

ANNÉE 2022

N° 2021-226

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Pierre CHAPRON

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2022

***Bon usage du daratumumab par voie sous-cutanée au cœur
de l'hôpital de jour d'hématologie.***

- Président du jury :** **Madame Christine BOBIN-DUBIGEON**, Maître de conférence Universitaire, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes, Praticien Biologiste, Institut de Cancérologie de l'Ouest.
- Directeurs de thèse :** **Madame Clémentine FRONTEAU**, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes.
Monsieur Nicolas CORMIER, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes.
- Membres du jury :** **Monsieur Olivier DUVAL**, Professeur des Universités, Faculté de Santé d'Angers, Praticien Hospitalier, CHU d'Angers.
Monsieur Cyrille TOUZEAU, Professeur des Universités, UFR Médecine et Techniques Médicales de Nantes, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes.
Madame Elodie PEYRILLES, Docteur en Pharmacie, Praticien, Institut de Cancérologie de l'Ouest.
Madame Magali TAPPIE, Cadre de Santé, CHU de Nantes.

Remerciements

A Madame le Docteur Christine Bobin-Dubigeon,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, je vous remercie.
Je vous prie de trouver ici toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Clémentine Fronteau,

Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et d'avoir co-dirigé celle-ci. Je te remercie également pour ton soutien et tes précieux conseils prodigués depuis l'étude HOMAZA, pendant un semestre à l'UPCO et à l'occasion de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Nicolas Cormier,

Je vous remercie pour la co-direction de cette thèse, votre disponibilité et vos nombreuses recommandations et corrections ayant permises d'aboutir à ce travail.

A Madame le Docteur Elodie Peyrilles,

Merci pour tes relectures, tes nombreux conseils pendant le semestre à l'UPCO et pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Madame Magali Tappie,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de votre disponibilité tout au long de ce projet depuis plus d'un an.

A Monsieur le Professeur Olivier Duval,

Merci de vous être rendu disponible afin de juger ce travail,
Veuillez trouver ici mes vifs remerciements.

A Monsieur le Professeur Cyrille Touzeau,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury et de juger cette thèse.
Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

Aux infirmières et infirmiers de l'HDJ d'hématologie,

Merci de votre disponibilité et de votre bienveillance à chaque fois que je suis venu en HDJ observer vos pratiques ou interroger des patients.

Aux patients ayant accepté de participer à cette étude,

Merci d'avoir accepté de donner de votre temps pour participer à l'étude.

Aux externes Pauline, Mathilde, Adam et Arthur,

Merci d'avoir accepté et d'avoir participé à ce travail toujours dans la bonne humeur et pleins de bonne volonté.

Aux préparateurs en pharmacie de l'UPCO,

Merci de votre implication dans la mise au point du nouveau montage et votre réactivité lorsque celui-ci a été testé et validé en routine.

A Annabel et Wala,

Merci pour votre collaboration dans les différentes phases du projet ayant abouti à cette thèse.

A Mathilde,

Merci pour ta disponibilité et toutes tes réponses à mes questions à propos du myélome et de l'hématologie au CHU pour la rédaction de cette thèse.

Aux pharmaciens et préparateurs en pharmacie rencontrés tout au long de mon internat, De Nantes à Challans en passant par l'ICO à Saint-Herblain, merci Marion, Estelle, Aline, Barbara, Christelle, Sandra, Bertrand, Jean-François et tous les autres, merci d'avoir contribué à me faire découvrir de nombreuses facettes de la pharmacie hospitalière.

A mes parents et ma famille,
Merci de votre soutien et de votre confiance pendant ces longues années d'étude.

A tous mes co-internes (et très jeunes assistants),
Annabel, Charlotte, Morgane(s), Adèle, Siméon, Pauline(s), Anthony, Pierre, Vanille, Barthélémy et tous ceux qui, je l'espère, ne m'en voudront pas de ne pas les avoir cités, merci de votre bonne humeur et pour les moments partagés pendant ces trois années d'internat.

A mes co-VP pendant un an et demi,
Anne-Laure, Charlotte et Kimberley merci pour le travail accompli ensemble.

A mes amis de longue date comme les plus récents,
Merci notamment à Thomas, Emilie, Nicolas, Antoine, Laura, Thomas, Simon, Valentin, Mathilde, Aymeric, Cardo et tous les autres !

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	4
Liste des abréviations	6
Liste des tableaux	8
Liste des figures	9
I. Cancers et hémopathies	10
A. Généralités.....	10
B. Le myélome multiple	11
1. Épidémiologie	11
2. Physiopathologie	11
3. Signes cliniques.....	12
4. Bilan biologique	12
5. Imagerie.....	12
6. Diagnostic.....	12
7. Évaluation pronostique.....	13
8. Prise en charge des patients atteints de MM	14
II. Prise en charge des patients atteints d'hémopathies au CHU de Nantes	24
A. Service d'hématologie.....	24
1. Généralités.....	24
2. Hôpital de jour d'hématologie.....	25
B. La préparation des anticancéreux injectables au CHU de Nantes.....	26
1. La Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)	26
2. Le secteur pharmacotechnie	26
3. L'UPCO	29
III. Le daratumumab.....	36
A. Généralités sur la forme IV	36
B. Forme sous-cutanée.....	37
1. Posologie	38
2. Pharmacocinétique	38
3. Efficacité et profil de tolérance	39
4. Mise sur le marché	40
C. Impact du changement de voie d'administration	42

IV. Article : « Bon usage du daratumumab par voie sous-cutanée au cœur de l'hôpital de jour d'hématologie ».....	44
Abstract	45
Contexte	46
Objectifs	49
Patients, matériel et méthode.....	49
Résultats	50
Discussion	56
V. Discussion	59
A. Forces de ce travail.....	59
B. Limites et biais de ce travail.....	59
C. Perspectives	61
D. Mon ressenti personnel.....	63
ANNEXE 1 : critères de choix et DM d'administration SC.....	69
ANNEXE 2 : DM d'administration SC évalués par le groupe de travail.....	70
ANNEXE 3 : Questionnaire IDE	71
ANNEXE 4 : Questionnaire patient	72
ANNEXE 5 : Note d'information	73
ANNEXE 6 : Mode opératoire.....	74
ANNEXE 7 : Demande de petits équipements biomédicaux de soins standardisés.	75
ANNEXE 8 : Article en anglais	77

Liste des abréviations

AAC	Autorisation d'accès compassionnel
AAP	Autorisation d'accès précoce
Ac	Anticorps
ACSH	Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
ADC	Antibody-drug conjugate
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de Santé.
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BCMA	B-cell maturation antigen
BP	Biphosphonates
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
BPPH	Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
CEE	Conseil des Communautés Européennes
CGR	Concentrés de globules rouges
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	Contre-indication
Cilta-cel	Ciltacabtagene autoleucel
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSP	Code de la santé publique
DPd	Daratumumab, pomalidomide, dexaméthasone
DVRd	Daratumumab, bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone
EMA	European Medical Agency
GMSI	Gammapathie monoclonale de signification indéterminée
HDJ	Hôpital de jour
HAS	Haute Autorité de Santé
IDE	Infirmier diplômé d'État
Ide-cel	Idecabtagene vicleucel
Ig	Immunoglobuline
IMWG	International Myeloma Working Group
IP	Inhibiteur du protéasome
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
IV	Intraveineuse
ISS	International Staging System
LDH	Lactate déshydrogénase

LA	Leucémie aiguë
L _T	Lymphocytes T
MM	Myélome multiple
MMND	Myélome multiple nouvellement diagnostiqué
MMRR	Myélome multiple en rechute ou réfractaire
N	Normale
PA	Principe actif
Pd	Pomalidomide, dexaméthasone
PH	Praticien hospitalier
PP	Protéines plasmatiques
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RP	Réponse partielle
R-ISS	Revised International Staging System
RCs	Réponse complète
Rd	Lénalidomide, dexaméthasone
rHuPH20	Recombinant human hyaluronidase PH20
SC	Sous-cutanée
SG	Survie globale
SMQ :	Système de mangement de la qualité
SMR	Service médical rendu
SSP	Survie sans progression de la maladie
TBRP	Très bonne réponse partielle
TRG	Taux de réponse globale
UPCO	Unité de pharmacie clinique oncologique
VCD	Bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone
VRD	Bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone
Vs	Versus
ZAC	Zone à atmosphère contrôlée

Liste des tableaux

Tableau 1 : Score ISS selon Greipp et <i>al.</i> (13).....	13
Tableau 2 : Score R-ISS selon Palumbo et <i>al.</i> (14).....	13
Tableau 3 : Historique des grandes évolutions réglementaires et législatives relatives à la préparation des anticancéreux.	29
Tableau 4 : Nombre de préparations par an à l'UPCO et évolution par rapport à l'année n-1.	34
Tableau 5 : AMM et indications du daratumumab IV	36
Tableau 6 : Détails des cures, des jours et des durées de perfusion du daratumumab IV, exemple du schéma DRd, selon POLLUX (57).	37
Tableau 7: Concentration résiduelle moyenne en daratumumab à C3J1 selon les doses et les voies d'administration, selon Usmani et <i>al.</i> (63).	38
Tableau 8 : Données d'efficacité du daratumumab forme MD vs forme IV, selon Usmani et <i>al.</i> (63)	39
Tableau 9 : Récapitulatif des AMM du daratumumab SC dans le MM et des essais cliniques les justifiant.....	41
Tableau 10 : Comparaison du daratumumab voie SC et IV selon le coût de l'injection et des consommables, le temps moyen de préparation (TP) et le temps d'injection (TI).	42
Tableau 11 : Avantages liés à l'administration SC du daratumumab par rapport à la voie IV.	43
Tableau 12 : Durée et débit de perfusion du daratumumab en fonction du jour de cure.	46
Tableau 13 : DM composant le nouveau montage d'administration du daratumumab SC.	51
Tableau 14 : Notation des cinq DM d'administration SC par les deux IDE et le PPH.	51
Tableau 15 : Surcoûts liés au nouveau montage.	52

Liste des figures

Figure 1 : Circuit des CAR-T cells, du prélèvement à la destruction des cellules cancéreuses (Institut Gustave Roussy) (24)	16
Figure 2 : Acteurs et infrastructures du parcours des patients CAR-T (Institut National du Cancer, INCa).....	16
Figure 3 : Schéma thérapeutique de l'ACSH dans le MM.....	18
Figure 4 : Prise en charge des patients atteints de MMRR après une 1 ^{ère} ligne de traitement d'après M. A. Dimopoulos et <i>al.</i> (17)	20
Figure 5 : Prise en charge des patients atteints de MMRR après au moins deux lignes de traitement d'après M. A. Dimopoulos et <i>al.</i> (17)	20
Figure 6 : Nombre d'hospitalisations en HDJ d'hématologie au CHU de Nantes.....	25
Figure 7 : Plan du secteur pharmacotechnie, PUI, CHU de Nantes	28
Figure 8 : Un isolateur dédié à la préparation de médicaments injectables stériles à l'UPCO.	30
Figure 9 : Circuit des médicaments stériles à l'UPCO.....	32
Figure 10 : Cartographie des processus à l'UPCO (extrait du Manuel Qualité UPCO).	33
Figure 11 : Les missions de l'UPCO.....	33
Figure 12 : Évolution du nombre de préparations réalisées par an à l'UPCO.	34
Figure 13 : Répartition des préparations réalisées à l'UPCO par type de traitement.....	35
Figure 14 : Répartition des préparations réalisées par l'UPCO par service de soin.	35
Figure 15 : Nouveau montage de perfusion.	52
Figure 16 : Avantage du nouveau montage pour les IDE selon eux.	54
Figure 17 : Qualité(s) du nouveau montage pour le patient selon les IDE.	54
Figure 18 : Nombre de patients inclus selon les formes de daratumumab administrées.....	55
Figure 19 : Apports du nouveau montage pour le patient dans sa prise en charge globale.	55

I. Cancers et hémopathies

A. Généralités

Le cancer est une pathologie multifactorielle résultant de la multiplication anarchique de certaines cellules de l'organisme pouvant atteindre n'importe quel organe. On distingue parmi les cancers, les tumeurs dites "solides" ainsi que les hémopathies malignes touchant le système sanguin et lymphatique. Les décès par cancer représentent en France la première cause de décès chez l'homme et la deuxième cause chez la femme derrière les pathologies cardiovasculaires. En France en 2018, date du dernier grand rapport épidémiologique sur les cancers, le nombre de nouveaux cas de cancer était de 382 000 personnes. Suivant l'âge et le sexe des populations, les cancers n'ont pas la même fréquence. Chez l'homme, le plus fréquent est le cancer de la prostate devant celui du poumon et le cancer colorectal. Chez la femme le cancer du sein est le plus fréquent, suivi du cancer colorectal et du cancer du poumon. Tous cancers confondus, l'âge médian de diagnostic chez l'homme est de 68 ans et de 67 ans chez la femme (1).

Concernant les hémopathies, le nombre de nouveaux cas en 2018 était estimé à 45 000 soit environ 12 % des nouveaux cas de cancers. La classification OMS de 2008 (2), révisée en 2016 (3), permet de classer les différentes hémopathies malignes. On en distingue deux grands types : celles de la lignée lymphoïde et celles de la lignée myéloïde.

Dans les hémopathies de la lignée myéloïde, on distingue, entre autres, le syndrome myélodysplasique (SMD), la leucémie aigüe (LA) myéloblastique ou lymphoblastique, la leucémie myéloïde chronique (LMC) et la polyglobulie de Vaquez.

Parmi les hémopathies lymphoïdes, on retrouve notamment la leucémie lymphoïde chronique (LLC), le lymphome (hodgkinien et non hodgkinien) et le myélome multiple (MM).

B. Le myélome multiple

1. Épidémiologie

Le MM ou maladie de Kahler est la deuxième hémopathie la plus fréquente. Il représente 1 à 2 % des cancers (4) et 10 à 12 % des hémopathies malignes (5). C'est une pathologie du sujet âgé avec un âge de diagnostic médian autour de 66-70 ans dont 37 % de diagnostic chez des personnes de moins de 65 ans (4). A ce jour, seule l'exposition professionnelle aux radiations ionisantes ou aux pesticides (6) constitue un facteur de risque connu. Le MM est ainsi reconnu depuis 2019 comme maladie professionnelle pour les personnes exposés aux pesticides dans le cadre de leur activité professionnell (7). De rares cas de formes familiales ont été décrits, évoquant ainsi l'existence de possibles prédispositions génétiques (8).

2. Physiopathologie

Le MM résulte de la prolifération d'un clone plasmocytaire anormal issu des lymphocytes B dans la moelle osseuse. Cette croissance incontrôlée inhibe en partie la croissance physiologique des autres lignées cellulaires. Ce plasmocyte anormal sécrète une immunoglobuline (Ig) ou des fragments d'Ig (chaîne légère par exemple) en quantité anormalement élevée dans le sang caractérisant le pic monoclonal mis en évidence sur l'électrophorèse des protéines plasmatiques (PP). Le clone plasmocytaire est également responsable d'une sur-stimulation des ostéoclastes. Cela entraîne une hyper-résorption osseuse médiée par un déséquilibre de sécrétion du facteur RANK-L (9) et d'une inhibition de l'activité ostéoblastique empêchant le bon renouvellement du tissu osseux.

Dans 99 % des cas, le MM est précédé d'un gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) ne nécessitant aucun traitement mais seulement un suivi tous les six à 12 mois basé sur un examen clinique et biologique (10). Le pourcentage d'évolution des GMSI en MM est d'environ 1 % par an. Un stade intermédiaire, le myélome indolent, existe et progresse en MM sur une année dans 10 % des cas. Le myélome indolent est diagnostiqué devant une plasmocytose médullaire $\geq 10\%$ et/ou un taux de protéine M sanguin ≥ 30 g/L. Aucun traitement n'est débuté à ce stade, une surveillance accrue est cependant mise en place tous les trois à six mois.

3. Signes cliniques

Les signes d'appel sont variés et peu spécifiques. On retrouve des douleurs osseuses, notamment au niveau vertébral, une altération de l'état général avec une anémie, des infections bactériennes à répétition, une insuffisance rénale, une hypercalcémie ou une anomalie des PP. La découverte du MM peut donc être fortuite et réalisée devant une fracture pathologique ou lors du dosage des PP au cours d'une hospitalisation pour un autre motif.

4. Bilan biologique

Le bilan biologique initial réalisé devant une suspicion de MM comprend un hémogramme, un myélogramme, un dosage de la créatininémie, l'évaluation de la clairance de la créatinine, le dosage de la calcémie, l'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques permettant la détermination et la quantification de l'Ig monoclonale. Sont également nécessaires les dosages des chaînes légères kappa et lambda dans le sérum.

5. Imagerie

Un bilan d'imagerie est également réalisé avec un scanner systématique et de manière facultative, une imagerie par résonnance magnétique (IRM) ou par tomographie par émission de positons (TEP).

6. Diagnostic

Le diagnostic de MM est, selon l'International Myeloma Working Group (IMWG), posé devant la présence d'une plasmocytose médullaire clonale $> 10 \%$ et d'un des signes clinico-biologiques suivants dits « critères CRAB » (calcemia-renal-anemia-bone) (11) :

- hypercalcémie ;
- insuffisance rénale ;
- anémie ;
- lésions ostéolytiques à la radiographie, au scanner ou au TEP-scanner.

A ces signes s'ajoutent depuis 2014 trois nouveaux critères facultatifs :

- plasmocytose médullaire $\geq 60 \%$;
- rapport chaîne légère libre affectée/non affectée > 100 ;
- plus d'une lésion osseuse à l'IRM.

7. Évaluation pronostique

Une fois le diagnostic posé, une évaluation pronostique est réalisée avec détermination du stade du MM. Si la classification de Salmon et Durie (12) a longtemps été utilisée, elle a été remplacée depuis 2005 par l'International Staging Score (ISS) (13), lui-même révisé avec la publication du Revised-ISS (R-ISS) suite à un nouveau consensus de l'IMWG (14).

L'ISS repose sur le dosage de la β 2-microglobuline (β 2m) sérique et l'albuminémie afin de classer la maladie en trois stades avec leur survie médiane correspondante.

Tableau 1 : Score ISS selon Greipp et *al.* (13)

Stade	Caractéristiques
I	β 2m < 3,5 mg/L et albuminémie $\geq$ 35 g/L
II	Ni stade I ni stade III
III	β 2m $\geq$ 5,5 mg/L

En plus des paramètres du score ISS, le R-ISS en inclut deux nouveaux : le taux de lactate déshydrogénase (LDH) et l'analyse cytogénétique par méthode FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) du clone plasmocytaire en recherchant une translocation (4 ;14), une délétion (17p) ou une translocation (14 ; 16).

Tableau 2 : Score R-ISS selon Palumbo et *al.* (14)

Stade	Caractéristiques
I	ISS stade I Absence d'anomalie cytogénétique LDH < normale (N)
II	Aucun critère des stades I ou III du score R-ISS
III	ISS stade III Anomalie cytogénétique de haut risque : del 17p, t(4 ;14) ou t(14 ;16) LDH > N

8. Prise en charge des patients atteints de MM

a) Médicaments anticancéreux et greffe

L'arsenal thérapeutique pour soigner le MM au début des années 1960 était constitué des agents alkylants dont le cyclophosphamide et le melphalan, les glucocorticoïdes et les anthracyclines. Un progrès significatif a lieu dans les années 1980 avec l'utilisation du melphalan, considéré comme la molécule la plus efficace, à haute dose (140 mg/m²), au prix d'une mauvaise tolérance notamment hématologique (15).

La fin des années 1980 est marquée par le développement de la chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) (16). Cette prise en charge est aujourd'hui toujours d'actualité pour les patients dits « fits » (17) et reste le seul traitement curatif du MM.

De la fin des années 1990 jusqu'à aujourd'hui, de nouvelles molécules antinéoplasiques et immunomodulatrices ont été développées et certaines ont vu leur statut évoluer dans les lignes de prise en charge du MM :

- les immunomodulateurs ou « IMiDs » (*Immunomodulatory Drugs*) : la première molécule utilisée dans le MM a été le thalidomide dont le début de commercialisation date de 1957. Le thalidomide est alors prescrit à des fins hypnotiques. Son utilisation dans le MM relève dans un premier temps d'un cadre compassionnel pour des patients atteints de MM en stade terminal dans les années 1990 (18). Son statut a ensuite évolué dans la prise en charge du MM, jusqu'à constituer la première ligne de traitement du MM au milieu des années 2000. Les « IMiDs » possèdent différents mécanismes d'action : antiangiogénique, anti-inflammatoire, immunomodulateur et un effet anti-tumoral direct (19). Après le thalidomide, ont été mis sur le marché en 2007 le lénalidomide et en 2013 le pomalidomide, permettant de diminuer les effets indésirables connus et significatifs du thalidomide (notamment hématologiques et thromboemboliques) ;
- les inhibiteurs du protéasome (IP) : ce sont des agents pro-apoptotiques et antiprolifératifs, ils favorisent la mort cellulaire en inhibant le protéasome de manière réversible pour le bortézomib, le premier IP développé et mis sur le marché en 2004 et l'ixazomib, forme per os commercialisée depuis 2017. Le carfilzomib, second IP mis sur le marché en 2016 est quant à lui un inhibiteur irréversible ;

- les anticorps (Ac) monoclonaux : le premier mis sur le marché en 2015 dans la prise en charge du MM est l'élotuzumab, Ac humanisé anti-SLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule F7) ayant démontré son efficacité en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez les patients présentant un myélome réfractaire ou en rechute (MMRR) (20). Cependant, faute de demande de remboursement de la part du laboratoire dans ces indications, la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) n'a pas évalué le Service Médical Rendu (SMR), ni l'Amélioration du Service médical Rendu (ASMR) (21). Ont ensuite été commercialisés le daratumumab en 2016 et l'isatuximab en 2020, deux Ac anti-CD38, respectivement humain et chimérique. Le CD38 est exprimé par les plasmocytes anormaux et impliqué dans l'adhésion cellulaire, la signalisation et l'activité enzymatique. Les anti-CD38 induisent la lyse tumorale par un mécanisme de cytotoxicité dépendant du complément (CDC), d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et de mécanismes de phagocytose ;
- les Ac conjugués : ils sont constitués d'un Ac monoclonal et d'une toxine. Le seul médicament de cette classe indiqué dans le MM est le belantamab mafodotin dont l'Ac monoclonal est dirigé contre l'antigène de maturation des cellules B (B-cell maturation antigen, BCMA) et conjugué au maléimidocaproyl monométhyl auristatine F (mcMMAF) ;
- Les Ac bispécifiques : le teclistamab, anti-CD3 et anti-BCMA a obtenu une autorisation de la part du Comité des Médicaments à Usage Humain (22) de l'Agence Européenne du Médicament (European Medical Agency, EMA) le 22 juillet 2022 suivie d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) de la part de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM). Ce premier Ac bispécifique autorisé dans le MM est indiqué dans le MMRR « après au moins trois lignes de traitement et dont la maladie est réfractaire à au moins deux IP, deux agents IMiDs, un Ac monoclonal anti-CD38 » (ANSM, 2022). Cette nouvelle autorisation européenne fait suite aux résultats de l'essai clinique MajesTEC-1 (23).

b) Médicaments de thérapie innovante

Les dernières évolutions thérapeutiques concernant le MM sont marquées par le développement des chimeric antigen receptor-T (CAR-T) cells. Ces médicaments de thérapie génique reposent sur la modification des lymphocytes T (L_T) afin qu'ils puissent reconnaître spécifiquement et éliminer les cellules cancéreuses. Les L_T du patient sont prélevés, modifiés génétiquement puis lui sont réinjectés (figure 1).

