks	Absence/Oubli de commande (dans le cas des commandes manuels)	3	5	1	15	
Gestion des produits (Monitoring de la température)	Documents de courbes de températures : erreurs sur le document, retard d'élaborer le document, etc.	3	1	3	9	
Formation des collaborateurs	Formation insuffisante des PHAEC pour la prise en charge des études	3	1	3	9	
Gestion des produits (Gestion des stocks)	Difficulté à retrouver des produits	2	3	1	6	
Réception des produits	Erreurs lors des contrôles effectués pendant le stockage des produits (contrôle des n° de flacons, contrôle de n° de sonde, etc.)	1	1	5	5	
Réception des produits	Oubli d'implémenter les stocks sur CATO (pour les produits cytostatiques)	4	1	1	4	
Randomisation	Erreur lors de l'élaboration de la liste de randomisation	1	1	3	3	
Réception des produits	Oubli d'implémenter les stocks par l'IWRS	1	1	1	1	
Levée du double aveugle	Lors de la randomisation	1	1	1	1	

ANNEXE 22: RECOTATION DES MODES DE DÉFAILLANCE DANS LE SECTEUR DE COORDINATION DES ESSAIS CLINIQUES

N°	Étape	Modes de défaillance	F	G	D	IC
1	Élaboration de la documentation	Erreur/absence d'informations sur la feuille de synopsis	2	5	5	50
2	Gestion des produits (Monitoring de la température)	Problème de mesure de la température par les sondes dans les équipements	4	5	5	100

ANNEXE 23 : FEUILLE DE RECEPTION

Réceptionné par :

Heure de réception :

Date de réception :

Vérification de la sonde de température :

Récupération de la sonde Oui Non

Présence d'une alarme Oui Non

État de l'envoi Conforme Non conforme :

- Abimé/cassé
- Manque de documentation
- Bulletin de livraison manquant
- Autre :

.....

Lieu de dépôt :

Chariot 470 Frigo 470 Chambre froide 19 Congélateur -20°C et -80°C 470 Autre

Remarques/Commentaires :

ANNEXE 24 : PROPOSITION DE PROCEDURE DE RECEPTION DES PRODUITS D'ETUDE CLINIQUE

- Pour toute réception de produits d'étude clinique, se positionner dans la zone de réception dédiée aux produits cytostatiques
 - Porter des gants de protection
 - Après ouverture du colis, sortir les produits, la sonde de température (le cas échéant) ainsi que toute la documentation fournie (documentation intérieur et extérieur au colis)
 - Arrêter la sonde de température
 - Vérifier :
 - Qu'il ne reste aucun élément dans le colis d'envoi
 - Que le produit se trouve dans un bon état
 - Qu'il n'y ait pas de signal d'alarme
- Noter sur la feuille de réception (PHA_FOR...)**
- Si la sonde de température doit être récupérée par le transporteur, alors avertir le PHAEC

Sonde à l'arrêt



Sonde affichant un signal d'alarme



Produits réfrigérés (2°C – 8°C)

- Déposer le produit dans une pochette (celle d'origine ou un mini-grippe)
- Compléter la feuille de réception (PHA_FOR...), en veillant à ce que chaque rubrique soit remplie
- Placer toute la documentation avec la feuille de réception ainsi que la sonde de température dans une pochette
- Déposer le produit au lieu de stockage transitoire (frigo 470), et vérifier que l'équipement de stockage est bien fermé à clé
- Déposer la pochette avec la documentation et la sonde de température sur le chariot du local 470

Produits température ambiante

- Déposer le produit dans une pochette (celle d'origine ou un mini-grippe)
- Compléter la feuille de réception (PHA_FOR...), en veillant à ce que chaque rubrique soit remplie
- Placer toute la documentation et la feuille de réception ainsi que la sonde de température dans une pochette
- Déposer la pochette sur le chariot dans le local 470

Produits congelés (-20°C ou -80°C)

- Appeler le PHAEC
- Compléter la feuille de réception (PHA_FOR_...), en veillant à ce que chaque rubrique soit remplie
- Placer la documentation dans une pochette et la feuille de réception dans une pochette
- Attendre les instructions du PHAEC