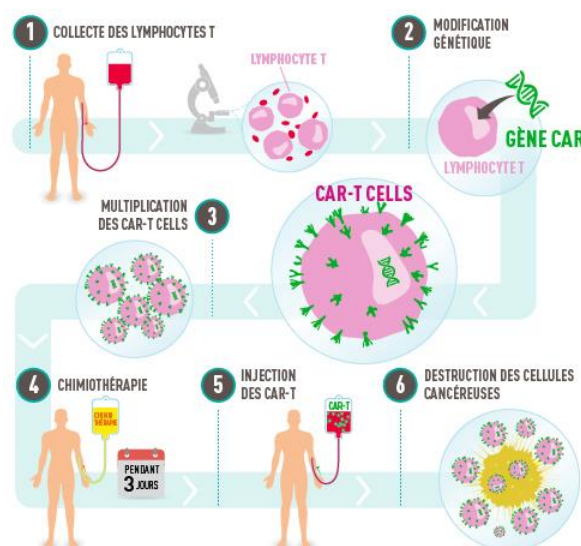


Figure 1 : Circuit des CAR-T cells, du prélèvement à la destruction des cellules cancéreuses (Institut Gustave Roussy) (24)

Seulement quatre laboratoires pharmaceutiques dans le monde produisent de manière industrielle des CAR-T cells et aucun site de production n'est implanté en France, ce qui implique de lourdes contraintes logistiques. De plus, ce circuit est particulièrement encadré. En effet, l'arrêté du 19 mai 2021 (25) (abrogeant celui du 18 mars 2019) limite l'utilisation des médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T cells autologues à certains établissements de santé justifiant la présence de certains acteurs et infrastructures indispensables au parcours du patients CAR-T (figure 2).

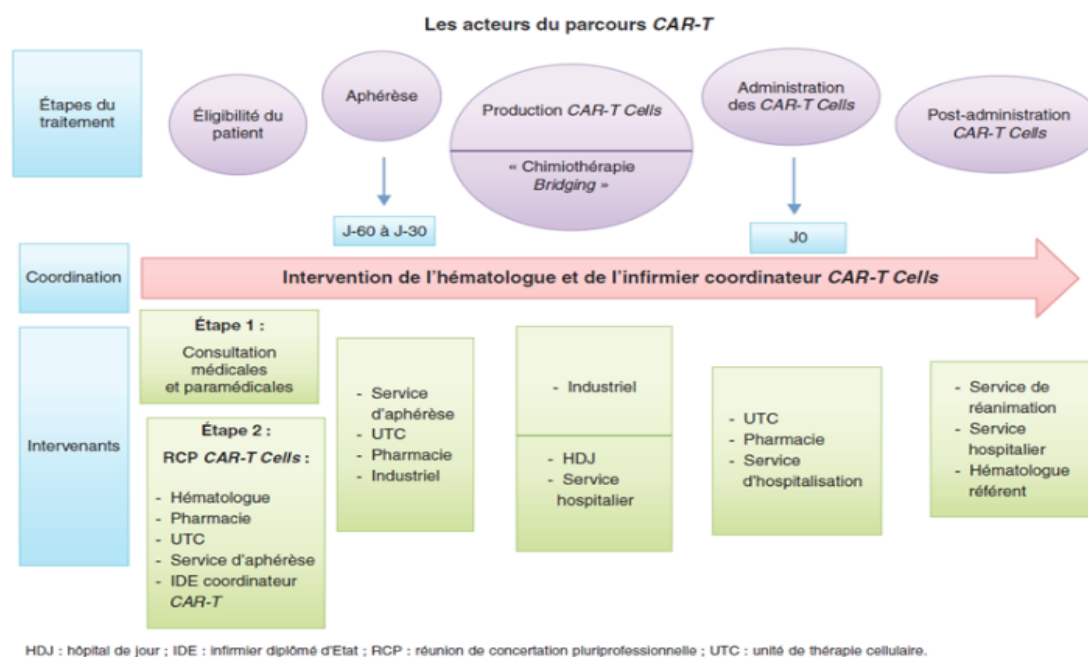


Figure 2 : Acteurs et infrastructures du parcours des patients CAR-T (Institut National du Cancer, INCa).

Les deux CAR-T cells indiqués dans le MM sont l'idecabtagene vicleucel (ide-cel) ayant obtenu une autorisation d'accès précoce (AAP) le 2 décembre 2021 et le ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) ayant obtenu une AAP le 27 juin 2022.

Les lymphocytes T modifiés ciblent BCMA exprimé à la surface des lymphocytes B normaux et malins. L'anticorps CAR comprend :

- un fragment variable à chaîne unique scFv ciblant le BCMA pour la spécificité antigénique ;
- un domaine transmembranaire ;
- un domaine d'activation des lymphocytes T CD3-zêta ;
- un domaine de costimulation 4-1BB.

L'activation des CAR-T cells conduit « à la prolifération des lymphocytes T CAR-positifs, à la sécrétion de cytokines et à la mort par cytolysse des cellules exprimant BCMA » (26).

c) Recherche clinique et innovation

En plus des traitements autorisés grâce à une AAC, AAP ou à une autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'ANSM, de nombreux essais cliniques sont en cours pour les patients en impasse thérapeutique, de par leur profil réfractaire ou leur mauvaise tolérance des traitements.

Les prochaines innovations thérapeutiques attendues dans le MM concerneront probablement la mise sur le marché de nouveaux Ac conjugués (*antibody-drug conjugate*, ADC) après la commercialisation du belantamab-mafodotin (4^{ème} ligne du MMRR, avec SMR important mais une ASMR V) (27) et celle des Ac bispécifiques avec par exemple le teclistamab et le talquetamab. Ces deux derniers Ac, dont le premier a récemment reçu une AAP, sont toujours en cours d'évaluation en recherche clinique.

Les Ac bispécifiques permettent de s'affranchir des contraintes logistiques par rapport aux CAR T cells (27). En effet, la reconstitution éventuelle et la préparation de ces derniers peuvent être réalisées sur site à la pharmacie à usage intérieur (PUI).

Concernant les CAR-T cells, l'ide-cel est toujours en investigation clinique notamment dans les essais KarMMA-3 (28) et 4 (29). Quant au cilta-cel, également en investigation, il va prochainement être proposé, dans le cadre de l'essai clinique randomisé de phase III CARTITUDE-6, aux patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué (MMND). Les patients seront traités soit par daratumumab, bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone (DVRd) puis cilta-cel puis maintenance par lénalidomide soit pris en charge par une prise en charge « standard » par DVRd puis ACSH puis deux cycles de DVRd et maintenance par lénalidomide (30).

La prise en charge des patients atteints du MM relève d'une collaboration pluridisciplinaire et a pour objectif une rémission de la maladie et, dans la mesure du possible, un contrôle des effets indésirables liés au traitement.

d) Prise en charge spécifique du MM

i. Traitement du MMND

La prise en charge est principalement déterminée par la capacité du patient à pouvoir bénéficier, ou non, d'une ACSH et le conditionnement par melphalan haute dose qui la précède. Un patient considéré comme « fit » est, aujourd'hui, âgé de moins de 70 ans et en bon état général. Le clinicien réalise un bilan complet pré-greffe incluant généralement un examen physique, un électrocardiogramme, un examen d'imagerie cardiaque et un dépistage des facteurs biologiques de risques cardio-vasculaires. Ce bilan complet permet, entre autres, d'adapter la dose de melphalan, connu pour être un agent arythmogène (31).

- Patient « fit » éligible à une ACSH

Le schéma thérapeutique débute par une phase d'induction puis de mobilisation et de recueil des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Il se poursuit par la greffe conditionnée par le melphalan et s'achève par une phase d'entretien (figure 3).

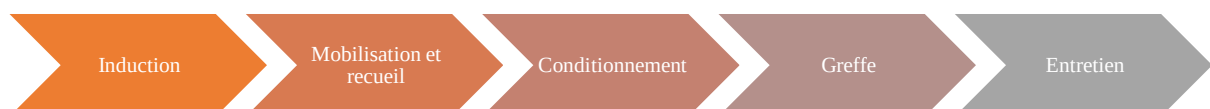


Figure 3 : Schéma thérapeutique de l'ACSH dans le MM

La phase d'induction a pour objectif de diminuer la masse tumorale et d'obtenir une maladie résiduelle négative. Cette phase repose sur une première ligne (L1) avec une « quadruplette » daratumumab, bortézomib, thalidomide, dexaméthasone (DVTd). La principale alternative consiste en une tripléte bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone (VRD) (17), bien que le lénalidomide n'ait pas l'AMM à l'heure actuelle dans cette indication.

Le patient poursuit par la phase de conditionnement consistant en une administration de melphalan à haute dose (200 mg/m²) suivi par l'ACSH.

La phase intermédiaire de consolidation ne fait pas consensus aujourd'hui bien que deux cycles de VRd puissent être envisagés chez les patients ayant reçu une induction par bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (VCD). Par ailleurs, un essai clinique est mené afin de déterminer l'intérêt d'une deuxième ACSH (32).

Enfin un traitement d'entretien est débuté par lénalidomide dont l'efficacité en terme de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) après une ACSH a été démontrée dans deux grands essais cliniques randomisés versus (vs) placebo (33,34), résultats confirmés par une méta-analyse (34).

- **Patient « unfit » inéligible à une ACSH**

Approuvé par l'EMA depuis avril 2019, la tripléte VRd est désormais un des traitements standards après qu'elle ait démontré sa supériorité par rapport à la doublette lénalidomide et dexaméthasone (Rd) en terme de SSP et de SG (35). Le daratumumab a également permis de faire progresser la prise en charge de ces patients non éligibles à l'ACSH à travers les résultats de deux grands essais. L'essai de phase III MAIA, comparant deux bras traités par DRd ou Rd, a démontré une augmentation de la SSP à 30 mois de près de 15 points (70,6 % dans le bras DRd vs 55,6 % dans le bras Rd) (36). L'essai ALCYONE a, pour sa part, démontré la supériorité de l'association DVMP par rapport à l'association VMP en terme de SSP (36,4 vs 19,3 mois) et une SG à 42 mois de 75 % vs 62 % respectivement pour les bras DVMP et VMP (37). En cas de contre-indication (CI), comme une hypersensibilité par exemple, au daratumumab, les doublettes sans celui-ci restent possibles.

ii. Traitement du MMRR

La prise en charge des patients atteints d'un MMRR est complexe et consiste en différentes combinaisons de traitement selon la ligne de traitement (L2, L3...), les combinaisons déjà reçues et la sensibilité aux molécules (17).

- Patients ayant reçu une première ligne de traitement (figure 4) :

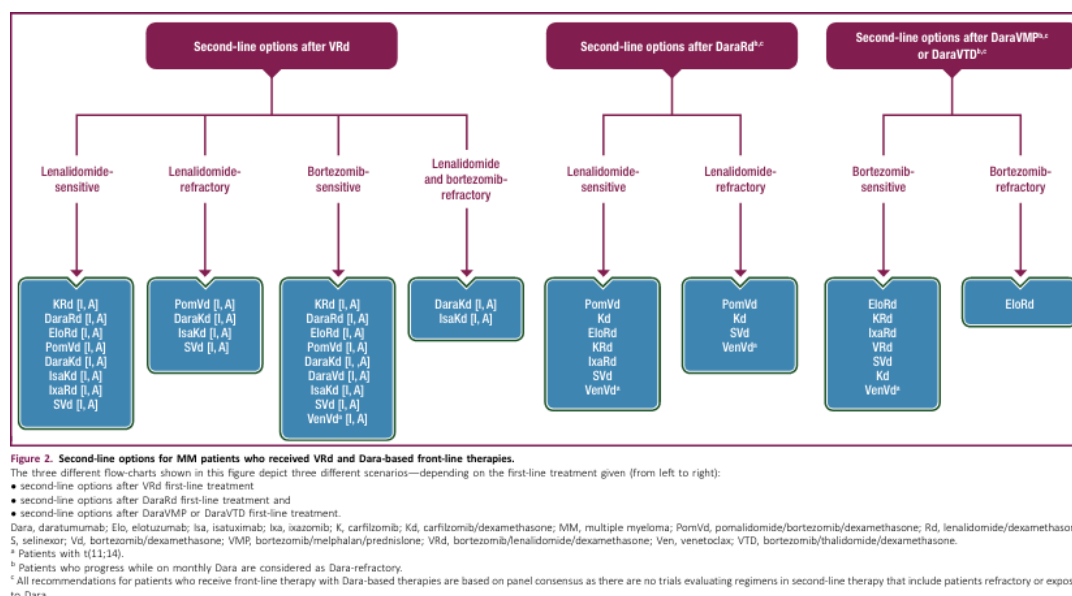


Figure 4 : Prise en charge des patients atteints de MMRR après une 1^{ère} ligne de traitement d'après M. A. Dimopoulos et al. (17)

- Patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement (figure 5) :

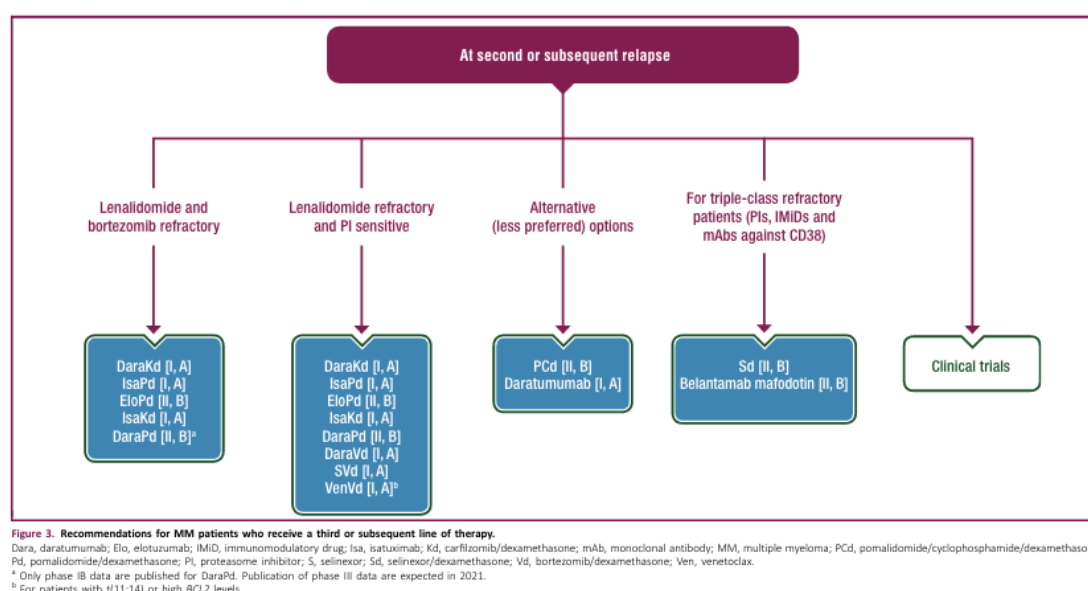


Figure 5 : Prise en charge des patients atteints de MMRR après au moins deux lignes de traitement d'après M. A. Dimopoulos et al. (17)

Enfin, depuis le 2 décembre 2021, une AAP (38) a été accordée à ide-cel pour « le traitement des patients adultes atteints d'un MMRR ayant reçu au moins 3 traitements antérieurs, incluant un IMiD, un IP et un Ac anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ». Cette AAP a été accordée grâce aux résultats de l'étude de phase II non comparative KarMMA-2 (39). Le cilta-cel a également obtenu une AAP le 23 juin 2022 dans le traitement des patients adultes atteints d'un MMRR et « ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un IP et un Ac anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement » (40). L'AAP a été octroyée suite aux résultats de l'étude de phase Ib/II CARTITUDE-1 (41).

e) Traitement symptomatique

La prise en charge symptomatique consiste à traiter les manifestations cliniques de la pathologie ainsi que les éventuels effets indésirables liés au traitement afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

i. Troubles osseux

Les lésions osseuses se traduisent par d'importantes douleurs localisées notamment au niveau du rachis lombaire et favorisent le risque de fracture. Ces douleurs sont d'abord traitées par des antalgiques classiques. Si celles-ci ne cèdent pas et afin de résorber les lésions et l'hypercalcémie résultant de l'ostéolyse médiée par les ostéoclastes, les biphosphonates (BP) sont indiqués (42). Ceux-ci induisent la stimulation des ostéoblastes et l'apoptose des ostéoclastes. La balance est donc en faveur de l'ostéogénèse (43). De plus, les BP favorisent la diminution de la calcémie. Les BP peuvent être administrés par voie orale ou par voie IV. Néanmoins, la fonction rénale est à surveiller au cours de ce traitement, les BP étant contre-indiqués chez les patients présentant une clairance rénale inférieure à 15 mL/min (43) et une adaptation posologique s'applique dès lors qu'elle est inférieure à 60 mL/min. De plus, un bilan dentaire doit être réalisé préalablement à l'initiation du traitement afin de prévenir le risque d'ostéonécrose de la mâchoire due aux BP. Le dénosumab, un Ac monoclonal IgG2 humain anti-RANKL est également indiqué si les douleurs osseuses ne cèdent pas sous BP (42). Au-delà du traitement médicamenteux et en cas de douleurs osseuses sévères et réfractaires, la chirurgie locale par stabilisation osseuse (ostéoplasties, chirurgie, tuteurs externes) ou de réduction tumorale (radiothérapie, thermoablation par radiofréquence ou coblation) peuvent être indiquées après discussion en RCP (44).

ii. Altération de la fonction rénale

Entre 20 et 40 % des patients atteints de MM présentent une insuffisance rénale. On retrouve parmi ces atteintes rénales :

- la néphropathie à cylindres myélomateux : la plus fréquente des complications rénales du MM, elle est liée à la précipitation intratubulaire de chaînes légères d'Ig. Le traitement préventif consiste en des mesures visant à limiter la précipitation des chaînes légères dans les urines en évitant les facteurs favorisants tels que : l'hypercalcémie, la déshydratation, les infections, les médicaments néphrotiques, les produits de contraste iodés... Le traitement peut également aller jusqu'à l'hémodialyse en urgence selon l'atteinte rénale ;
- le syndrome de Fanconi : rarement diagnostiqué dans le cadre d'un MM, il est dû à un dysfonctionnement des transports tubulaires proximaux qui doit faire rechercher une prolifération plasmocytaire associée. Le traitement repose sur une supplémentation en phosphore et en vitamine D, une correction de l'acidose métabolique et surtout sur le traitement anticancéreux ciblant le clone plasmocytaire ;
- l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle : souvent due à l'hypercalcémie entraînant un syndrome polyuro-polydipsique sévère susceptible de se compliquer d'une hypovolémie. La correction de la déshydratation extracellulaire et l'hypercalcémie entraîne un rétablissement de la fonction rénale ;
- l'amylose AL : elle concerne moins de 20 % des cas de MM et se caractérise par un dépôt extracellulaire de chaînes légères monoclonales et d'autres protéines. Cette complication peut toucher tous les organes. La sévérité et le nombre d'atteintes viscérales conditionneront le pronostic. La prise en charge repose sur le traitement anticancéreux ciblant le clone plasmocytaire en prenant en compte la toxicité des médicaments et les atteintes des organes préexistantes.

iii. Anémie

C'est une complication classique du MM qui touche quasiment 100 % des patients. Elle est la plupart du temps secondaire à la prolifération de clones plasmocytaires dans la MO inhibant l'érythropoïèse. La prise en charge repose sur la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR). Devant le risque de progression du MM, il est déconseillé d'avoir recours aux stimulants de l'érythropoïèse chez les patients avec un bon pronostic (45) (42). De plus, ces médicaments sont à risque thromboembolique. Si l'anémie est due à un des traitements contre le MM, il est donc conseillé d'en diminuer la posologie (42).

iv. Neuropathies périphériques

Les neuropathies secondaires au MM en lui-même sont mal décrites et le mécanisme physiopathologique est inconnu. Cependant, les neuropathies secondaires aux traitements contre le MM, en particulier le bortézomib, sont bien documentées. Environ 60 % des patients recevant du bortézomib deux fois par semaine sont atteints de neuropathies périphériques. Les symptômes régressent généralement trois mois après l'arrêt du traitement mais peuvent perdurer de manière indéfinie dans certains cas. Il semblerait que la voie sous-cutanée (SC) permette de diminuer les risques de neuropathies par rapport à la voie IV. Des réductions de doses peuvent être envisagées selon le grade des neuropathies. Le carfilzomib, commercialisé après le bortézomib, semble moins à même de provoquer des neuropathies périphériques (46). Enfin, des médicaments contre les douleurs neuropathiques comme la duloxétine, l'amitriptyline ou la gabapentine peuvent également être prescrites (42).

v. Risque infectieux

Le risque infectieux est secondaire à l'utilisation de corticoïdes, quasiment incontournables dans la prise en charge du MM, et à une neutropénie secondaire au traitement. Les vaccinations contre *Influenza virus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* sont à privilégier et une administration de facteurs de croissance tel que le granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) peut être recommandée dans le cadre d'une neutropénie sévère. De plus, une prophylaxie antivirale (aciclovir ou valaciclovir) est nécessaire chez les patients recevant du bortézomib à cause du risque de réactivation du virus varicelle-zona. Enfin, les patients étant particulièrement à risques dans les trois premiers mois après le diagnostic, une prophylaxie par sulfaméthoxazole/triméthoprim, en prévention de la pneumocystose, ou par lévofloxacine peut être débutée pendant l'induction (42). Cette dernière a démontré son intérêt dans la réduction des épisodes fébriles et de la mortalité sur les 12 premières semaines de traitement (47).

vi. Risque thromboembolique

Les patients atteints de MM sont plus à risque de développer une pathologie thromboembolique du fait de la gammopathie monoclonale elle-même, mais aussi à cause des IMiDs, en particulier le lénalidomide. Une évaluation de ce risque doit être réalisée avant l'initiation du traitement par un IMiD. Selon ce risque, des mesures s'imposeront : des recommandations de règles hygiéno-diététiques, à la prescription d'un traitement anticoagulant (42) (48).

II. Prise en charge des patients atteints d'hémopathies au CHU de Nantes

A. Service d'hématologie

1. Généralités

Le service d'hématologie adulte du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Nantes est spécialisé dans le diagnostic et la prise en charge des hémopathies malignes. Il constitue le plus grand centre de recours de la région Pays de la Loire pour la prise en charge des LA, du MM et des lymphomes.

C'est également un centre labellisé « Centre labellisé INCa de phase précoce (CLIP²) » par l'INCa. Les 16 CLIP² français conçoivent et mènent des essais de phases précoces (phase I et II) en onco-hématologie dans le respect de la protection des patients et des exigences réglementaires internationales en vigueur (49).

Dans le service d'hématologie du CHU de Nantes en 2021, parmi les inclusions dans les essais concernant les phases I à III :

- 37 % étaient dans une phase I ou I/II ;
- 33 % étaient dans une phase II ;
- 30 % étaient dans dans une phase III.

Le service dispose également d'une expertise en matière d'autogreffe et d'allogreffe de tous les types de CSH. Il s'est vu décerné en 2008 le label « *Joint accreditation comittee ISCT and EBMT* » (JACIE), inscrivant ainsi le service d'hématologie dans la démarche qualité promue par les deux sociétés savantes (50).

Le service d'hématologie du CHU de Nantes se compose de quatre unités :

- l'unité d'hématologie conventionnelle : 22 lits, dans laquelle sont admis les patients atteints d'hémopathies malignes nécessitant un diagnostic d'annonce ou une prise en charge médicale initiale en hospitalisation. S'y déroulent également les injections de CAR-T cells dans la prise en charge du MM et des lymphomes, les autogreffes de CSH, etc. ;
- l'unité d'hématologie stérile : 18 lits, c'est un secteur protégé dans lequel sont réalisés, entre autres, les allogreffes de CSH ;
- l'unité de recherche clinique (URC) : six lits, dans laquelle sont hospitalisés les patients afin d'assurer leur prise en charge et un suivi dans le cadre d'un essai clinique ;
- **l'hôpital de jour (HDJ) d'hématologie** : 25 lits, permettant par exemple les injections en ambulatoire de cures de traitements anticancéreux, d'Ig, les transfusions de CGR.

2. Hôpital de jour d'hématologie

L'HDJ d'hématologie est composé de deux secteurs selon le type d'hémopathie myéloïde ou lymphoïde du patient. Parmi les lits, trois sont réservés à la recherche clinique, deux « méridiennes » sont réservées au circuit court pour les gestes rapides (< 15 minutes) ou les bilans. Enfin, 20 lits sont mobilisés pour le circuit long. Selon le protocole, le jour de cure, le motif d'hospitalisation, la consultation ou non d'un médecin ; la durée d'hospitalisation du patient est variable.

L'activité du service (figure 6, en nombre d'hospitalisations) est en progression constante depuis 5 ans avec 14 039 hospitalisations en HDJ en 2021.

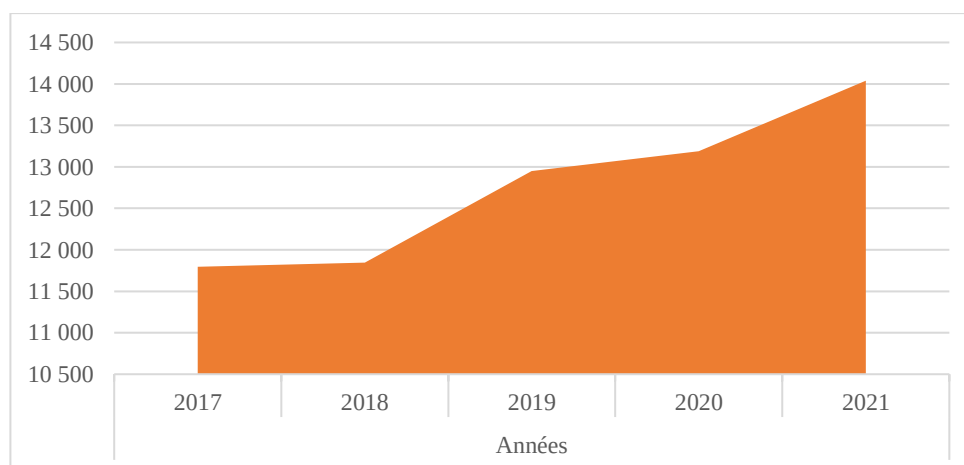


Figure 6 : Nombre d'hospitalisations en HDJ d'hématologie au CHU de Nantes

Avec une année 2020 particulière dans le contexte de la pandémie de COVID-19, l'augmentation des hospitalisations en HDJ entre 2019 et 2021 est de 8,4 %.

B. La préparation des anticancéreux injectables au CHU de Nantes

1. La Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)

La PUI du CHU de Nantes, répartie sur trois sites, est sous la responsabilité d'un pharmacien gérant unique. Le rôle de la PUI est défini dans l'article L.5126-5 du Code de la Santé Publique (CSP) (51). Elle est notamment chargée de :

- « la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments [...] ;
- de mener ou de participer à toute action d'information sur ces médicaments, matériels, produits ou objets, ainsi qu'à toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, de contribuer à leur évaluation [...] ;
- de mener ou de participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique. » (CSP).

La PUI est composée de sept secteurs dont le secteur pharmacotechnie.

2. Le secteur pharmacotechnie

a) Généralités

La pharmacotechnie est une discipline pharmaceutique qui s'intéresse aux techniques de conception d'un médicament qui suivent l'extraction ou la synthèse d'un principe actif (PA) et qui vont jusqu'à la forme finale la plus facilement administrable au patient.

L'exercice de la pharmacotechnie relève des autorisations complémentaires d'une PUI délivrées par l'Agence Régionale de Santé.

L'activité de la pharmacotechnie s'inscrit dans un cadre réglementaire régit, entre autres, par les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), la pharmacopée le CSP, les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Les principales missions de la pharmacotechnie sont :

- la réalisation de préparations de médicaments stériles ;
 - injectables toxiques,
 - injectables non toxiques,
 - non injectables et non toxiques,
- la réalisation de préparations de médicaments non stériles ;
 - toxiques,
 - non toxiques,
- la gestion, la détention, la préparation de médicaments stériles ou non dans le cadre de protocole de recherche clinique ;
- le contrôle des préparations réalisées ;
- le contrôle de l'environnement et des équipements.

Les préparations réalisées au sein du secteur pharmacotechnie du CHU de Nantes sont conformes aux BPP (52) en termes d'approvisionnement, de préparation de contrôle, de stockage, de délivrance, de gestion des anomalies, retours, réclamations, rappels de lots et le cas échéant en terme de sous-traitance de ces étapes.

Afin de garantir une sécurité optimale tant pour les patients que pour le personnel impliqué dans le circuit du médicament, le secteur pharmacotechnie s'est inscrit dans une démarche d'amélioration continue de la qualité, par une demande de labellisation ISO 9001 obtenue il y a plus de 15 ans.

b) Locaux et équipements

Le secteur pharmacotechnie (figure 7) se trouve en zone à atmosphère contrôlée (ZAC) au rez-de-jardin du plateau technique médico-chirurgical (PTMC) sur le site de l'Hôtel-Dieu avec un accès contrôlé. La ZAC est constituée de locaux et d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulières sont maîtrisées.

Afin de garantir les qualités environnementales, le renouvellement de l'air est effectué en permanence avec un air filtré grâce à des filtres d'efficacité en accord avec la qualité de l'air requis pour une classe de ZAC donnée (BPP). Ce niveau de qualité d'air est maintenu grâce à la génération d'un gradient de pression, les salles de préparation sont en surpression par rapport aux salles adjacentes dans lesquelles la pression est inférieure de 10 à 15 Pa. Un sas intermédiaire permet également de maintenir et préserver ce gradient.

Les différentes ZAC et les équipements font l'objet, conformément aux BPP, d'une qualification (installation, opérationnelle et de performance) avant utilisation et d'une maintenance régulière.

Le secteur respecte un processus de marche en avant concernant le personnel, le matériel, l'équipement et les processus de préparation (matières premières, préparation, contrôle, libération des produits) afin de diminuer les risques inhérents aux flux de sens opposé.

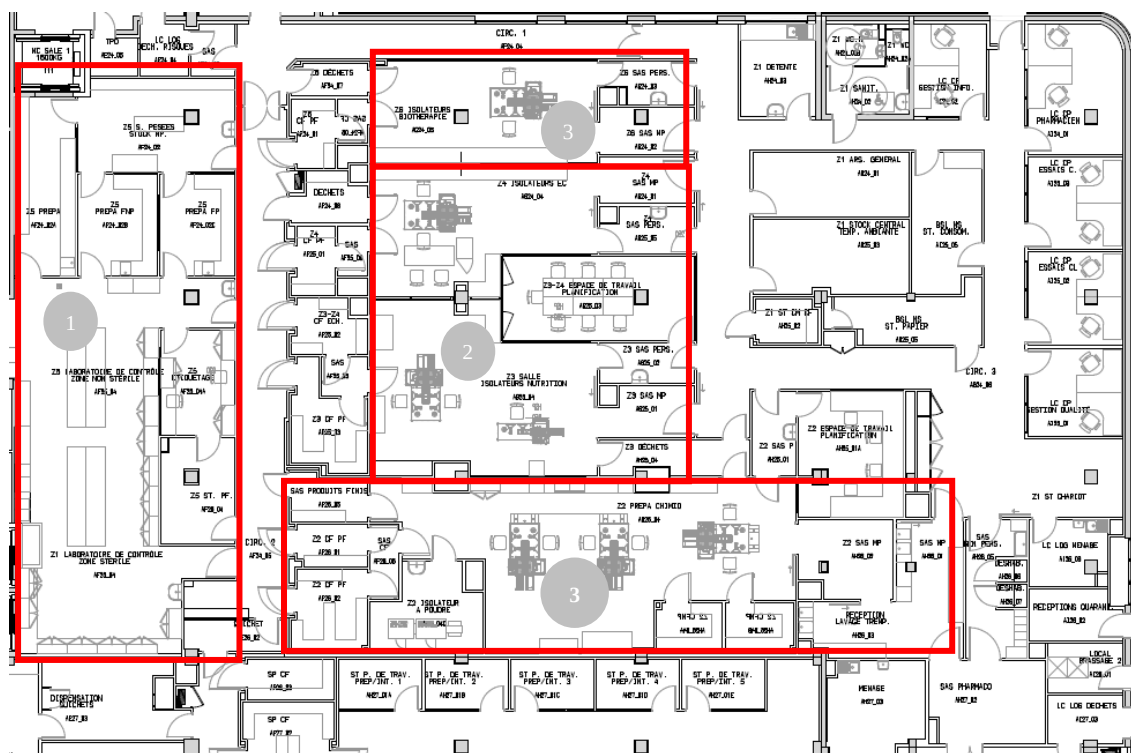


Figure 7 : Plan du secteur pharmacotechnie, PUI, CHU de Nantes

- 1 : Laboratoire de contrôle ;
- 2 : Préparatoire (préparations hors anticancéreux) ;
- 3 : Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO).

Une zone de stockage centrale et un arsenal général ainsi qu'une zone tertiaire sont communs à l'ensemble de la pharmacotechnie.

c) Personnel

Le secteur pharmacotechnie se compose d'un pharmacien responsable praticien hospitalier, trois pharmaciens PH, deux assistants des hôpitaux, 17 préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH), quatre internes en pharmacie, trois externes en pharmacie, un cadre de santé et un gestionnaire de stock. Dans la démarche d'amélioration continue de la qualité, l'ensemble du personnel participe à des formations et à des évaluations régulières.

3. L'UPCO

a) Centralisation de la production des anticancéreux : historique et réglementaire (tableau 3)

Tableau 3 : Historique des grandes évolutions réglementaires et législatives relatives à la préparation des anticancéreux.

Année	Texte	Contenu
1986	Circulaire n°666	Relative à « la mise en application des pratiques de bonnes dispensation des médicaments en milieu hospitalier ».
1987	Circulaire n°678	Relative à « la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier ». Elle préconise de disposer de locaux dédiés et spécifiques à la manipulation des anticancéreux avec le matériel et l'équipement adéquats.
1990	Directive européenne (DE) 90/394/CE	Protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérogènes au travail.
1992	Décret n°92/1261	Transposition de la DE 90/394/CE dans le droit français.
1998	Circulaire DGS/DH/1FS n°98-213	Premières notions d'une fabrication centralisée des anticancéreux avec une pharmacie assurant la fourniture et la préparation de anticancéreux.
1999	DE 1999/38/CE	Modification de la DE 90/394/CE ajoutant la notion de risque mutagène.
2001	Arrêté du 22 juin 2001	Relatif aux BPPH, recommandation de mettre à disposition des locaux spécifiques réservés à la préparation des médicaments stériles et des médicaments à risques dont les anticancéreux.
2005	Décret n°2005-1023	Relatif au bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article 162-22-7 du code de la sécurité sociale, mentionne l'engagement que les établissements concernés doivent prendre vis à vis de la centralisation, de la préparation et de la reconstitution des traitements anticancéreux.
2007	Décision du 5 novembre	Relative aux BPP s'appliquant à l'ensemble des préparations notamment magistrales, hospitalières et celles rendues nécessaires par les recherches biomédicales.
2011	Arrêté du 6 avril 2011	Relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé et stipulant l'exigence de mise en place d'un système de management de la qualité.
2021	Rapport de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES) de mars 2021	Préconisation de reconnaître le caractère cancérogène de 18 PA de médicaments anticancéreux et de les inclure à la liste de l'arrêté français fixant la liste des substances, mélanges ou procédés cancérogènes au sens du code du travail.

b) Locaux et équipements

Située au sein du secteur pharmacotechnie, l'UPCO produit des médicaments stériles injectables ou non à base de substances cytotoxiques sous formes pulvérulentes et non pulvérulentes.

Parmi les différents équipements disponibles pour la préparation de médicaments anticancéreux injectables l'établissement, en concertation avec les pharmaciens, a fait le choix d'équiper l'unité de quatre isolateurs stériles (figure 8) et d'un isolateur non stérile pour les formes orales.



Figure 8 : Un isolateur dédié à la préparation de médicaments injectables stériles à l'UPCO.

Conformément aux BPP, les isolateurs dans la salle de reconstitution des anticancéreux, classée ISO 7, sont classés ISO 5 et en surpression. L'isolateur à poudre, en dépression, est classé, comme la salle dans laquelle il se trouve, ISO 7.

Selon les BPP, la préparation des anticancéreux injectables stériles à l'UPCO est, compte tenu de la réalisation de l'intégralité de la dilution, et éventuellement de la reconstitution, en système clos, à risque de contamination microbiologique faible

Le cadre légal et les recommandations évoluant au fil des années ont permis de prendre en compte les risques inhérents à la préparation des anticancéreux injectables stériles ou non et de présenter les mesures adéquates à prendre afin de réduire au maximum les risques chimiques et microbiologiques. La prévention du troisième risque représenté par l'iatrogénie médicamenteuse, liée à la prescription des médicaments de chimiothérapie, est assurée par un circuit du médicament optimal et un système d'assurance qualité solide en perpétuelle évolution.

**c) Circuit du médicament : de la prescription à
l'administration dans le service de soins**

Le circuit du médicament est défini par six grandes étapes (figure 9) et s'appuie sur l'informatisation grâce au logiciel Chimio® :

- **la prescription** : c'est un acte médical réalisé par des professionnels habilités après examen clinique du patient. La prescription est informatisée et fait suite, en onco-hématologie, à une RCP ;
- **l'analyse pharmaceutique** : elle a lieu à l'UPCO dans un bureau dédié et est réalisée par des pharmaciens ou des internes en pharmacie habilités. L'analyse comporte la vérification de notions importantes comme les mentions réglementaires, les paramètres cliniques et biologiques du patient, les caractéristiques pharmacologiques des médicaments et la pertinence de la prescription au vue des dernières recommandations des sociétés savantes et celles relevant du bon usage des produits. Le personnel pharmaceutique peut être amené à demander la justification de certaines prescriptions au prescripteur. Ce dernier, s'il l'estime nécessaire, peut générer une nouvelle prescription.
- **la préparation** : elle est réalisée pour un patient donné (préparation magistrale) ou à l'avance par campagne dans le cadre de formule standardisée, en conformité avec les BPP ;
- **le contrôle** : il est effectué au cours de la production (double contrôle de cueillette, double contrôle de préparation, contrôle avant dispensation). Cette étape repose sur la conformité de l'environnement de travail ainsi que sur la qualification et la maintenance des équipements ;
- **libération pharmaceutique** : elle représente la décision claire d'acceptation de la préparation terminée par le pharmacien responsable de secteur ou un pharmacien auquel il a donné délégation ;
- **la dispensation** : les préparations sont essentiellement destinées aux patients hospitalisés, soit dans le cadre d'une hospitalisation complète ou de semaine, soit dans le cadre d'une prise en charge en hôpital de jour (HDJ). Les conditions de température et les durées de stabilité sont prises en compte afin de proposer des moyens et des équipements de transport adaptés, que le transport soit réalisé en interne au CHU ou vers un établissement extérieur ;

- **l'administration** : elle est réalisée en plusieurs étapes par les IDE en accord avec la prescription et le plan de soins. L'IDE débute par la vérification de la concordance entre l'identité du patient et l'identité inscrite sur la préparation puis réalise l'administration du ou des anticancéreux pour finir par assurer la surveillance du patient.

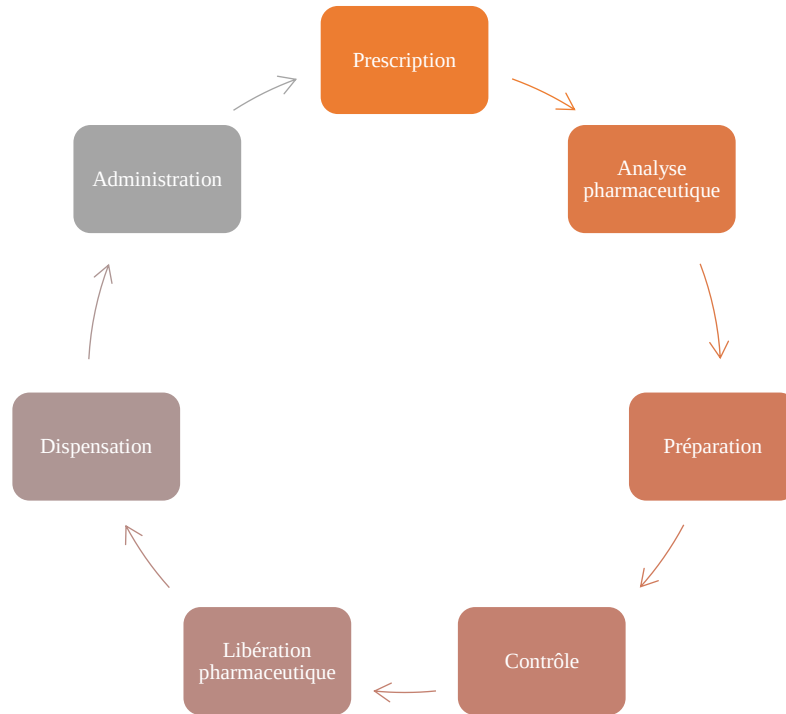


Figure 9 : Circuit des médicaments stériles à l'UPCO.

d) Processus du système de management de la qualité (SMQ)
(figure 10)

Afin d'assurer ses prestations de manière performante et efficiente, l'UPCO s'appuie sur trois types de processus :

- les processus de pilotage (MGT et ASQ) répondant aux besoins de management, d'amélioration des performances de l'UPCO et d'atteinte des objectifs fixés ;
- les processus de réalisation (APH, PRO, DIS) liés directement à la production des anticancéreux par l'UPCO ;
- les processus support (APR, HYS, NF, RSH) contribuant à l'efficacité et au bon fonctionnement des processus de réalisation.

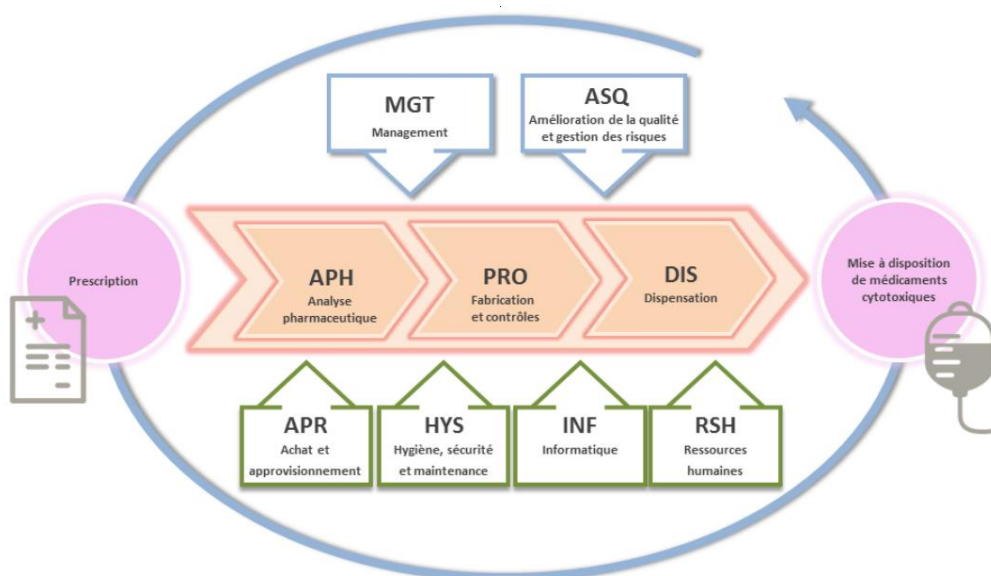


Figure 10 : Cartographie des processus à l'UPCO (extrait du Manuel Qualité UPCO).

e) Les missions de l'UPCO (figure 11)

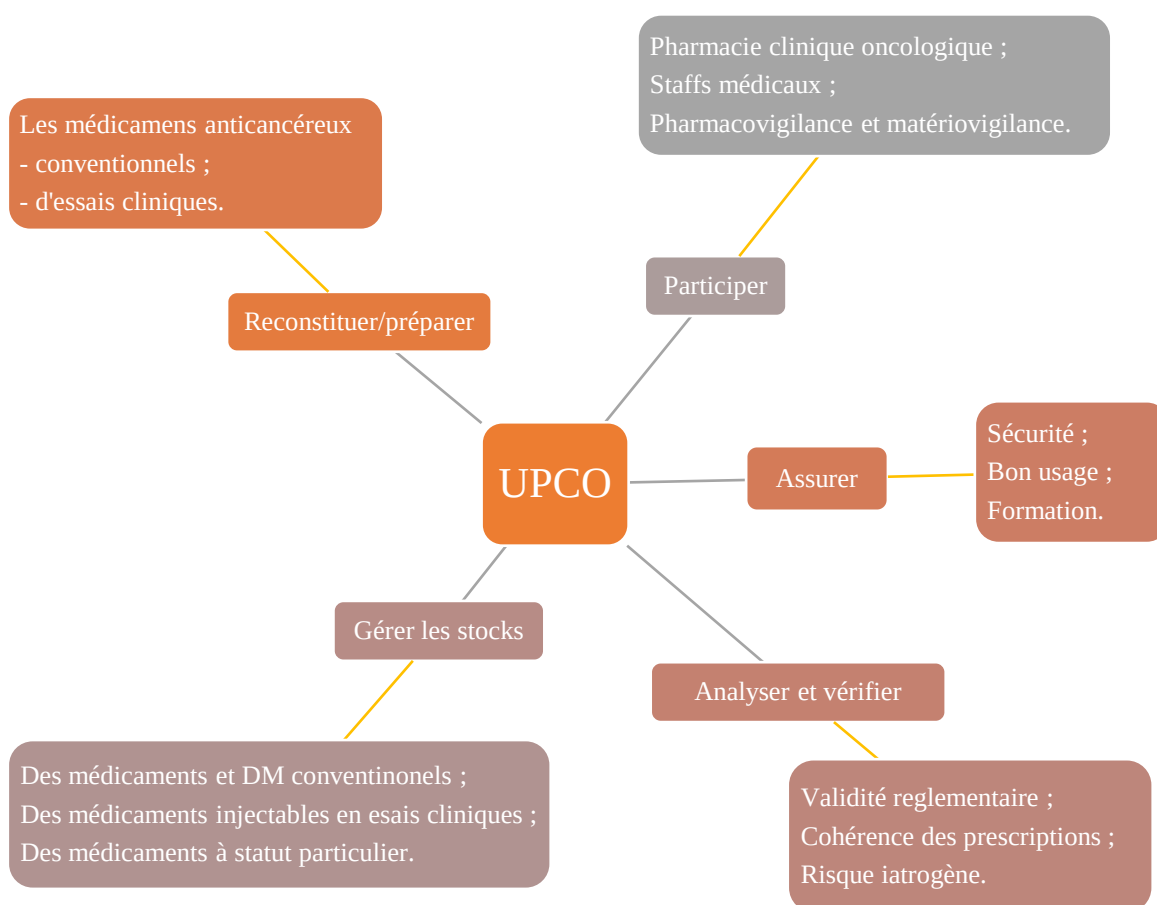


Figure 11 : Les missions de l'UPCO.

L'UPCO assure ses missions en période ouvrée de 8h à 18h du lundi au vendredi et de 9h à 13h le samedi matin. En dehors de ces horaires, une astreinte est organisée avec un interne de garde et un pharmacien d'astreinte mobilisés en cas d'urgence thérapeutique.

f) Activité

En 2021, l'UPCO a réalisé 44 500 préparations, soit une augmentation de 68 % en 10 ans (tableau 4 et figure 12).

Tableau 4 : Nombre de préparations par an à l'UPCO et évolution par rapport à l'année n-1.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de préparations	26334	26410	30688	32223	35450	39047	37740	40940	44320	43015	44500
Progression année N-1 (EN %)		0,3	16,2	5,0	10,0	10,1	-3,3	8,5	8,3	-2,9	3,0

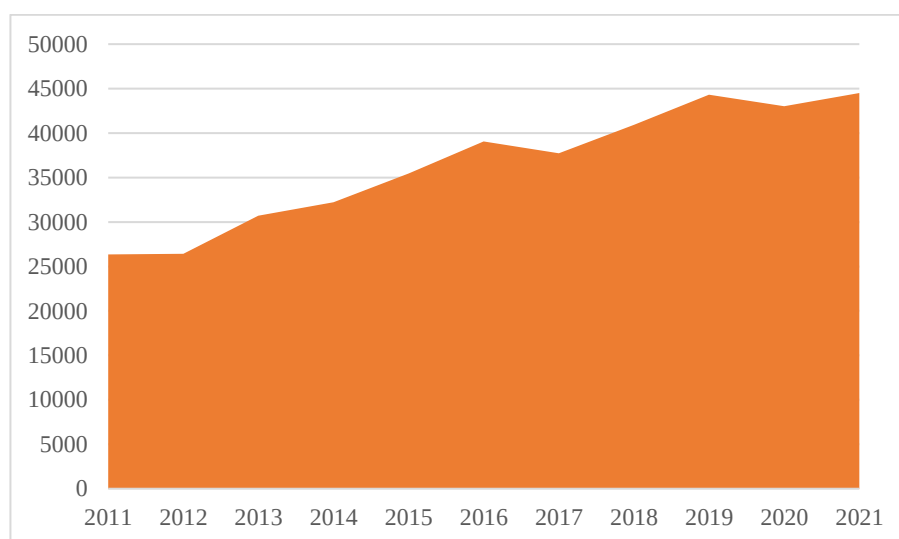


Figure 12 : Évolution du nombre de préparations réalisées par an à l'UPCO.

Sur les 44 500 préparations réalisées par l'UPCO en 2021, 22 % concernent des préparations réalisées dans le cadre d'essais cliniques (EC) (figure 13).

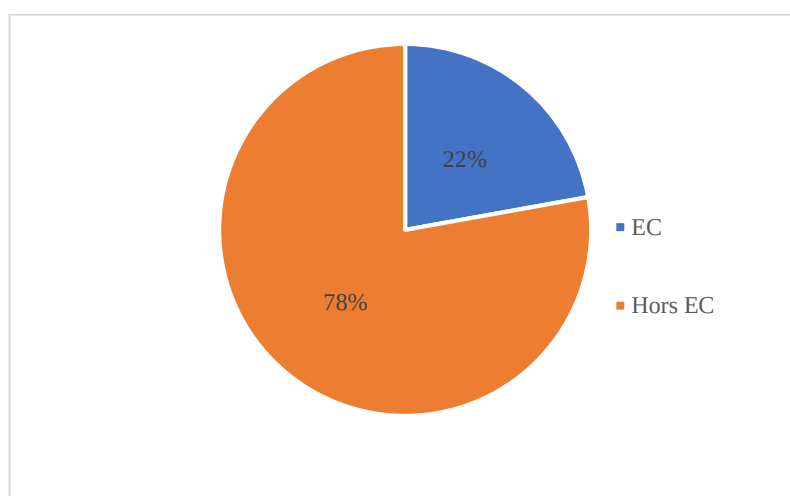


Figure 13 : Répartition des préparations réalisées à l'UPCO par type de traitement.

Parmi les services clients de l'UPCO, on retrouve principalement l'hématologie qui concentre quasiment 50 % des préparations délivrées ; l'oncologie médicale pour la prise en charge des cancers ORL, digestifs et urologiques ; puis la pédiatrie, la dermatologie, l'oncologie thoracique et l'unité de recherche clinique d'hématologie. Enfin, l'UPCO réalise également la préparation de certains traitements anticancéreux pour une structure d'hospitalisation à domicile (HAD) pour les patients adultes (figure 14).

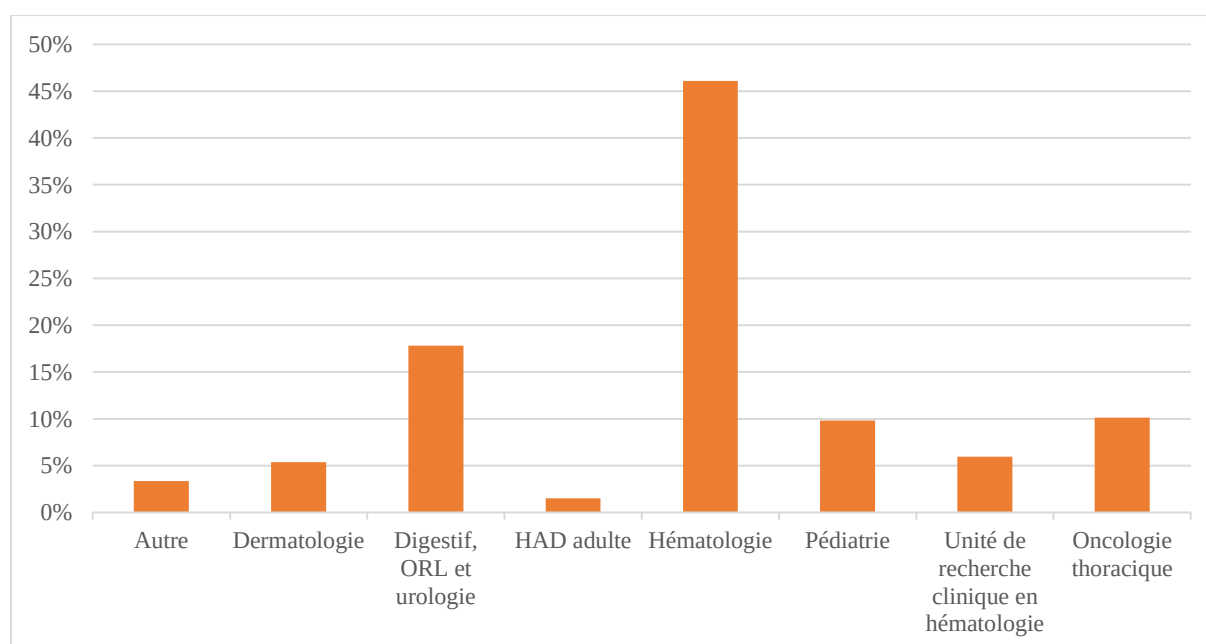


Figure 14 : Répartition des préparations réalisées par l'UPCO par service de soin.

III. Le daratumumab

A. Généralités sur la forme IV

Le daratumumab est un Ac monoclonal humain de type IgG1κ anti-CD38, marqueur exprimé en grande quantité à la surface des plasmocytes tumoraux. Sa forme intraveineuse (IV) a d'abord bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative de la part de l'ANSM en mars 2016 puis de cohorte en avril de la même année avec comme indication : « en monothérapie pour les patients atteints de MM en rechute ou réfractaire (MMRR) pour lesquels :

- les lignes de traitement antérieures incluaient au moins un IP et un IMiD dont le pomalidomide, sauf en cas de CI à ce dernier traitement ;
- la maladie a progressé lors du dernier traitement, en l'absence de toute alternative thérapeutique disponible appropriée » (53).

La forme IV du daratumumab a ensuite obtenu quatre AMM avec une inscription à la liste des collectivités (tableau 5).

Tableau 5 : AMM et indications du daratumumab IV

Date de l'AMM	Indication	Essai(s) clinique(s) justifiant l'AMM
20/05/2016	En monothérapie dans le MMRR, après un traitement par un IP et un IMiD et dont la maladie a progressé.	GEN501 (54), phase I/II SIRIUS (55), phase II
28/04/2017	En association DRd ou DVd dans le MMRR chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.	DVd : CASTOR (56), phase III DRd : POLLUX (57), phase III
19/11/2019	En association DRd dans le MMND chez les patients non éligibles à l'ACSH.	MAIA (36), phase III
20/01/2020	En association DVTd dans le MMND chez les patient éligibles à l'ACSH pour les phases d'induction et de consolidation.	CASSIOPEIA (58), phase III

La forme IV est administrée à la posologie de 16 mg/kg de masse corporelle et le schéma d'administration est décrit dans le tableau 6.

Tableau 6 : Détails des cures, des jours et des durées de perfusion du daratumumab IV, exemple du schéma DRd, selon POLLUX (57).

Cure	Jour (J) de perfusion	Durée de perfusion (en heures)	Conditionnement	Augmentation du débit	Débit maximal
C1	J1	6	Poche de NaCl 0.9 %, 1 L		
	J8	4			
	J15	3			
	J22				
C2	J1			50 mL/h toutes les heures	200 mL/h
	J8	3	Poche de NaCl 0,9 %, 500 mL		
	J15				
	J22				
C3 à C6	J1	3			
	J15				
≥ C7	J1	3			

Le débit initial de perfusion est de 50 mL/h pour l'administration à C1J1 et C1J8 et peut être augmenté à 100 mL/h à partir du C1J15 en l'absence de réactions liées à la perfusion.

B. Forme sous-cutanée

Comme le trastuzumab ou le rituximab, la forme galénique du daratumumab a évolué par le développement d'une voie d'administration SC. Cette nouvelle forme de daratumumab se présente en flacon de 1 800 mg par 15 mL.

Elle a obtenu sa première AMM le 3 juin 2020, un agrément aux collectivités le 23 février 2021 (59) et est commercialisée depuis le 8 mars 2021 avec un tarif de responsabilité HT fixé à 4 368 € par flacon (60). Cette nouvelle forme pharmaceutique est également inscrite sur la liste en sus.

Ce changement a permis de raccourcir considérablement le temps d'injection, donc d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients mais aussi de pouvoir augmenter la capacité des HDJ à accueillir plus de patients.

1. Posologie

Le daratumumab SC est injecté à la dose fixe de 1 800 mg en trois à cinq minutes quel que soit le poids du patient avec toujours des cycles de 28 jours. Le gain de temps par rapport à la voie IV (tableau 5) est donc considérable. Par exemple, sur une C1, le temps de perfusion cumulé n'est que de 20 minutes maximum avec la voie SC contre 13 heures avec la voie IV.

2. Pharmacocinétique

Comme pour le rituximab avec l'étude SABRINA (61) ou le trastuzumab avec l'étude HANNAH (62), le profil pharmacocinétique du daratumumab SC a été exploré dans la première partie de l'étude PAVO (63) avec deux cohortes recevant 1 200 mg (n = 8 patients) en 60 minutes ou 1 800 mg (n = 45 patients) en 90 minutes. La forme SC à l'étude, dite Dara-MD (mix-and-deliver) nécessitait l'ajout d'un composant, la rHuPH20, une hyaluronidase permettant la dégradation de l'acide hyaluronique du tissu sous-cutané et favorisant l'absorption et la diffusion du daratumumab à travers celui-ci. Dans l'étude, les auteurs ont notamment comparé les concentrations résiduelles maximales suite aux 8 premières injections hebdomadaires (avant la C3J1) de daratumumab SC 1 200 ou 1 800 mg avec celles concernant le daratumumab IV issues des études GEN501 et SIRIUS (tableau 7)

Tableau 7: Concentration résiduelle moyenne en daratumumab à C3J1 selon les doses et les voies d'administration, selon Usmani et *al.* (63).

Etude	Dose et voie d'administration	Nombre de patients	Concentration résiduelle moyenne à C3J1 (µg/ml)	CV %
PAVO 1	1 200 mg, SC	5	543.90	44
PAVO 1	1 800 mg, SC	42	744.20	52
GEN501	16 mg/kg, IV	27	617.17	51
SIRIUS	16 mg/kg, IV	73	573.49	58

La concentration résiduelle moyenne plus élevée avec le dosage à 1 800 mg et le profil pharmacocinétique similaire des injections à 1 800 mg en SC et à 16 mg/kg en IV ont conduit les auteurs à privilégier le dosage à 1 800 mg pour la voie SC.

La deuxième partie de l'étude PAVO (64) a étudié la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance d'une forme prête à l'emploi de daratumumab SC 1 800 mg et de rHuPH20 (30 000 UI) administrée en trois à cinq minutes. Les auteurs ont constaté une concentration résiduelle moyenne à C3J1 similaire voire supérieure suite à l'administration du daratumumab SC 1 800 mg par rapport aux concentrations retrouvées dans les essais GEN501 et SIRIUS (tableau 7). De plus, ils ont constaté que la variabilité pharmacocinétique entre les patients des deux méthodes d'administration était comparable malgré la dose fixe de 1 800 mg pour la voie SC et la dose/kg pour la voie IV.

3. Efficacité et profil de tolérance

La première partie de l'étude PAVO (63) a également permis de démontrer l'efficacité et la tolérance du Dara-MD. Les effets indésirables ont été rapportés comparables à ceux de la voie IV (hématotoxicité, infections ORL, fatigue, etc.) avec une diminution des réactions au point d'injection pour la forme SC. Seulement 1.3 % des patients ont développé des Ac anti-daratumumab, en revanche 13.3 % ont développé des Ac anti-rHuPH20. Ces données sont proches de celles des autres Ac monoclonaux dont la forme IV a été remplacée par une forme SC nécessitant l'ajout d'une rHuPH20 (61,62).

Concernant l'efficacité du traitement, les résultats de la première partie de l'étude PAVO sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Données d'efficacité du daratumumab forme MD vs forme IV, selon Usmani et *al.* (63)

	Dara-MD 1200 mg (n = 8)	Dara-MD 1 800 mg (n= 45)		
TRG* (%)	25 (suivi de 5.2 mois)	42	RP** (%)	22
		(suivi de	TBRP*** (%)	20
		8.3 mois)	RC**** (%)	9
Délai médian pour les premières réponses (en mois)	3.4	1		

* TRG : taux de réponse global

** TRBP : très bonne réponse partielle

** RP : réponse partielle

**** RC : réponse complète

Dans la deuxième partie de l'étude PAVO (64) les auteurs ont constaté que le profil de tolérance du daratumumab SC prêt à l'emploi est similaire à celui de la voie IV. La survenue de réaction liée à la perfusion était seulement de 16 % et celle-ci survenaient majoritairement au C1J1. Aucune interruption de traitement n'a eu lieu à cause d'une réaction liée à la perfusion.

Les auteurs ont également observé, une réponse clinique durable avec les administrations de daratumumab SC. La durée médiane de réponse a été de 15.7 mois et le TRG a augmenté au fil de l'étude pour s'établir à 52 % à 14.2 mois. La médiane de SSP était, tous patients confondus, de 12 mois.

Cette étude a démontré que le daratumumab administré par voie SC permet un temps de perfusion plus rapide, une diminution des réactions liées à la perfusion et démontre que l'efficacité clinique est similaire à celle de la voie IV.

4. Mise sur le marché

Le daratumumab SC a obtenu l'AMM et l'inscription aux collectivités dans les mêmes indications que la voie IV notamment grâce à l'étude COLUMBA (65). Cette étude de phase III de non infériorité a comparé le daratumumab SC vs IV en terme de TRG et de concentration résiduelle maximale. Après un suivi médian de 7.5 mois, la non infériorité a été démontrée et aucune différence significative en terme de profil pharmacocinétique n'a été observée. Suite aux résultats de l'étude COLUMBA, le daratumumab SC obtient l'AMM le 3 juin 2020 :

- dans le MMRR en monothérapie, après traitement par un IP et un IMiD et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ;
- dans le MMRR chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, dans un schéma DRd ou avec le bortézomib et la dexaméthasone (DVd).

L'étude PLEIADES a permis de démontrer l'intérêt du daratumumab SC dans plusieurs combinaisons dans lesquelles la voie IV disposait déjà de l'AMM (66) :

- DRd : pour les patients atteints d'un MMRR, TRG 93.8 vs 92.9 %, TBRP 78.5 vs 75.8 % et RC 38.5 vs 43.1 % respectivement pour la voie SC et la voie IV, données issues de l'étude POLLUX (57) ;
- DVMP : pour les patients atteints d'un MMND inéligibles à l'ACSH, TRG de 89.6 % avec la voie SC vs 90.9 % avec la voie IV dans l'étude ALCYONE (37).

Enfin, suite aux résultats de l'étude APOLLO (67), le daratumumab SC a obtenu une nouvelle AMM en le 23 juin 2021 sans obtenir l'agrément aux collectivités dans le MM en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (DPd) chez l'adulte ayant reçu un traitement antérieur incluant un IP et du lénalidomide et étant réfractaire au lénalidomide ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP et ayant progressé pendant ou après le dernier traitement. Malgré des résultats encourageants en terme de SSP (12.4 mois dans le groupe DPd vs 6.9 mois dans le groupe Pd), la HAS a estimé dans son avis du 20 octobre 2021 (63) que la triplette DPd n'apporte pas d'ASMR (V) dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints d'un MMRR ayant reçu un traitement antérieur incluant le lénalidomide et un IP et qui sont réfractaires au lénalidomide. La HAS s'appuie sur le manque de pertinence du traitement comparateur en L2, notamment de l'absence de données comparatives avec l'isatuximab. En revanche, elle reconnaît l'intérêt de la triplette DPd comme une option en L3 compte tenu du manque de recours et de l'amélioration de la SSP par rapport au protocole Rd, comparateur cliniquement pertinent en L3.

Tableau 9 : Récapitulatif des AMM du daratumumab SC dans le MM et des essais cliniques les justifiant

Combinaison	AMM	Essai clinique justifiant l'AMM
Monothérapie	Traitement des patients adultes atteints d'un MMRR, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.	COLUMBA
DRd/ DVMP	Traitement des patients adultes atteints d'un MMND et non éligibles à une ACSH.	MAIA PLEIADES
DVTd	Traitement des patients adultes atteints d'un MMND et éligibles à une ACSH.	CASSIOPEIA
DRd/DVd	Traitement des patients adultes atteints d'un MMRR ayant reçu au moins un traitement antérieur.	COLUMBA
DPd	Traitement des patients adultes atteints d'un MM ayant reçu un traitement antérieur incluant un IP et du lénalidomide et qui étaient réfractaires au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un IP et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement.	APOLLO

C. Impact du changement de voie d'administration

Le changement de voie d'administration a été décidé le 1^{er} mai 2021 au CHU de Nantes. Tous les patients perfusés auparavant par la voie IV ont été substitués, après avis médical, dans un protocole de daratumumab par voie SC, sauf cas exceptionnel.

L'impact pharmaco-économique et organisationnel a été évalué en comparant les données du daratumumab SC sur la période du 15 mai au 15 juillet 2021 vs 2020 et les données du daratumumab IV. En terme de coûts, l'équipe pharmaceutique avait pris en compte le coût du PA, les consommables nécessaires à la préparation et à l'administration, le temps PPH converti en coût salarial sur la base horaire d'un échelon un ainsi que le temps d'injection économisé projeté en nombre de GHS potentiellement libérés (tableau 10).

Tableau 10 : Comparaison du daratumumab voie SC et IV selon le coût de l'injection et des consommables, le temps moyen de préparation (TP) et le temps d'injection (TI).

Voie	Posologie	Coût d'une injection (en €)	Coût des consommables associés (en €)	T_p (min)	T_i (min)
IV	Posologie : 16 mg/kg				
	Poids moyen au CHU pour cette indication : 68 kg	4 088	11.04	13	196
	Dosage moyen = 1088 mg				
SC	Posologie : fixe				
	Calculée pour un patient de 75 kg	4 459	2.34	5	5
	Dosage fixe = 1 800 mg				

En comparant les données d'activité pour ces deux mois, soient 208 injections, les résultats montrent un surcoût de 77 168 € lié au produit et une économie de 1 810 € en consommables. En terme de temps PPH une économie de 22.8 heures est réalisée soit 385 € d'épargne. Enfin 662 heures soit 165 GHS sont libérées en HDJ compte tenu des cinq minutes de temps de perfusion de la voie SC par rapport aux trois heures (à partir du C1J15) de la voie IV, soit 68 567 € de recettes potentielles.

Ce travail a conclu à un surcoût pour la société de 77 168 € pour les deux premiers mois d'administration du daratumumab SC. Pour l'hôpital c'est une optimisation de l'organisation de l'HDJ et une rotation des lits plus importante conduisant à des recettes potentielles pour deux mois de 68 567 € ainsi qu'une épargne de 2 195 € pour deux mois liée aux consommables et au temps PPH. Enfin pour le patient, le passage à la voie SC est une augmentation de la qualité de vie et un temps passé en HDJ réduit d'en moyenne 3h16 (Tableau 11).

Tableau 11 : Avantages liés à l'administration SC du daratumumab par rapport à la voie IV.

Pour la société	Pour l'hôpital	Pour le patient
+ 77 168 €/2 mois lié avant tout au prix du produit	Optimisation de l'HDJ, rotation des lits plus importante	Augmentation de la qualité de vie
	Recettes potentielles s'élevant à 68 567 €/2 mois	Temps passé en HDJ réduit d'en moyenne 3h16
	Épargne liée aux consommables et temps PPH = 2 195 €/2 mois	

Devant la progression du daratumumab dans les lignes de traitement du MM et la commercialisation de la voie SC ayant remplacé au CHU de Nantes la voie IV, les IDE sont amenés à multiplier les administrations de cette nouvelle forme. Relativement courte (trois à cinq minutes), cette administration nécessite néanmoins d'être réalisée de manière continue. La répétition des gestes infirmiers liés à l'administration du daratumumab SC a entraîné l'apparition de douleurs au niveau du poignet chez plusieurs IDE qui ont fait remonter cette information à l'UPCO afin de trouver une solution optimale permettant de préserver les IDE sans désorganiser l'UPCO et surtout sans perturber la prise en charge du patient.

IV. Article : « Bon usage du daratumumab par voie sous-cutanée au cœur de l'hôpital de jour d'hématologie »

P. Chapron, E. Peyrilles, W. Ammor, M. Tappie, N. Cormier, C. Fronteau.

L'article en anglais est disponible en annexe 8.

CANCER NURSING: An International Journal for Cancer Care Research **Proper use of subcutaneous daratumumab in the hematology day hospital** --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Proper use of subcutaneous daratumumab in the hematology day hospital
Short Title:	
Article Type:	Original Research Study
Keywords:	Daratumumab; subcutaneous; musculoskeletal troubles; hematology day hospital; electric syringe pump
Corresponding Author:	Pierre Chapron, Pharm D resident CHU Nantes: Centre Hospitalier Universitaire de Nantes Nantes, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	CHU Nantes: Centre Hospitalier Universitaire de Nantes
Corresponding Author's Secondary Institution:	
Corresponding Author E-Mail:	pierre.chapron@chu-nantes.fr
First Author:	Pierre Chapron, Pharm D resident
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Pierre Chapron, Pharm D resident
	Elodie Peyrilles, PharmD
	Wala Ammor, PharmD resident
	Magali Tappie, State Registered Nurse
	Nicolas Cormier, PharmD
	Clémentine Fronteau, PharmD
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	FRANCE

Abstract

Background: Daratumumab, indicated as a first-line treatment for multiple myeloma in patients eligible or not for hematopoietic stem cell autotransplantation, has been administered subcutaneously since May 2021 in our hospital. This particularly oily subcutaneous (SC) form makes its infusion over 3 to 5 minutes continuously (according to marketing authorization application) difficult for state registered nurses (SRN) who complain of musculoskeletal disorders.

Objective: Develop a new infusion set-up that preserves SRN, install it routinely, and evaluate the SRN and patients satisfaction.

Method: The pharmacists conducted a market study and a multidisciplinary evaluation in collaboration with the hospital pharmacy technician and the SRN to determine the best set-up. The pharmacists conducted a satisfaction study with the SRN and patients through questionnaires, the answers of which were processed on the Excel® software.

Results: The set-up chosen integrates an electric syringe pump, a 3-way valve, an extension tube purged with NaCl, a rinsing syringe and a SC microperfusion catheter. Out of 15 SRNs answering, 100% of them were satisfied with the new set-up, and for 93% the new set-up allowed "better quality of work" and should be installed routinely. Thirty-three patients were questioned about this new set-up, 19 were "very satisfied" and 14 "rather satisfied".

Conclusion: Patients and SRNs are generally very satisfied with this new set-up, which is now routinely installed in the hematology department for daratumumab SC administration.

Implications: real implement for SRNs' quality of life at work in hematology department. This work can be used for other SC anti-cancer drugs.

Contexte

Le daratumumab est un anticorps humain de type IgG1 κ anti-CD38, marqueur des plasmocytes tumoraux dont la prolifération anarchique est à l'origine du myélome multiple (MM). Le daratumumab a obtenu une première AMM dans le MM en 2016 pour sa forme intraveineuse (IV). Celle-ci concernait le traitement en monothérapie du MM en rechute ou réfractaire (MMRR), après un traitement par un inhibiteur du protéasome (IP) et un IMiD et fait suite aux résultats des études GEN501(54) et SIRIUS (55). Le médicament a ensuite obtenu trois autres AMM suite aux résultats des études CASTOR (56), POLLUX (57), MAIA (36) et CASSIOPEIA (68).

La posologie de l'AMM était de 16 mg/kg de masse corporelle au sein de cures de 21 à 42 jours selon les protocoles. Selon les jours de cure, la durée de perfusion variait de 3 à 6 h et le produit pouvait être dilué dans une poche de 500 mL ou 1 L de NaCl 0.9 %. Le débit d'administration était de 50 mL/h pour les deux premières perfusions puis pouvait être augmenté à 100 mL/h en l'absence de réactions liées à la perfusion. Le débit pouvait ensuite être augmenté progressivement avec un maximum de 200 mL/h (tableau 12).

Tableau 12 : Durée et débit de perfusion du daratumumab en fonction du jour de cure.

Cure	Jour (J) de perfusion	Durée de perfusion (en heures)	Débit initial (en mL/h)	Augmentation du débit (en mL/h)	Débit maximal (en mL/h)
C1	J1	6	50		
	J8	4			
	J15	3			
	J22				
C2	J1	3	100*	50 toutes les heures	200
	J8				
	J15				
	J22				
C3 à C6	J1	3			
	J15				
≥ C7	J1	3			

* en l'absence de réaction liée à la perfusion lors des deux premières administrations.

Le laboratoire a ensuite développé une forme sous-cutanée (SC). Les éléments de toxicité, de sécurité et d'efficacité ont été explorés dans les deux parties de l'études PAVO, d'abord avec une forme nécessitant un mélange entre le daratumumab et une hyaluronidase, la rHuPH20 (63) puis avec une forme prêt à l'emploi (64) aujourd'hui commercialisée. La forme SC a ensuite obtenu, suite aux résultats de l'étude COLUMBA (69), les mêmes indications que la voie IV le 3 juin 2020. Le daratumumab SC possède aujourd'hui une AMM dans cinq indications dans le cadre de la prise en charge du MM.

Le daratumumab voie SC se présente dans un flacon de 1 800 mg dans 15 mL. Les modalités de perfusion ont évolué avec cette nouvelle forme et son Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) recommande un temps de perfusion de trois à cinq minutes « en continu » quel que soit le jour de cure.

Cette diminution importante de la durée de perfusion par rapport à la voie IV, associée à l'augmentation du nombre d'indications du daratumumab dans les lignes de traitement du MM, a augmenté considérablement le nombre d'acte d'administration de cette spécialité et donc les soins infirmiers qui les accompagnent.

Au sein du centre hospitalier universitaire (CHU) de Nantes, cette administration, sur trois à cinq minutes en continu, a été décrite à l'équipe pharmaceutique comme difficile par les Infirmiers Diplômés d'État (IDE) de l'Hôpital de Jour d'Hématologie (HDJ) d'hématologie. En effet, le produit étant huileux, le maintien d'un débit de perfusion continu sur trois à cinq minutes était difficile et les IDE ont décrit aux pharmaciens la survenue de troubles musculo-squelettiques (TMS) et une dérive de pratique dans la réalisation de cette administration.

Les TMS représentent une atteinte de l'appareil locomoteur composé de muscles, de tendons, du squelette, des cartilages, des ligaments et des nerfs (70). Ces atteintes au travail influencent la santé des travailleurs et représentent un fardeau pour le système de santé national (71) (72). La prévention de leur survenue fait l'objet depuis 2008 d'un plan de prévention émanant de l'Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail (73). Les TMS des membres représentent la première cause de maladie professionnelle en France et constituent une source importante d'absentéisme au travail et de coûts d'indemnisation élevés (74).

Au CHU, les plaintes rapportées par les IDE ont d'abord encouragé les pharmaciens à évaluer et constater les difficultés d'administration du produit et ensuite à réfléchir à des solutions permettant de préserver la qualité de vie au travail des IDE.

Les pharmaciens ont ainsi distribué un court questionnaire afin d'évaluer les pratiques de perfusion du daratumumab SC. Sur un total de 16 IDE en HDJ, 13 ont répondu au questionnaire. Parmi ces IDE, 11 réalisaient l'injection en trois à cinq minutes et un IDE la réalise en plus de cinq minutes, un IDE n'a pas répondu à la question. Concernant les TMS, 85 % déclaraient ressentir des douleurs lors de leur exercice professionnel quotidien et pour 69 % des IDE ces douleurs les empêchaient de réaliser l'injection de daratumumab conformément au RCP. Enfin pour 92 % des IDE, la perfusion à l'aide d'un pousse seringue électrique (PSE), solution a priori la plus simple à mettre en œuvre, paraissait une bonne solution. La probable étape supplémentaire de rinçage de la tubulure nécessaire à un nouveau montage avec PSE semblait cependant être une contrainte pour 30 % des IDE.

Devant ces difficultés des IDE, l'équipe pharmaceutique a réalisé un audit sur les pratiques de perfusion du daratumumab SC afin d'observer les désagréments rencontrés et de voir les éventuelles répercussions sur l'administration du médicament. Sur les 23 administrations de daratumumab SC observées, le temps moyen de perfusion était de 4 minutes et 3 secondes [1 minute 42 secondes ; 6 minutes 23 secondes) avec cependant de fortes disparités selon les administrations. Dans le détail, seulement 14 administrations étaient réalisées selon le RCP entre trois et cinq minutes et neuf administrations étaient réalisées en dehors de cet intervalle. Une forte variabilité interindividuelle fut donc observée mais aussi une forte variabilité intra individuelle. En effet deux administrations de daratumumab SC réalisée par la même IDE ont duré respectivement 1 minutes et 46 secondes pour la plus courte et 6 minutes et 23 secondes pour la plus longue.

Ces difficultés rencontrées par les IDE ainsi que le mésusage d'un médicament relativement coûteux (prix unitaire HT au 9 septembre 2022 : 4 368 € (60)) constaté lors de l'audit, ont incité les pharmaciens à réfléchir à l'optimisation des modalités de perfusion permettant à la fois de préserver la qualité de vie au travail des IDE et de respecter le RCP du produit.

Objectifs

Les objectifs principaux de cette étude sont :

- d'optimiser le montage d'administration du daratumumab voie SC, d'en évaluer la faisabilité et de le mettre en place ;
- d'évaluer l'impact du nouveau montage sur la pratique et la qualité de vie au travail des IDE.

L'objectif secondaire est d'évaluer la satisfaction des patients suite au changement des modalités d'administration du daratumumab SC via un PSE.

Patients, matériel et méthode

Optimisation du montage :

Les pharmaciens ont réalisé une étude de marché en contactant les autres centres hospitaliers et les fabricants de dispositifs médicaux (DM). Après analyse des fiches techniques des DM disponibles et des pratiques des autres centres, un montage général, dont les DM le composant restaient à définir, a été retenu.

Un groupe de travail pluridisciplinaire composé de deux IDE, un préparateur en pharmacie hospitalière (PPH) et deux pharmaciens a permis l'élaboration des critères de choix des DM pour la voie SC et de réaliser une notation globale de ces DM selon ces critères (« critères pharmacien », « critères IDE », « critères PPH »).

Le choix du nouveau montage optimal et sécurisé a ensuite été réalisé après recensement des éléments déjà disponibles au marché et après évaluation du coût de ce nouveau montage par rapport à celui utilisé jusqu'alors.

Une fois acté, les modalités de perfusion du traitement par voie SC ont fait l'objet d'un nouveau mode opératoire distribué aux IDE des services concernées par les administrations de daratumumab SC.

Impact du nouveau montage :

- Contexte et population étudiée

Cette enquête afin de recueillir la satisfaction des IDE et des patients était observationnelle, prospective, non contrôlée et monocentrique. Tous les IDE exerçant en HDJ d'hématologie étaient éligibles au questionnaire de satisfaction après la mise en place des nouvelles modalités de perfusion.

Concernant les patients, tous ceux perfusés par daratumumab SC entre le 9 mars 2022 et le 21 avril 2022 et âgés de plus de 18 ans étaient interrogeables.

- Collecte des données

Après l'explication du questionnaire (annexe 3) en réunion d'équipe mensuelle en HDJ d'hématologie, les IDE pouvaient remplir celui-ci en autonomie avant qu'il soit récupéré et saisi informatiquement par la pharmacie.

Concernant les modalités de recrutement des patients, la liste de ceux incluables était établie la veille de l'hospitalisation pour le lendemain grâce à une extraction des plannings de l'HDJ. Un pharmacien ou un interne se déplaçait ensuite dans le service pour proposer le questionnaire (annexe 4) au patient avant ou après sa perfusion de daratumumab SC. L'entretien avec le patient était précédé de la remise d'une note d'information (annexe 5) sur la démarche de l'étude et le recueil de la non-opposition du patient à sa participation à celle-ci.

- Analyse des données

L'analyse quantitatives des réponses aux questionnaires est réalisée grâce au logiciel Excel®.

Résultats

Optimisation du montage :

- Choix général du nouveau montage

Devant l'utilisation du pousse seringue électrique (PSE) dans d'autres établissements et le fait que le service d'HDJ en soit déjà équipé, il a été décidé de privilégier ce dispositif d'administration. Il a été acté que le nouveau montage devait comprendre six éléments (Tableau 13).

Tableau 13 : DM composant le nouveau montage d'administration du daratumumab SC.

N°	Dispositif médical	Détails
1	Seringue 3 pièces en polypropylène (PP)	50 mL Luer Lock (LL), Contient les 15 mL de daratumumab.
2	PSE	
3	Robinet 3 voies	Embouts LL avec verrou mobile de sécurité évitant les déconnexions intempestives.
4	Seringue en PP de 10 ml	Rinçage de la tubulure au NaCl 0,9 % ;
5	Prolongateur 1 voie	Diamètre : interne : 1 mm – externe 2,5 mm ; Femelle LL/Mâle LL, Volume mort (V _M)= 1,18 mL.
6	DM d'administration SC	

- Choix du DM d'administration SC

Les DM 1 à 5 étant déjà référencés dans notre établissement avec une seule référence, seul le DM d'administration SC a fait l'objet d'une étude approfondie afin de sélectionner le produit le plus adapté parmi les trois déjà référencés et ceux disponibles sur le marché (annexe 1).

Les 5 DM d'administration SC (annexe 2), de A à E, ont fait l'objet d'une évaluation par un groupe de travail (deux pharmaciens, un PPH, deux IDE). Les IDE et le PPH ont effectué une notation de chaque DM (tableau 14).

Tableau 14 : Notation des cinq DM d'administration SC par les deux IDE et le PPH.

	DM A	DM B	DM C	DM D	DM E
IDE 1					
IDE 2					
PPH					



acceptable



modérément acceptable



difficilement acceptable



non acceptable

La décision s'est portée sur le DM A, le cathéter microperfuseur de 22 G, qui a complété, avec les autres DM (tableau 13), le nouveau montage final (figure 15).



Figure 15 : Nouveau montage de perfusion.

Les PSE de l'HDJ n'étant pas calibrés pour pouvoir réaliser une administration de 15 mL avec une seringue de 20 mL en trois à cinq minutes et leur recalibrage n'étant pas réalisable par le service biomédical dans un délai acceptable, les pharmaciens ont décidé de remplacer cette seringue de 20 mL par une de 50 mL.

D'un point de vue économique, l'augmentation des coûts liés aux nouveaux DM (hors PSE) est de 351 % (tableau 15) par rapport à l'ancien montage. Le PSE coûte lui 840 € TTC.

Tableau 15 : Surcoûts liés au nouveau montage.

	Matériel	Prix TTC (en €)	Prix TTC du montage (en €)
Montage	Seringue 20 mL	0,126	1,24
	Daratumumab SC sans PSE	Bouchon obturateur	
		Spike	
		Aiguille 24 G	
	Seringue 50 mL	0,185	5,57
	Spike	1,092	
	Robinet 3 voies	0.168	
	Bouchon obturateur	0.017	
	Daratumumab SC avec PSE	Prolongateur	
		Seringue 10 mL pré-remplie NaCL 0,9%	
		Pansement 7x9 cm	
	Cathéter microperfuseur droit bleu 22G	3.200	

+ 351 %

Après la remise d'un mode opératoire provisoire, le nouveau montage a fait l'objet d'une phase de test d'un mois, en octobre 2021, période pendant laquelle aucune remarque n'a été rapportée aux pharmaciens et aucun dysfonctionnement n'a été constaté. Un mode opératoire définitif (annexe 6) a été élaboré et le personnel a été formé aux nouvelles modalités de perfusion du daratumumab SC. Les pharmaciens ont fixé la durée d'administration du daratumumab par voie SC à 5 minutes soit 180 mL/heure ou 15 mL/5 minutes.

Vingt-et-une observations d'administration avec le nouveau montage ont été réalisées. Le temps entre l'ouverture de la poche contenant le montage jusqu'à la fin de la perfusion avec le retrait du cathéter a été en moyenne de 9 minutes et 41 secondes.

Satisfaction des IDE :

Sur les 15 IDE ayant rempli le questionnaire de satisfaction, 10 déclaraient perfuser en moyenne 2 daratumumab SC par jour, quatre un seul et un déclare en perfuser en moyenne 3.

Le nouveau montage de perfusion était utilisé en routine par 14 IDE sur les 15 interrogées et un utilisait un autre mode d'administration.

Les IDE étaient à 93 % « très satisfait » du nouveau montage et un IDE n'a pas donné de réponse.

Concernant les DM nécessaires au nouveau montage, 11 IDE ne voyaient aucun inconvénient, trois IDE déclaraient que le PSE pouvait poser problème en citant dans deux cas sur les trois la pré-alarme et un IDE déclarait que c'est le robinet 3 voies qui pouvaient poser problème.

Les IDE percevaient différents avantages dans ce nouveau montage, ainsi (figure16) :

- 100 % y voyaient « une meilleure ergonomie au travail » ;
- 80 % y voyaient « une réduction des TMS » ;
- 53 % y voyaient « une meilleure qualité de vie au travail » ;
- 47 % y voyaient « un gain de temps ».

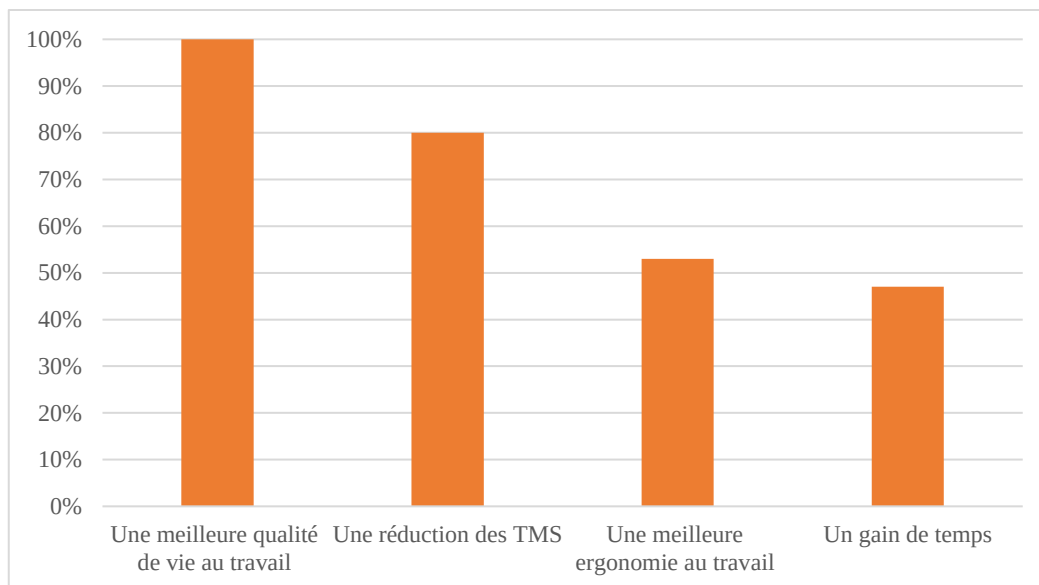


Figure 16 : Avantage du nouveau montage pour les IDE selon eux.

A propos du patient, les IDE citaient en majorité « un meilleur confort » ($n = 11$) et « une meilleure prise en charge globale » ($n = 11$) puis « une réduction des douleurs » ($n = 5$).

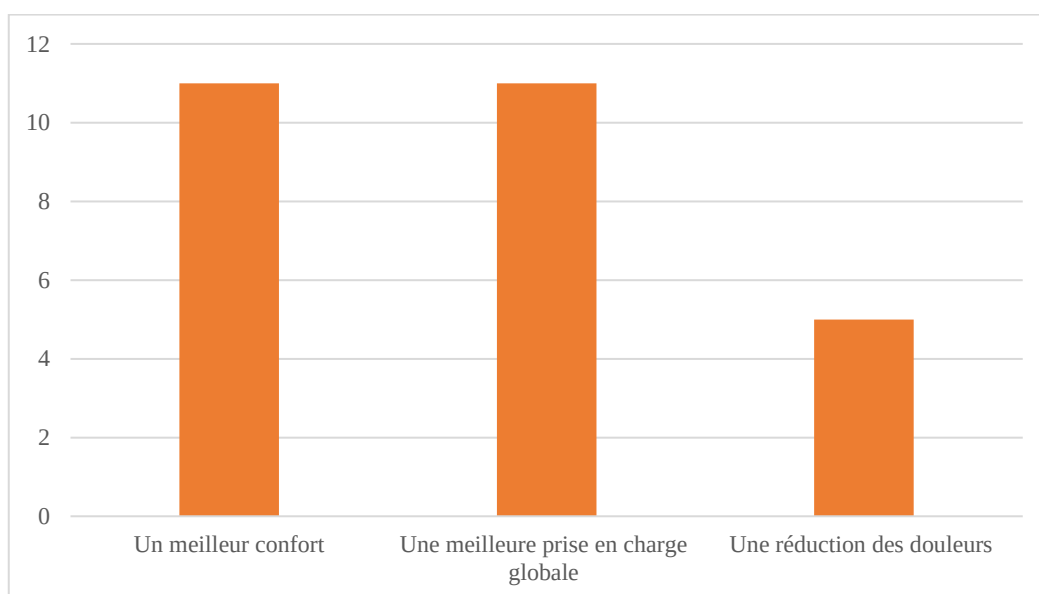


Figure 17 : Qualité(s) du nouveau montage pour le patient selon les IDE.

Concernant le devenir de ce nouveau montage, 100 % des IDE ayant répondu souhaitaient le voir intégré en routine pour le daratumumab et 93 % d'entre eux souhaitaient qu'il puisse être appliqué à d'autres anticancéreux à administrer en seringue par voie SC de manière continue. Parmi ce pourcentage, 93 % évoquaient le rituximab SC comme anticancéreux pour lequel ce nouveau montage pourrait être utilisé.

Satisfaction des patients :

Trente-trois patients ont été interrogés. Parmi ces patients 15 ont connu successivement les administrations de daratumumab par voie IV, puis par voie SC puis par voie SC avec le PSE, 13 n'ont connu que l'administration SC avec le PSE et seulement cinq patients ont connu l'administration SC « classique » et l'administration avec le PSE.

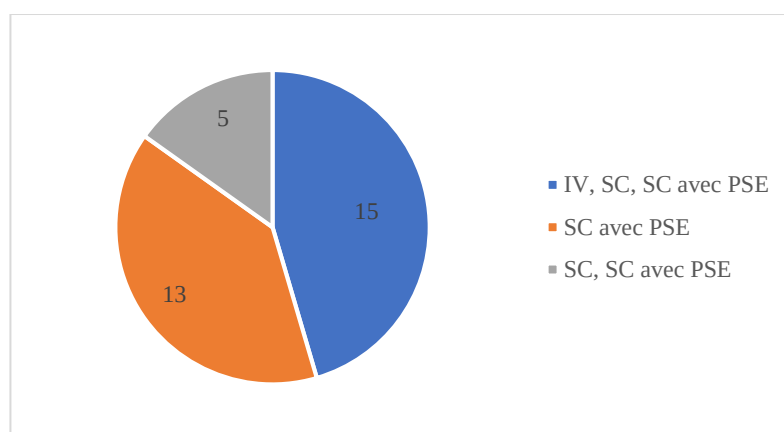


Figure 18 : Nombre de patients inclus selon les formes de daratumumab administrées.

A propos du nouveau montage avec le PSE, sur quatre critères d'évaluation possibles « insatisfait(e) », « plutôt insatisfait(e) », « plutôt satisfait(e) », « très satisfait(e) », les patients se déclaraient pour 19 d'entre eux « très satisfait(e) » et pour 14 d'entre eux « plutôt satisfait(e) ».

Les patients ayant connu l'administration SC « classique » et à l'aide du PSE (n = 20) voyaient dans cette dernière différents avantages. Cinq patients n'y voient aucun avantage.

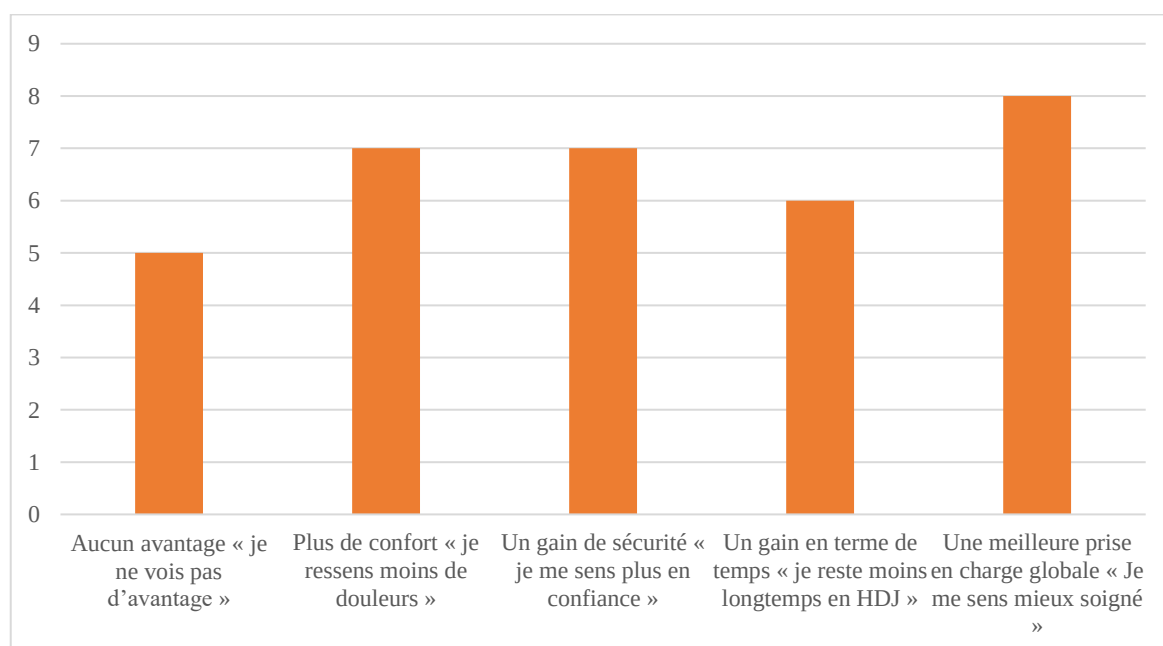


Figure 19 : Apports du nouveau montage pour le patient dans sa prise en charge globale.

Concernant les éventuels inconvénients de ce nouveau montage de perfusion, 97 % des patients n'en voyaient aucun. Le seul inconvénient évoqué par un patient concernait une sensation de froid pendant les 30 premières secondes de perfusion.

Discussion

Optimisation du montage :

L'utilisation du PSE a rapidement fait consensus au sein du personnel infirmier et pharmaceutique devant les modalités d'administration du daratumumab en continu et à l'aide d'une seringue. De plus l'HDJ d'hématologie était déjà équipé de 13 PSE, ce qui a facilité le choix de ce montage. Le PSE reste un dispositif d'administration sûr et précis avec une erreur maximale tolérée de 3 %.

Les pharmaciens ont cependant été confrontés à un problème de paramétrage du PSE. En effet, ceux-ci n'étaient pas en mesure de pouvoir injecter 15 mL en 5 minutes avec des seringues de 20 mL initialement utilisée. Le reparamétrage de l'ensemble des PSE ne pouvant être effectué par le service biomédical dans un temps acceptable, les pharmaciens ont décidé de changer la seringue pour en utiliser une de 50 mL graduée à chaque millilitre. Même si remplir une seringue de 50 mL à 15 mL représente une opération moins conforme aux bonnes pratiques que de remplir une seringue de 20 mL à 15 mL, le risque de sur ou de sous-dosage de la seringue a été jugé acceptable par les pharmaciens.

A propos de la nouvelle étape de rinçage de la tubulure nécessaire à la fin de l'administration, une discussion a eu lieu entre les IDE et la pharmacie afin de choisir entre une seringue pré-remplie de 10 mL de NaCl 0.9 % et plusieurs DM comprenant une ampoule de 10 mL de NaCl 0.9 %, une aiguille de transfert 40 mm 18 G et une seringue de perfusion 3P LL de 3 mL. Il a finalement été acté comme expliqué dans le tableau 4 que la meilleure solution était une seringue pré-remplie dans la mesure où, même si elle représente un surcoût, elle permet aux IDE de diminuer le nombre de manipulations et de gagner du temps.

Satisfaction des IDE :

Le nombre de daratumumab perfusés par jour par IDE ($\mu = 1,8$ daratumumab/jour/IDE) est finalement relativement faible. Cette donnée reste cependant déclarative et n'a pas fait l'objet d'une requête à partir du logiciel Chimio®.

Le bilan de satisfaction est très positif avec 93 % des IDE interrogées utilisant le montage en routine et étant « très satisfaite » du nouveau montage. Il serait intéressant de connaître les motivations de l'IDE n'utilisant pas ce nouveau montage. Ce résultat semble en contradiction avec le fait que les IDE souhaitent, pour 100 % d'entre elles voir le nouveau montage installé en routine pour le daratumumab.

Les qualités du nouveau montage perçues par les IDE sont en accord avec l'objectif de ce travail avec des pourcentages élevés de réponses comprenant « une meilleure ergonomie au travail » (100 %) ou « une réduction des TMS » (80 %). Une minorité d'entre elle y voit un gain de temps. Cette question comporte probablement un biais de perception car le temps d'installation du matériel et celui de la perfusion en elle-même ont été mesurés chez 21 patients. Celui-ci était en moyenne de 9 minutes et 41 secondes avec ce nouveau montage alors qu'il n'était en moyenne que de 4 minutes et 3 secondes avec l'ancien mode d'administration. Les IDE y voit probablement un gain de temps avec les cinq minutes d'administration automatisées qui leur permet de pouvoir se consacrer à d'autres tâches.

Concernant les trois IDE évoquant les problèmes rencontrés avec ce nouveau montage, deux évoquaient les alarmes du PSE. Ces deux IDE trouvaient l'alarme gênante en obligeant un déplacement pour l'acquiescer afin de limiter le désagrément pour le patient. Les PSE étaient en effet paramétrés pour déclencher la pré-alarme à une minute de la fin de la perfusion. Si les pharmaciens ont entendu la plainte des IDE, il leur a paru déraisonnable de revoir ce paramétrage et de supprimer la pré-alarme car les PSE pouvaient être utilisés pour d'autres perfusions avec des médicaments nécessitant une surveillance plus rapprochée pour laquelle une pré-alarme pouvaient s'avérer essentielle.

Enfin le robinet 3 voies a également été décrit comme un élément pouvant poser problème. Aucune justification de la part de l'IDE n'a été apportée sur ce point. La manipulation peut éventuellement être source de mésusage mais son utilisation reste cependant assez simple.

Concernant le souhait des IDE de voir le rituximab SC être perfusé avec le même montage, même si le nombre annuel d'administrations est également important, bien qu'inférieur à celui du daratumumab, cela représente de nombreux gestes infirmiers pour lesquels l'utilisation du PSE serait un gain en terme de qualité de vie au travail, l'UPCO serait probablement confronté à quelques difficultés. En 2021 le secteur a ainsi préparé 1 288 rituximab 1 400 mg voie SC,

tous préparés dans le cadre de campagnes de doses standards pour lesquelles un temps PPH est dédié. La production par campagne est permise par la stabilité du rituximab 1 400 mg voies SC en seringue de polypropylène pendant 28 jours au réfrigérateur (75). Le temps de préparation des anticancéreux à perfuser avec le nouveau montage étant allongé notamment à cause de l'étape de purge de la tubulure, l'impact de l'application de ce nouveau montage aux préparations de rituximab SC 1 400 mg nécessiterait de revoir l'organisation de ces campagnes afin d'y consacrer plus de temps et de personnel. Enfin, le volume de rituximab à administrer pour une dose de 1 400 mg étant de 11.7 mL, la perfusion ne peut se faire, dans un souci de respect des bonnes pratiques de perfusion, dans une seringue de 50 mL graduée de mL en mL.

Satisfaction des patients :

La totalité des patients est satisfaite des nouvelles modalités de perfusion du daratumumab avec 19 patients sur 33 se déclarant même « très satisfait ». La qualité relative au nouveau montage revenant le plus souvent est « une meilleure prise en charge globale ». Concernant la réponse « gain de temps » celle-ci paraissait biaisée. Comme évoqué précédemment la préparation et l'administration étaient plus longues avec ce nouveau montage. Même si le questionnaire s'efforçait de préciser l'impact du nouveau montage par rapport à l'ancien mode d'administration du daratumumab SC il se peut que les 15 patients ayant connu l'administration IV, SC « classique » et avec le PSE aient été influencés par l'impact considérable du passage de l'IV à la voie SC en terme de gain de temps.

Le seul désagrément déclaré par un patient a été la « sensation de froid » lors des 30 premières secondes. Celle-ci est probablement liée à la perfusion du NaCl 0.9 % contenu dans la tubulure purgée.

Ce travail a montré cependant certaines limites dans la mesure où les effectifs des IDE et des patients étaient limités et aucune comparaison statistique n'a été effectuée.

Finalement, l'optimisation du montage et sa mise en application au sein du service d'HDJ a été un succès compte-tenu de la satisfaction des IDE et des patients. Cette initiative sera renouvelée en menant une action collaborative avec les IDE et PPH afin de trouver le bon équilibre entre la préservation des conditions de travail du personnel, le bon usage du médicament et la prise en charge des patients.

V. Discussion

A. Forces de ce travail

L'aboutissement de ce travail a permis de mettre à disposition des IDE du service d'hématologie un montage de perfusion du daratumumab SC sûr et automatisé permettant de moins les solliciter, de prévenir les TMS et de respecter le bon usage du médicament. La perfusion du daratumumab n'est également plus soumise à des variations de pratiques inter ou intra-individuelles.

Les IDE et les patients sont globalement très satisfaits de cette nouvelle modalité de perfusion dont la démarche d'amélioration a été très bien perçue dans le service.

Ce travail a fait l'objet d'une vraie coopération entre différents professionnels de santé au sein du service d'hématologie et de la PUI du CHU permettant de comprendre les problématiques de chacun d'entre eux et de réaliser des compromis nécessaires à l'aboutissement du projet.

Le Centre Hospitalier Départemental de La Roche-Sur-Yon ayant entendu parler de la mise en place de ce nouveau montage de perfusion au CHU, a également changé les modalités de perfusion du daratumumab SC afin de préserver ses IDE. Cela nous montre la dynamique dans laquelle sont les équipes de soins dans les hôpitaux pour réduire les TMS et améliorer la qualité de vie au travail.

Enfin ce travail s'inscrit pleinement dans le cadre de la prévention des TMS prôné par l'Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail dans son rapport de 2008 (73).

B. Limites et biais de ce travail

Le daratumumab SC ne représente qu'une partie des anticancéreux en seringue perfusés en continue. En ce sens, les TMS que les IDE nous ont remonté ne sont probablement pas dus qu'aux modalités d'administration de ce médicament. L'utilisation de ce montage uniquement pour le daratumumab ne permettra pas de répondre définitivement à cette problématique.

Concernant les nouveaux DM nécessaires au nouveau montage, du point de vue des bonnes pratiques de perfusion, la meilleure solution pour perfuser 15 mL de daratumumab aurait été de conserver la seringue de 20 mL comme dans le montage initial et de paramétrer un débit de 180 mL/h qui revient à un débit de 15 ml/5 min en conformité avec le RCP. L'opération

paraissant impossible lors de la phase de test, nous avons donc pris contact avec le service biomédical qui nous a expliqué qu'aucun PSE de l'HDJ n'était pas configuré pour administrer 15 mL en 5 minutes avec une seringue de 20 mL et que le reparamétrage de l'ensemble des PSE du service ne pourrait être réalisé avant six mois. Ce délai étant jugé incompatible avec la conduite de ce projet, nous avons choisi de remplacer cette seringue de 20 mL par une seringue de 50 mL avec laquelle l'administration de 15 mL en cinq minutes est possible, en jugeant acceptable le risque de sur ou sous dosage en daratumumab à cause des graduations moins précises d'une seringue de 50 mL par rapport à celles de la seringue de 20 mL.

Dans l'étude de qualité de vie au travail des IDE, il aurait été intéressant, dans l'évaluation initiale des pratiques, d'estimer la proportion de perfusion de daratumumab SC réalisée de manière discontinue. En effet l'audit initial n'a permis que l'observation du délai de perfusion sans prendre en compte le caractère continu ou discontinu de la perfusion.

Dans les réponses aux questionnaires des IDE suite au nouveau montage, nous n'avons eu aucun détail sur les modalités de perfusion du daratumumab SC concernant celle qui utilisait un autre mode d'administration que celui avec le PSE. Nous ne savons pas si cela correspond à une erreur lors de sa réponse au questionnaire ou une réelle utilisation détournée du nouveau montage.

Les réponses aux questionnaires patients ont, quant à elles, permis de mettre en lumière le biais dans la question concernant le gain de temps que représenterait l'utilisation du nouveau montage par rapport à l'administration « classique » du daratumumab SC. En effet les six patients ayant répondu l'item « Un gain en terme de temps « je reste moins longtemps en HDJ » » ne sont que des patients qui ont connu les trois types d'injection (IV, SC et SC avec le PSE). Or comme il a été mentionné dans l'article, la perfusion du daratumumab SC avec le nouveau montage est plus longue de quasiment cinq minutes. La réponse à cette question, malgré tous nos efforts pour la rendre intelligible et claire, a probablement été biaisée par le gain de temps qu'a représenté le passage de l'IV à la voie SC pour les patients et qui a biaisé leur perception du temps passé en HDJ pour la perfusion avec le PSE. Cette notion de temps passé en HDJ est également biaisée car le patient peut passer, indépendamment de l'injection du daratumumab, plus de temps en HDJ pour d'autres raisons comme la réalisation d'un bilan biologique, d'un autre examen complémentaire ou tout autre imprévu pouvant retarder sa prise en charge.

Enfin d'un point de vue méthodologique, une élaboration plus rigoureuse des questionnaires en amont aurait pu être effectuée afin de pouvoir réaliser un avant/après reprenant les mêmes items afin de pouvoir comparer les réponses statistiquement. Un travail de recrutement plus homogène des patients selon les perfusions de daratumumab déjà reçues aurait également pu être intéressant.

C. Perspectives

Concernant l'HDJ, une demande (annexe 7) de PSE supplémentaires, soutenue par le service de médecine du travail, a été adressée au service biomédical afin de doter l'intégralité des chambres de l'unité avec ce dispositif. Cette demande s'appuie notamment sur le travail réalisé dans le cadre de cette thèse et permettra de perfuser le daratumumab SC dans des conditions optimales sans faire perdre de temps aux IDE dans la recherche du matériel au sein du service. Une attention particulière sera portée aux changements des modèles et fabricants de seringues lors des changements de marché. Même si le PSE n'est pas « captif », c'est à dire qu'il est compatible avec plusieurs modèles de seringues de différents fabricants, s'assurer de la compatibilité des nouvelles seringues est essentiel afin d'assurer une perfusion dans de bonnes conditions.

A propos de l'UPCO, afin de répondre aux objectifs de l'unité d'augmenter la production des doses standardisées et des préparations anticipées, de réduire les TMS chez les PPH et de réaliser davantage de contrôles, un système d'automatisation de la préparation des anticancéreux sera bientôt installé au sein du secteur. Or, si l'opération de conditionnement en seringue sera bien réalisable par le robot, l'assemblage avec le robinet 3 voies et la purge de la tubulure nécessaire pour ce nouveau montage sera, quant à elle, irréalisable pour l'automate.

La préparation anticipée du daratumumab SC reste limitée, pour le moment, au jour pour le lendemain à cause de sa durée de stabilité relativement courte de 36 heures une fois conditionné en seringue de polypropylène. Il n'est donc pas préparé par campagne et l'augmentation du temps de préparation nécessaire à la purge de la tubulure et l'ajout du robinet 3 voies au montage peut être diluée dans l'activité globale de la journée. Tant qu'une durée de stabilité de trois semaines ou un mois ne sera pas démontrée à travers des études de stabilité institutionnelles ou fournies par le laboratoire, le daratumumab SC ne sera pas destiné à être préparé par campagne.

Dans la perspective de proposer ce montage pour le rituximab, comme les IDE le souhaiteraient, les 1 400 mg représentent un volume de 11.7 mL actuellement dans une seringue de 20 mL à perfuser pendant environ cinq minutes. Du point de vue des bonnes pratiques, compte tenu de la graduation mL par mL de la seringue de 20 mL, le remplissage de celle-ci à 11.7 mL n'est pas complètement approprié mais la pratique reste acceptable selon les pharmaciens et permet surtout le conditionnement en une seule seringue. En revanche, l'utilisation d'une seringue de 50 mL ne serait pas acceptable au vue du manque de précision des graduations. Il serait donc indispensable de conserver les seringues de 20 mL pour le conditionnement du rituximab 1 400 mg SC. Or sans reparamétrage intégral des PSE de l'HDJ afin de permettre la perfusion avec des seringues de 20 mL à un débit conforme au RCP, aucun rituximab ne pourra être administré avec ce nouveau montage.

De plus, comme évoqué dans l'article, une réorganisation de la production des doses standards de rituximab 1 400 mg SC serait à prévoir compte tenu de l'augmentation du temps pour réaliser la préparation afin qu'elle puisse être perfusée avec le nouveau montage. Cet enchaînement de nouveaux gestes répétitifs, dans le cadre de la campagne, risque également d'exposer les PPH à des TMS. L'enjeu sera alors également de trouver des compromis afin de préserver au maximum le personnel des unités de soins comme celui de la pharmacie.

Si la perfusion du rituximab SC à l'aide du PSE constitue un vrai gain d'ergonomie au travail, sa mise en place reste pour le moment trop complexe à mettre en œuvre.

Cependant, à terme, si une durée de stabilité suffisamment longue nous est fournie pour le daratumumab SC et que les PSE sont paramétrés pour l'administration de petits volumes sur cinq minutes avec les seringues de 20 mL, il pourrait être envisageable dans le cadre de la production automatisée par campagne de ne faire réaliser par le robot que le conditionnement du rituximab SC ou du daratumumab SC en seringue de 20 mL. Ensuite, un temps PPH pourra être alloué à la réalisation de l'assemblage des items restants du nouveau montage (prolongateur purgé et robinet 3 voies) dans des conditions stériles. Seraient ensuite fournis au service la seringue de 20 mL contenant l'anticancéreux et un « kit pour administration SC avec le PSE », l'IDE n'aurait alors qu'à connecter la seringue au robinet 3 voies, le prolongateur purgé au cathéter microperfuseur et lancer l'administration à l'aide du PSE.

Le daratumumab SC représente aujourd'hui 21 % des anticancéreux perfusés par cette voie (hors EC) derrière l'azacitidine (55 %) et devant le rituximab (15 %), le bortezomib (9 %) et le trastuzumab (1 %). Si l'azacitidine, le bortezomib et le trastuzumab ne seront pas concernés par l'évolution du montage pour une perfusion avec un PSE, des molécules, actuellement perfusée par voie IV, pourront connaître le développement d'une voie SC dont les modalités de perfusion se rapprocheront du daratumumab SC. Ainsi, les formulations SC du nivolumab et du pembrolizumab vont prochainement faire l'objet d'essais cliniques et seront, selon les résultats, peut être amenés à être commercialisés. L'UPCO restera attentif à l'arrivée sur le marché de ce genre d'anticancéreux dans la prise en charge des cancers solides, ce qui pourra amener à renouveler ce type de projet avec l'HDJ d'oncologie médicale au sein du CHU de Nantes.

D. Mon ressenti personnel

Ce travail m'a permis de répondre à une problématique « de terrain » que les IDE rencontrent chaque jour dans le cadre de la prise en charge des patients traités par des anticancéreux administrés par voie SC. Même si beaucoup reste à faire afin de réduire la survenue des TMS chez les IDE, avoir pu collaborer avec toute l'équipe et mettre au point un nouveau montage pleinement opérationnel est une vraie satisfaction.

J'ai trouvé que la possibilité de travailler avec plusieurs professionnels de santé était très enrichissante. Cela m'a amené à comprendre les problématiques de chacun et de me rendre compte que les solutions, suivant la profession, ne font pas forcément l'objet de consensus et qu'il est essentiel de trouver des compromis.

La réalisation de la totalité des étapes nécessaires au bon déroulement de ce projet, de la rédaction d'un protocole de recherche, des questionnaires patients et IDE et de la note d'information à la conduite de l'intégralité des entretiens avec les patients ainsi qu'à la saisie et l'exploitation de données ayant permis la rédaction de ce travail a également été très formateur et enrichissant. Les entretiens patients ont également été un moment d'échange pendant lequel la plupart d'entre eux, au-delà des réponses aux questionnaires, a porté un vif intérêt à notre démarche visant à préserver les IDE.

L'expérience acquise au cours de ce projet ainsi que le bilan des forces et faiblesses de ce celui-ci pourront, je l'espère, me servir très bientôt dans de nouveaux projets ainsi que tout au long de ma carrière.

1. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France [Internet]. [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 12 mai 2011;117(19):5019-32.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
4. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. déc 2016;43(6):676-81.
5. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa>
6. Manier S, de Charette de la Contrie M, Hieulle J, Daniel A, Facon T. Myélome multiple : des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques. *Presse Médicale*. 1 juill 2019;48(7, Part 1):825-31.
7. Décret n° 2019-312 du 11 avril 2019 révisant et complétant les tableaux de maladies professionnelles annexés au livre VII du code rural et de la pêche maritime. 2019-312 avr 11, 2019.
8. Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, Coleman EA, Lynch JF, Weisenburger D, et al. Familial Myeloma. *N Engl J Med*. 10 juill 2008;359(2):152-7.
9. Sezer O, Heider U, Zavrski I, Kühne CA, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood*. 15 mars 2003;101(6):2094-8.
10. Guide HAS ALD Myélome.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf
11. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. nov 2014;15(12):e538-48.
12. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. sept 1975;36(3):842-54.
13. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 20 mai 2005;23(15):3412-20.
14. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 10 sept 2015;33(26):2863-9.
15. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet Lond Engl*. 8 oct 1983;2(8354):822-4.
16. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 1 mai 1986;67(5):1298-301.
17. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 mars 2021;32(3):309-22.

18. Seema S, Jayesh M, Raman D, Dan A, Paula R, Paul E, et al. Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 1999;7.
19. Wémeau M, Gauthier J, Leleu X, Yakoub-Agha I. IMiD en hématologie. *Bull Cancer* (Paris). août 2011;98(8):879-87.
20. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 13 août 2015;373(7):621-31.
21. CT-19256_SARCLISA_PIC_EI_AvisDéf_modifiele16112021_CT19256.pdf [Internet]. [cité 10 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19256_SARCLISA_PIC_EI_AvisD%C3%A9f_modifiele16112021_CT19256.pdf
22. EMA. New medicine for multiple myeloma patients with limited treatment options [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-multiple-myeloma-patients-limited-treatment-options>
23. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 11 août 2022;387(6):495-505.
24. Les cellules CAR-T [Internet]. Gustave Roussy. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/les-cellules-car-t>
25. Arrêté du 19 mai 2021 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043519089>
26. abecma-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_fr.pdf
27. BLENREP (belantamab mafodotin) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224946/fr/blenrep-belantamab-mafodotin
28. Delforge M, Baz RC, Cavo M, Callander NS, Ghobadi A, Rodriguez-Otero P, et al. KarMMA-3: A Phase 3 Study of Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-Directed CAR T Cell Therapy Vs Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 5 nov 2020;136:24-5.
29. Usmani SZ, Berdeja JG, Truppel-Hartmann A, Casadebaig ML, Wortman-Vayn H, Shelat SG, et al. KarMMA-4: Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-Directed CAR T-Cell Therapy, in High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*. 5 nov 2020;136:18-9.
30. European Myeloma Network. A Phase 3 Randomized Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Ciltacabtagene Autoleucel Versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Transplant Eligible [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 févr [cité 17 juill 2022]. Report No.: NCT05257083. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05257083>
31. Ahmad I, Souchet L, Hamzy F, Ceballos P, Desbrosses Y, Ravinet A, et al. Complications cardiaques de la greffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer* (Paris). juin 2022;S0007455122001540.

32. Hari P, Pasquini MC, Stadtmauer EA, Fraser R, Fei M, Devine SM, et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 20 mai 2020;38(15_suppl):8506-8506.
33. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 10 mai 2012;366(19):1770-81.
34. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 10 oct 2017;35(29):3279-89.
35. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. févr 2017;389(10068):519-27.
36. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 30 mai 2019;380(22):2104-15.
37. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 8 févr 2018;378(6):518-28.
38. ABECMA (idecabtagene vicleucel) - myélome multiple [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3303102/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple
39. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 25 févr 2021;384(8):705-16.
40. CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) - myélome multiple [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3348751/fr/carvykti-ciltacabtagene-autoleucel-myelome-multiple
41. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *The Lancet*. juill 2021;398(10297):314-24.
42. Guzdar A, Costello C. Supportive Care in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. avr 2020;15(2):56-61.
43. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. sept 2008;83(9):1032-45.
44. Leguy D, Vieillard MH. Prévention des complications osseuses du myélome. *MISE AU POINT*. :6.
45. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, et al. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2019;37(15):1336-51.
46. Vij R, Wang M, Kaufman JL, Lonial S, Jakubowiak AJ, Stewart AK, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 14 juin 2012;119(24):5661-70.
47. Lemoine J. Intérêt d'une prophylaxie par lévofloxacin dans le myélome multiple au diagnostic. 2022;2.

48. revlimid-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_fr.pdf
49. Les Centres labellisés de phase précoce (CLIP²) - Structuration de la recherche clinique [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Structuration-de-la-recherche-clinique/Les-CLIP2>
50. Caunday O, Faucher C, Milpied N, Chabannon C. JACIE fête son dixième anniversaire - Utilité de la mise en place d'une démarche de management de la qualité appliquée à la greffe de cellules souches. *médecine/sciences*. 1 juin 2010;26(6-7):652-4.
51. Article L5126-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006690078/2000-06-22
52. Bonnes pratiques de préparation - ANSM [Internet]. [cité 10 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-preparation>
53. Annexe avis 2016.0039/SEM du 18 mai 2016 DARZALEX [Internet]. [cité 15 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/darzalex_article_48_atuc_has_sem_2016vf.pdf
54. Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. *Lancet Haematol*. 1 juin 2020;7(6):e447-55.
55. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 9 avr 2016;387(10027):1551-60.
56. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 25 août 2016;375(8):754-66.
57. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 6 oct 2016;375(14):1319-31.
58. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 6 juill 2019;394(10192):29-38.
59. Arrêté du 23 février 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.
60. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.
61. Davies A, Merli F, Mihaljević B, Mercadal S, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, et al. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. juin 2017;4(6):e272-82.
62. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 1 sept 2012;13(9):869-78.
63. Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, van de Donk NWCJ, Chari A, Kaufman JL, et al. Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 22 août 2019;134(8):668-77.

64. Jesus San-Miguel, Saad Z. Usmani, Maria-Victoria Mateos, Niels W.C.J. van de Donk, Jonathan L. Kaufman, Philippe Moreau, et al. Subcutaneous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Part 2 of the open-label, multicenter, dose-escalation phase 1b study (PAVO). *Haematologica*. 30 avr 2020;106(6):1725-32.
65. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 1 mai 2020;7(5):e370-80.
66. Chari A, Rodriguez-Otero P, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Sureda Balari A, et al. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label Phase II study. *Br J Haematol*. 2021;192(5):869-78.
67. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juin 2021;22(6):801-12.
68. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. juill 2019;394(10192):29-38.
69. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. mai 2020;7(5):e370-80.
70. Luttmann A, Jäger M, Griefahn B, Caffier G, Liebers F, Team WHOO and EH. Preventing musculoskeletal disorders in the workplace [Internet]. World Health Organization; 2003 [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42651>
71. European Agency for Safety and Health at Work. OSH in figures : work-related musculoskeletal disorders in the EU : facts and figures [Internet]. LU: Publications Office; 2010 [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2802/10952>
72. Bevan S. Economic impact of musculoskeletal disorders (MSDs) on work in Europe. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. juin 2015;29(3):356-73.
73. European Agency for Safety and Health at Work (EU body or agency), Podniece Z. Work-related musculoskeletal disorders : prevention report [Internet]. LU: Publications Office of the European Union; 2008 [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2802/1908>
74. Actualités concernant les troubles musculosquelettiques du membre supérieur en relation avec le travail répétitif – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/actualites-concernant-les-troubles-musculosquelettiques-du-membre-superieur-en-relation-avec-le-travail-repetitif/>
75. Mueller C, Dietel E, Heynen SR, Nalenz H, Goldbach P, Mahler HC, et al. Physico-chemical Stability of MabThera Drug-product Solution for Subcutaneous Injection under in-use Conditions with Different Administration Materials. *Int J Pharm Compd*. juin 2015;19(3):261-7.

ANNEXE 1 : critères de choix et DM d'administration SC.

		Cathéter microperfuseur	Kit de perfusion	Aiguille hypodermique	Aiguille hypodermique	Aiguille hypodermique sécurisée
DM		A	B	C	D	E
Critères pharmaciens	Indication	Veines fragiles.	Patients avec une peau sensible.	Prélèvement.	Injection.	Injection sécurisée.
	Perfusion	Longue durée.	Longue durée.	Non recommandé.	Courte durée.	Courte durée.
	Caractéristiques générales	Sécurisée ; ailettes de fixation ; faible V _M (0,2 mL).	Prolongateur intégré, V _M = 2,9 mL	Aiguille à ailettes de sécurité	-	-
	Diamètre canule (en G)	22	24	23	25	25
	Longueur canule (en mm)	19	9	19	16	16
	Biocompatibilité	√	√	√	√	√
	Référencement et coût (en €)	Référencé 3,20	Non référencé	Référencé 0,05	Référencé 0	Non référencé
Critères IDE	Bon usage	√	√	x	√	√
	Fixation du DM	√	√	√	x	x
	Praticité pour les IDE	√	x	x	√	√
	Sécurité pour les IDE	√	√	x	x	x
	Temps d'administration	√	x	√	√	√
Critères PPH	Purge réalisable	√	x	x	√	√
	Sécurité du PPH	√	√	√	√	√
	Temps de préparation	x (purge)	√	√	√	√

√ : critère validé ;

X : critère invalidé.

ANNEXE 2 : DM d'administration SC évalués par le groupe de travail.

DM	Photo	Lettre
Cathéter microperfuseur		A
Kit de perfusion		B
Aiguille épicroânienne		C
Aiguille hypodermique		D
Aiguille hypodermique sécurisée		E

ANNEXE 3 : Questionnaire IDE



Pharmacotechnie – Unité de Pharmacie Clinique Oncologique

QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION SUITE A LA MISE EN PLACE DU POUSSE SERINGUE POUR L'ADMINISTRATION DU DARATUMUMAB.

Nous souhaitons évaluer votre satisfaction concernant les nouvelles modalités d'administration du daratumumab SC à l'aide du pousse seringue électrique (PSE).

Merci pour votre collaboration.

Le / /

Initiales :

1- Votre prise de fonction en HDJ d'hématologie est-elle antérieure au mois d'avril 2021 ?

☐ Oui ☐ Non

2- Combien d'injections de daratumumab SC réalisez-vous par jour (en moyenne) ?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6

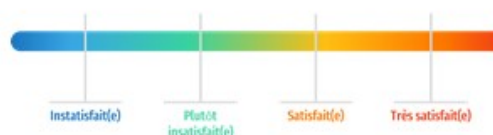
3- Quel type d'injection réalisez-vous ?

☐ En continu sur 5 minutes à l'aide du PSE ☐ Autres

Si autre, pouvez-vous préciser quel type d'administration et sur combien de temps (en minutes) ?

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

4- Que pensez-vous du nouveau montage (ci-dessous) ?



5- Avec quels éléments avez-vous déjà rencontré des difficultés (plusieurs réponses possibles) ?

☐ Le PSE ☐ La seringue de 50 mL, ☐ Seringue de rinçage ☐ Autre ? ...
☐ Le robinet 3 voies ☐ Cathéter sous-cutané 22G ☐ Le prolongateur ☐ Aucun inconvénient

Justification :

6- Quel(s) est(sont) le(les) avantage(s) du nouveau montage (plusieurs réponses possibles) ?

Pour vous

Pour le patient

☐ Une meilleure qualité de vie au travail ☐ Un meilleur confort ☐ Aucun avantage
☐ Une meilleure ergonomie au travail ☐ Une réduction des douleurs
☐ Une réduction des troubles musculo-squelettiques ☐ Une meilleure prise en charge globale ☐ Autre avantage ? Si oui, lequel
☐ Un gain de temps

7- Souhaitez-vous voir ce montage en routine ?

☐ Oui ☐ Non

8- Souhaitez-vous que ce montage soit mis en place pour d'autres molécules administrées par voie SC ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui lesquelles ?

Pour plus de renseignement contacter :

Pierre CHAPRON : pierre.chapron@chu-nantes.fr

ANNEXE 4 : Questionnaire patient



Pharmacotechnie – Unité de Pharmacie Clinique Oncologique

QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION SUITE AU CHANGEMENT DE MODE D'ADMINISTRATION DU DARATUMUMAB.

Suite à la nouvelle forme pharmaceutique sous-cutanée (SC) du daratumumab mise en place depuis mai 2021, nous souhaitons évaluer votre niveau de satisfaction globale à propos de votre prise en charge médicamenteuse en hôpital de jour (HDJ) d'hématologie notamment avec l'administration désormais réalisée grâce au pousse-seringue électrique (PSE).

Merci pour votre collaboration.

Le/..../....

1- Depuis quand êtes-vous traité par daratumumab ?

☐ Date : .././....

☐ Je ne sais pas

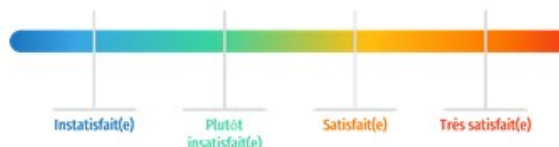
2- Avez-vous déjà reçu une administration avec la forme (plusieurs réponses possibles) :

☐ Intraveineuse

☐ Sous-cutanée

☐ Sous-cutanée avec le pousse seringue électrique

3- Concernant les injections de daratumumab par voie sous-cutanée avec le pousse-seringue électrique (montage ci-dessous) vous êtes :



4- Ce nouveau montage apporte dans votre prise en charge globale :

☐ Un gain en terme de temps
« je reste moins longtemps en HDJ »

☐ Plus de confort
« je ressens moins de douleurs »

☐ Un gain de sécurité
« je me sens plus en confiance »

☐ Une meilleure prise en charge globale
« Je me sens mieux soigné »

☐ Aucun avantage
« je ne vois pas d'avantage »

5- Voyez-vous des inconvénients à ce nouveau montage ?

☐ Oui

☐ Non

Si oui lesquels ?

Pour plus de renseignements contacter :

Pierre CHAPRON : pierre.chapron@chu-nantes.fr

ANNEXE 5 : Note d'information

Note d'information remise au patient

Titre du projet :

« Bon usage du daratumumab sous-cutanée au cœur de l'hôpital de jour d'hématologie. »
--

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de votre hospitalisation en hôpital de jour d'hématologie, l'équipe pharmaceutique du CHU de Nantes souhaite vous poser quelques questions à propos de votre prise en charge et plus particulièrement sur vos administrations de daratumumab.

Le questionnaire comporte cinq questions.

Votre participation ne modifiera en rien votre prise en charge, et les données recueillies seront anonymisées avant leur traitement.

Nous vous remercions sincèrement de votre collaboration et restons bien évidemment à votre disposition pour toute information complémentaire relative à ce questionnaire.

L'équipe pharmaceutique.

ANNEXE 6 : Mode opératoire

	MODE OPERATOIRE EN PREPARATION ADMINISTRATION A L'AIDE D'UN POUSSE-SERINGUE ELECTRIQUE D'ANTICANCEREUX PAR VOIE SOUS-CUTANEE <Ne pas modifier>	Diffusion par : <Ne pas modifier>	<Ne pas modifier>
	Processus : <Ne pas modifier>	Page 1 / 1	V. <Ne pas modifier>

1. OBJECTIFS

Ce mode opératoire décrit les modalités d'administration par voie sous-cutanée (SC) à l'aide du pousse-seringue électrique (PSE) mises en place afin d'optimiser l'administration de certains anticancéreux et d'améliorer la qualité de vie au travail des Infirmiers Diplômés d'Etat (IDE).

2. DOMAINE D'APPLICATION

Ce MO s'adresse aux IDE d'oncohématologie d'hôpital de jour (HDJ), de l'Unité de Recherche Clinique (URC) et des secteurs conventionnels devant administrer certains anticancéreux par voie sous-cutanée.

3. DESCRIPTION

Montage :

1. Cathéter microperfuseur bleu – canule souple 22G
2. Prolongateur simple déjà purgé au NaCl 0,9% par l'UPCO
3. Seringue 3P NaCl 0,9% 10mL pré-remplie
4. Robinet 3 voies
5. Pousse-seringue électrique (PSE)
6. Seringue 3P Luer-Lock (LL) contenant l'anticancéreux
7. Pansement 7*9cm adapté



Mise en application :

1. Réaliser l'asepsie de peau selon [9231-MO-033](#), jeter les déchets dans une poubelle DASRI
2. Perfuser le patient avec le cathéter microperfuseur 22G bleu.
3. Retirer le guide du cathéter, le jeter dans une poubelle DASRI.
4. Appliquer le pansement.
5. Placer la seringue SC dans le PSE.
6. Programmer le PSE.
7. Oter l'obturateur rouge et connecter l'embout LL du prolongateur au cathéter.
8. Ouvrir le robinet afin de permettre l'administration de l'anticancéreux.
9. Démarrer l'administration.
10. Acquitter la pré-alarme.
11. Eteindre le PSE à la fin de l'administration de l'anticancéreux.
12. Connecter la seringue de rinçage pré-remplie au robinet 3 voies et ouvrir le robinet de manière à permettre le passage du NaCl 0,9%.
13. Utiliser la seringue pré-remplie de NaCl 0,9% pour effectuer le rinçage avec environ 2 mL de NaCl 0,9%.
14. Une fois le rinçage terminé, déperfusionner le patient et jeter l'intégralité du montage dans une poubelle DASRI.

REDACTEUR(S)	VERIFICATEUR(S)	APPROBATEUR(S)	Date d'application

ANNEXE 7 : Demande de petits équipements biomédicaux de soins standardisés.

FICHE DE DEMANDE 2022
PETITS EQUIPEMENTS BIOMEDICAUX DE SOIN STANDARDISES

POLE ET SERVICE DEMANDEUR

Code UF : Nom UF : HDJ HEMATOLOGIE.....
Coordonnées (Nom + poste ) du demandeur :

EQUIPEMENTS

EQUIPEMENTS		Quantité	Quantité
Perfusion	☒ Pousse seringue	:8.	
	☐ Pompe perfusion	:	
	☐ Pompe nutrition	:	
	☐ PCA	:	
Surveillance	☐ Tensiomètre (Pni / Sat)	:	
	☐ Saturomètre portable	:	
	☐ Electrocardiographe format A4: ou	☐ format A5 :	
Divers	☐ Ethylo-test électronique	:	
	☐ Testeur CO	:	
	☐ Aspirateur mucosités manuel : ou	☐ sur batterie :	
	☐ Nébuliseur	:	
	☐ Défibrillateur manuel : ou	☐ automatique :	

JUSTIFICATIF

- ☐ Renouvellement (à motiver dans les explications)
 ☒ Modification de pratique
- ☐ Extension de service validé institutionnellement
- ☐ Autres (à motiver dans les explications)

EXPLICITATION(S) DE LA DEMANDE (remplir impérativement)

« Le daratumumab désormais indiqué en première ligne du traitement du myélome multiple est disponible en formulation pour injection par voie sous-cutanée (SC) depuis avril 2021. Son administration par voie SC doit être réalisée en continue pendant 5 min. Cependant les infirmiers diplômés d'État (IDE) du service d'Hôpital de jour (HDJ) déclarent ressentir des troubles musculo-squelettiques (TMS) qui empêchent la perfusion continue et entraînent alors un mésusage médicamenteux. L'augmentation des volumes de préparation de daratumumab SC par rapport à la voie intraveineux participe aux enjeux de cette problématique. » extrait du poster de pharmacie sur étude menée été 2021 avec étude de l'impact pharmo-économique et organisationnel de la substitution de la voie IV par celle SC.

Le respect des bonnes pratiques d'administration sous cutanée du daratumumab conduit à l'utilisation de PSE sur 5 minutes pour l'administration sous cutanée.

Un travail mené en concertation avec le service UPCO (pharmacien) et soutenu par le SST valide la méthodologie qui participe aussi à la prévention des TMS.

Il est nécessaire d'avoir un PSE par chambre au sein de l'unité car c'est une pratique répétée qui va se déployer en 2022 à d'autres produits comme le rituximab administré par voie sous cutanée de façon sécurisée.

EXISTANT

Il existe 7 PSE à ce jour qui ont permis de débiter l'administration sous cutanée d'immunoglobuline en 5 minutes de façon régulière. Des tests ont été réalisés en amont avec un interne de pharmacie de UPCO pour valider et adapter les pratiques.

CARACTERISTIQUE(S) SPECIFIQUE(S), ACCESSOIRE(S) OU OPTION(S) SOUHAITES

Réglage de débit d'administration sur 5 minutes en utilisant des seringues LL de 20 ou 30 ml au lieu des 50 ml LL actuelles.

Les volumes préparés et infusés sont inférieurs à 20 ml.

ANNEXE 8 : Article en anglais

Proper use of subcutaneous daratumumab in the hematology day hospital.

BACKGROUND:

Daratumumab is a human IgG1 κ anti-CD38 antibody, markers of tumor plasma cells whose uncontrolled proliferation is the cause of multiple myeloma (MM). Daratumumab received its first marketing authorisation application (MAA) in MM in France in 2016 for its intravenous (IV) form. This was for the single-agent treatment of relapsed or refractory MM (RRMM), after treatment with a proteasome inhibitor (PI) and an IMiD, and followed the results of the GEN501(1) and SIRIUS (2) studies. The drug was subsequently granted three other marketing authorizations following the results of the CASTOR (3), POLLUX (4), MAIA (5) and CASSIOPEIA (6) studies.

The MAA dosage was 16 mg/kg body weight in 21 to 42-day cycle depending on the protocol. The duration of the infusion varied from three to six hours depending on the days of treatment, and the product could be diluted in a 500 mL or 1 L bag of 0.9% NaCl. The rate of administration was 50 mL/h for the first two infusions and could be increased to 100 mL/h in the absence of infusion-related reactions (IRR). The rate could then be increased gradually with a maximum of 200 mL/h (Table 12).

Table 12: Duration and rate of infusion of daratumumab according to the day of treatment.

<i>Cycle (C)</i>	<i>Day (D)</i>	<i>Duration of infusion (in hour)</i>	<i>Initial rate (in mL/h)</i>	<i>Flow rate increase (in mL/h)</i>	<i>Maximum flow rate (in mL/h)</i>
C1	D1	6	50	50 every hour	200
	D8	4			
	D15	3			
	D22	3			
C2	D1	3	100*	50 every hour	200
	D8				
	D15				
	D22				
C3 à C6	D1	3	100*	50 every hour	200
	D15				
≥ C7	D1	3	100*	50 every hour	200

* with no IRR during the first two administrations.

The laboratory then developed a subcutaneous (SC) form. Toxicity, safety and efficacy were explored in both parts of the PAVO study, first with a form requiring a mixture of daratumumab and a hyaluronidase, rHuPH20 (7), and then with a ready-to-use form (8) that is now marketed. Following the results of the COLUMBA study (9), the SC form was granted the same indications as the IV route on June 3, 2020. Today, daratumumab SC has MAA for five indications in MM.

Daratumumab SC is presented in a vial of 1 800 mg in 15 mL. Infusion procedures have evolved with this new form and its Product Information (PI) recommends an infusion time of 3 to 5 minutes "continuously" on any day of treatment.

This significant decrease in infusion time compared to the IV route, combined with the increase in the number of indications for daratumumab in MM treatment lines, has considerably increased the number of administration procedures for this drug and therefore the nursing care that accompanies them.

This administration, over three to five minutes continuously, was described to the pharmaceutical team as difficult by the State Registered Nurses (SRN) of the hematology day hospital (DH). Indeed, as the product is oily, maintaining a continuous infusion rate over 3 to 5

minutes was difficult and the nurses described to the pharmacists the occurrence of musculoskeletal disorders (MSD) and a drift in practice in carrying out this administration.

MSDs represent damage to the musculoskeletal system consisting of muscles, tendons, skeleton, cartilage, ligaments and nerves (10). These work-related injuries influence the health of workers and represent a burden to the national health system (11) (12). MSDs of the limbs are the leading cause of occupational disease in France and are a major source of work absenteeism and high compensation costs (13). Complaints from SRNs first encouraged pharmacists to assess and note the difficulties of administering the product and then to consider solutions to preserve the quality of SRNs' working lives.

The pharmacists distributed a short questionnaire to evaluate the infusion practices of daratumumab SC. Out of 16 hematology DH's SRNs, 13 answered the questionnaire. Among these SRNs, 11 performed the injection in three to five minutes and one SRN performed it in more than five minutes. One SRN did not answer the question. Concerning MSDs, 85 % of the SRNs reported pain in their daily work, and for 69 % of them, this pain prevented them from injecting daratumumab in accordance with the MAA. Finally, for 92 % of the SRNs, infusion using an electric syringe pump (ESP), which was the simplest solution to implement, seemed to be a good solution. However, the probable additional step of rinsing the tubing necessary for the new set-up with an ESP seemed to be a constraint for 30 % of the SRNs.

In view of these difficulties encountered by the SRNs, the pharmaceutical team conducted an audit of daratumumab SC infusion practices in order to observe the inconveniences encountered and to see the possible repercussions on the administration of the drug. Of the 23 administrations of daratumumab SC observed, the average infusion time was 4 minutes and 3 seconds [1 minute 42 seconds; 6 minutes 23 seconds], but there were significant differences between administrations. In detail, only 14 administrations were performed according to the MAA between 3 and 5 minutes and 9 administrations were performed outside this interval. A high inter-individual variability was thus observed, but also a high intra-individual variability. Indeed, two administrations of daratumumab SC performed by the same SRN lasted respectively 1 minute and 46 seconds for the shortest and 6 minutes and 23 seconds for the longest.

These difficulties encountered by the SRNs, as well as the misuse of a relatively expensive drug (unit price excluding taxes : € 4 368 (14)) observed during the audit, prompted the pharmacists to think about optimizing the infusion methods in order to preserve the nurses' quality of life at work and to comply with the product's MAA.

OBJECTIVES:

The main objectives of this study are:

- to optimize the SC administration set-up of daratumumab, to evaluate its feasibility and to implement it;
- to evaluate the impact of the new set-up on the practice and the quality of work life of the SRNs.

The secondary objective is to assess patient satisfaction following the change in daratumumab SC administration modalities via an ESP.

PATIENTS, MATERIALS AND METHOD:

- Optimizing of the infusion set-up:

The pharmacists conducted a market study by contacting other hospitals and medical device (MD) manufacturers. After the analysis of the available medical devices data sheets' and the practices of the other centers, a general set-up was selected, for which the medical devices were still to be defined.

A multidisciplinary working group composed of two SRNs, a hospital pharmacy technician (HPT) and two pharmacists developed criteria for the choice of SC route's MDs and carried out an overall rating of these DMs according to these criteria ("pharmacist criteria", "SRNs criteria", "HPT criteria").

The choice of the new optimal and safe set-up was then made after inventorying the elements already available on the market and after evaluating the cost of this new set-up compared to the one used until then.

Once it was decided, the methods of infusion of anticancer drugs by the SC route were the subject of a new procedure distributed to the nurses in the departments concerned by the administration of daratumumab SC.

- Impact of the new setup:

- Background and Study Population.

This survey to collect the satisfaction of the nurses and patients was observational, prospective, uncontrolled and monocentric. All the nurses working in hematology DH were eligible for the satisfaction questionnaire after the implementation of the new infusion modalities.

Regarding patients, all those infused with daratumumab SC between March 9, 2022 and April 21, 2022, and older than 18 years were interviewable.

- Data collection:

After explanation of the questionnaire at the monthly team meeting in hematology, the SRNs could fill it in independently before it was retrieved and computerized by the pharmacist.

Concerning the modalities of patient recruitment, the list of those eligibles for inclusion was established the day before the hospitalization for the following day thanks to an extraction of the hematology DH schedules. A pharmacist or an intern then went to the ward to offer the questionnaire to the patient before or after his daratumumab SC infusion. The interview with the patient was preceded by a briefing note on the study process and the collection of the patient's non-opposition to participating in the study.

- Data analysis

The quantitative analysis of the responses to the questionnaires is carried out using Excel® software.

RESULTS :

- Optimization of the infusion set-up:

- General choice of the new set-up

Given the use of the ESP in other hospitals and the fact that the HDJ service is already equipped with one, it was decided to favour this administration device. It was decided that the new set-up should consist of six components (Table 13).

Table 13: DMs for the new daratumumab SC delivery system.

N°	Medical device	Details
1	3-pieces polypropylene syringe	50 mL ; Luer Lock (LL) ; Contains the 15 mL of daratumumab.
2	ESP	
3	3 ways valve	LL ferrules with mobile safety lock to prevent unintentional disconnection.
4	Polypropylène seringe	For rinsing the tubing with 0.9% NaCl;
5	Polyéthylène/Polychlorure de vinyle extension line	Diameter: intern : 1 mm – external : 2.5 mm ; Female LL/male LL, Volume mort (V_M)= 1,42 mL.
6	SC administration MD	

- Choice of the SC administration DM

As MD 1 to 5 are already referenced in our establishment with only one reference, only the SC administration MD was the subject of an in-depth study in order to select the most suitable MD among the three already referenced and those available on the market.

The five SC administration DMs, A through E, were evaluated by a work group (two pharmacists, one HPT, two SRNs). The SRNs and the HPT performed a rating of each MD (Table 14).

Table 14: Scoring of the five SC administration MDs by the two SRNs and the HPT

	MD A	MD B	MD C	MD D	MD E
SRN 1					
SRN 2					
HPT					

	acceptable
	moderately acceptable
	difficult to accept
	not acceptable

The decision was made to use MD A, the 22 G microperfusion catheter, which, along with the other MDs (Table 13), completed the new final set-up (figure 1).



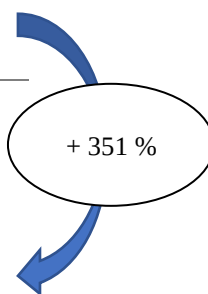
Figure 15: new infusion set-up.

As the hematology DH's ESPs were not calibrated to be able to infuse 15 mL with a 20 mL syringe in 3 to 5 minutes, and as their recalibration could not be carried out by the biomedical department within an acceptable timeframe, the pharmacists decided to replace this 20 mL syringe with a 50 mL one

From an economic point of view, the increase in costs related to the new MDs (excluding ESP) is 313 % (Table 4) compared to the old set-up. The ESP costs 840 € IT.

Table 15: Additional costs related to the new set-up

		MDs	MD's price IT (€)	New set- up's price IT (€)
Set-up	Daratumumab SC without ESP	20 mL syringe	0,126	1,24
		LL Tip Cap	0,017	
		Spike	1,092	
		24 needle	0,000	
	Daratumumab SC with ESP	50 mL syringe	0,185	5,57
		Spike	1,092	
		3 ways valve	0.168	
		LL Tip Cap	0.017	
		Extension line	0.246	
		10 mL pre-filled syringe of NaCL 0,9 %	0.470	
		Bandage 7x9 cm	0.192	
		Subcutaneous infusion set 22 G	3.200	



After the delivery of a provisional operating procedure, the new set-up was tested for one month in October 2021, during which time no comment was reported to the pharmacists and no malfunction was noted. A final operating procedure has been developed and staff have been trained in the new procedures for infusing daratumumab SC in all hematology units. Pharmacists set the duration of 15 mL SC daratumumab administration at 5 minutes, i.e. 180 mL/hour.

Twenty-one observations of administration with the new set-up were realized. The time from the opening of the bag containing the montage to the end of the infusion with the removal of the infusion set was on average 9 minutes and 41 seconds.

- SRNs' satisfaction :

Of the 15 SRNs who completed the satisfaction questionnaire, 10 reported infusing an average of two daratumumab SC per day, four reported infusing only one and one reported infusing an average of three.

The new infusion set-up was used routinely by 14 of the 15 nurses surveyed, and one used another mode of administration (without details).

Ninety-three percent of the SRNs were "very satisfied" with the new set-up (1 missing answer).

Concerning the MDs required for the new set-up, 11 SRNs did not see any inconvenience, three SRNs stated that the ESP can be a problem, citing the pre-alarm in two of the three cases, and one FDI stated that it was the 3-way valve that could cause problems.

The SRNs perceived different advantages in this new set-up, thus:

- 100 % saw "better ergonomics at work";
- 80 % saw "a reduction in MSDs";
- 53 % saw "a better quality of life at work";
- 47 % saw it as " time saving".

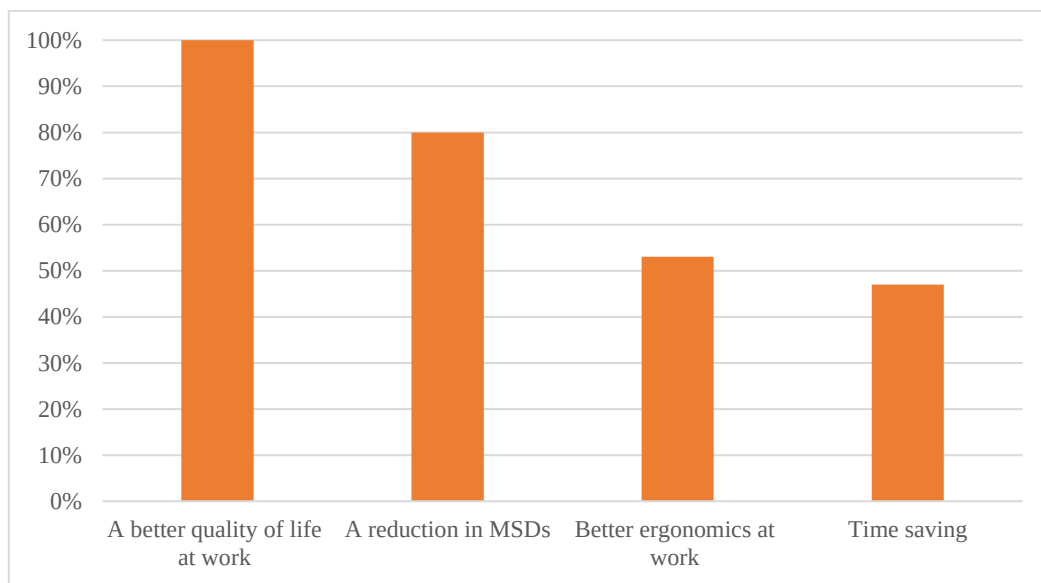


Figure 16: Advantage of the new set-up for the SRN according to them

Regarding the patient, the majority of the SRNs cited "better comfort" (n = 11) and "better overall management" (n = 11), followed by "reduced pain" (n = 5).

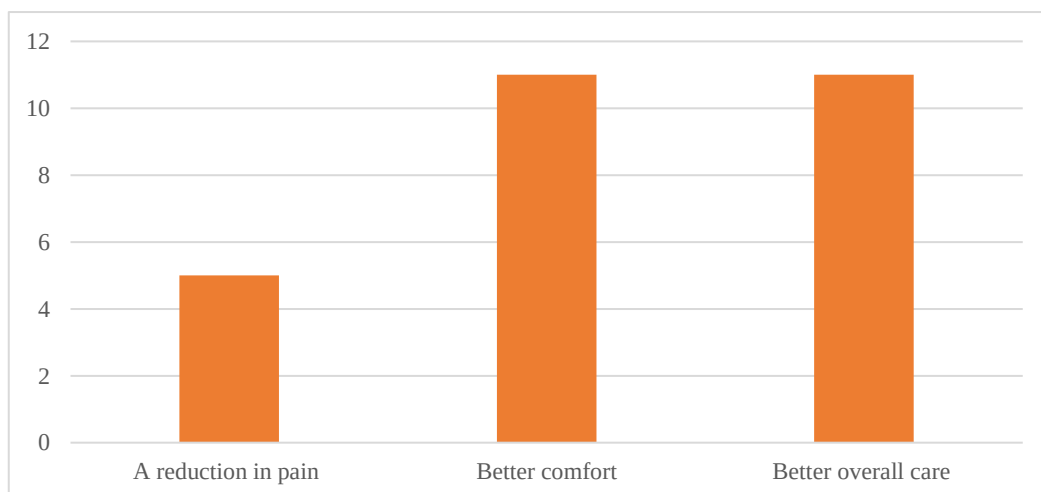


Figure 17: Advantage of the new set-up for the patient according to SRN

Regarding the future of this new set-up, 100 % of the SRNs who responded wanted to see it routinely integrated for daratumumab, and 93 % of them wanted it to be applied to other anticancer drugs to be administered by syringe via the SC route in a continuous manner. Of these, 93 % mentioned SC rituximab as an anticancer drug for which this new set-up could be used.

- Patients' satisfaction :

Thirty-three patients were interviewed. Of these patients, 15 had experienced successive administrations of daratumumab by the IV route, then by the “conventional” SC route and then by the SC route with ESP, 13 had only experienced SC administration with PES, and only five patients had experienced "classic" SC administration and administration with PES.

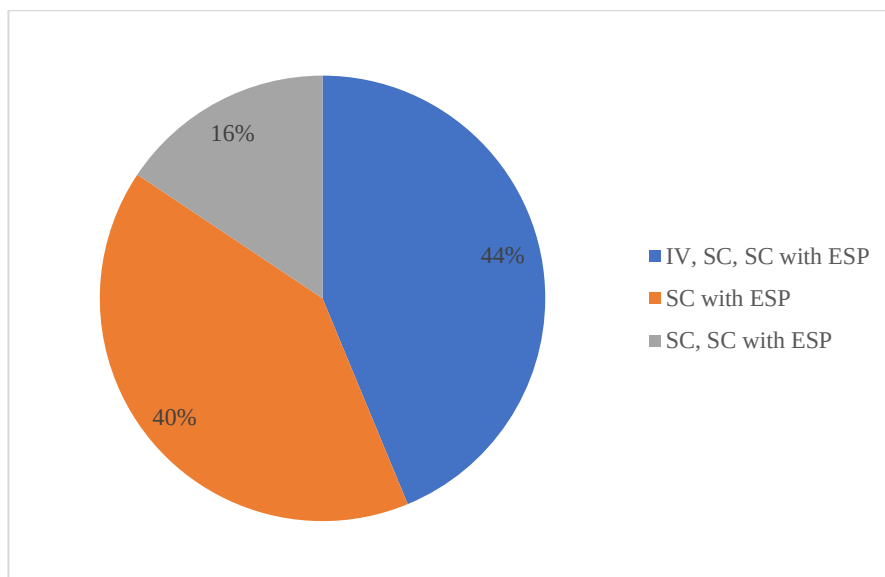


Figure 18 : Number of patients surveyed by form and method of daratumumab administration

Regarding the new set-up with the ESP, out of four possible evaluation criteria "dissatisfied", "rather dissatisfied", "rather satisfied", "very satisfied", 19 patients declared themselves "very satisfied" and 14 "rather satisfied".

Patients who had experienced "conventional" SC and PES administration (n = 20) saw different advantages in the latter. Five patients saw no benefit.

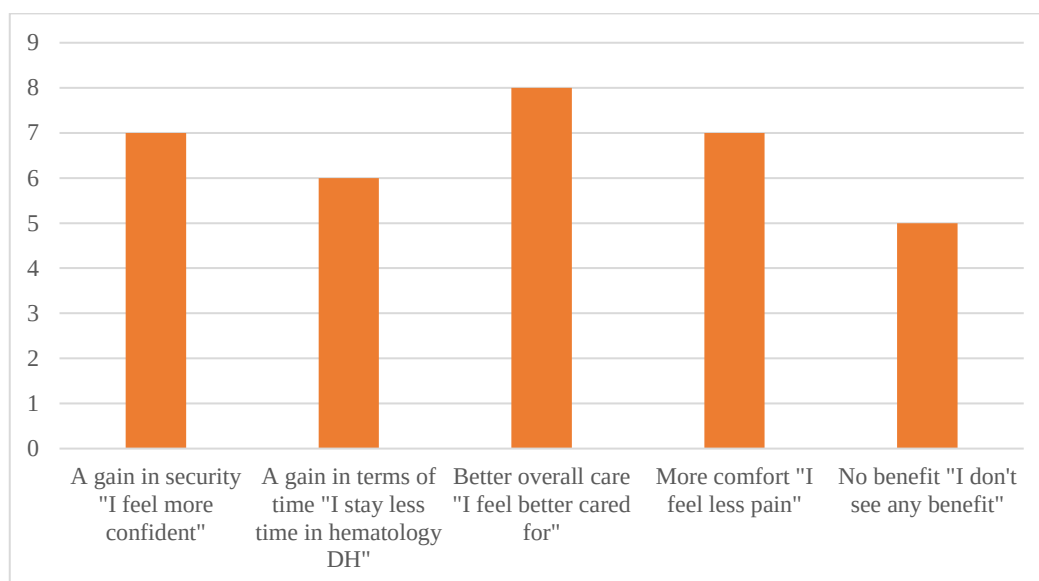


Figure 19 : Contribution of the new set-up to your care

Concerning the possible disadvantages of this new infusion set-up, 97 % of the patients did not see any. The only disadvantage mentioned by one patient concerned a feeling of cold during the first 30 seconds of infusion.

Discussion:

In this work, the installation of an automatic administration device for daratumumab SC quickly became obvious, given the information specified in the MAA and in order to protect the SRNs. Indeed, the use of a syringe for the administration of the product obliged the pharmacists to choose the ESP, for lack of an alternative, for this mode of administration and this packaging. In addition, the HDJ of hematology was already equipped with 13 ESP, which facilitated the choice of this administration device. The ESP remains a safe and precise administration device with a maximum tolerated error of 3 %.

However, the pharmacists were confronted with a problem in setting up the ESP. Indeed, they were not able to inject 15 mL in 5 minutes with the 20 mL syringes initially used. Since the biomedical department could not re-set all the ESP in an acceptable time, the pharmacists decided to change the syringe to a 50 mL syringe graduated at each milliliter. Although filling a 50-mL syringe to 15 mL is less consistent with good practice than filling a 20-mL syringe to 15 mL, the risk of over- or under-dosing the syringe was considered acceptable by the pharmacists.

Regarding the new tubing rinsing step required at the end of the administration, a discussion took place between the SRNs and the pharmacists in order to choose between a 10 mL pre-filled syringe of 0.9% NaCl and several MDs including a 10 mL ampoule of 0.9% NaCl, a 40 mm 18 G transfer needle and a 3 pieces LL 3 mL infusion syringe. It was finally decided, as explained in Table 4, that the best solution was a pre-filled syringe since, even if it represents an additional cost, it allows SRNs to reduce the number of manipulations and save time.

- SRNs' satisfaction:

The number of daratumumab infused per day per SRN ($\mu = 1.8$ daratumumab/day/SRN) is finally relatively low. However, this data remains declarative and was not queried using Chimio® software.

Satisfaction was very positive, with 93% of the SRNs surveyed using the set-up routinely and being "very satisfied" with the new set-up. It would be interesting to know the motivations of the nurses who do not use the new set-up. This result seems to contradict the fact that 100 % of the SRNs would like to see the new set-up installed routinely for daratumumab SC perfusion.

The qualities of the new set-up perceived by the SRNs are in line with the objective of this work, with high percentages of answers including "better ergonomics at work" (100%) or "reduction of MSDs" (80%). A minority saw it as "saving time". This question is probably subject to perception bias. Indeed, the time for setting up the equipment and for the infusion itself was measured in 21 patients and the average time was 9 minutes and 41 seconds with the new set-up, whereas it was only 4 minutes and 3 seconds with the old administration method. The SRNs probably see a time saving with the 5 minutes of automated administration which allows them to devote themselves to other tasks.

Concerning the three SRNs who mentioned the problems encountered with this new set-up, two mentioned the alarms of the ESP. These two SRN found the alarm annoying because it required a trip to acknowledge it in order to limit the inconvenience for the patient. The ESP was indeed set to trigger the pre-alarm one minute before the end of the infusion. Although the pharmacists heard the complaint of the SRN, they felt it was unreasonable to revise this setting and remove the pre-alarm because the ESP could be used for other infusions with drugs requiring closer monitoring for which a pre-alarm might be essential.

The 3-way valve was also described as a potential problem. No justification was given by the nurse on this point. The handling can eventually be a source of misuse, but its use remains quite simple.

Concerning the SRNs' wish to see rituximab SC infused with the same set-up, even if the number of annual administrations is also important, although lower than that for daratumumab, and therefore represents many nursing actions for which the use of the PSE would be a gain in terms of quality of life at work, the oncology pharmacy unit would probably be confronted with some difficulties. In 2021, the unit prepared 1288 rituximab 1400 mg by SC route, all prepared within the framework of binding dose campaigns for which one preparation time is specially dedicated. Production per campaign is made possible by the stability of rituximab 1400 mg in polypropylene syringes for 28 days in the refrigerator (11). As the preparation time of the anticancer drugs to be infused with the new set-up is longer, in particular because of the tubing purging step, the impact of applying this new set-up to rituximab SC 1400 mg preparations would require a review of the organization of these campaigns in order to devote more time and personnel to them. Finally, since the volume of rituximab to be administered for a 1400 mg dose is 11.7 mL, the infusion cannot be performed in a 50 mL syringe, which is currently the only syringe capable of administering such a volume in minutes (MAA rituximab SC) in order to respect good infusion practices.

- Patient satisfaction :

All patients were satisfied with the new daratumumab SC infusion set-up, with 19 out of 33 patients saying they were "very satisfied. The most frequently cited quality of the new configuration was "better overall care". The response "time saving" seems to be biased. As mentioned earlier, preparation and administration took longer with the new setup. Although the questionnaire attempted to specify the impact of the new setup compared to the old SC mode of daratumumab administration, it is possible that the 15 patients who had experienced IV, "classic" SC, and ESP administration were influenced by the considerable time-saving impact of switching from IV to SC.

The only discomfort reported by one patient was a "cold sensation" during the first 30 seconds of infusion. This is probably related to the infusion of the 0.9% NaCl contained in the purged tubing.

However, this work showed some limitations insofar as the number of nurses and patients was limited and no statistical comparison was made.

Finally, the optimization of the set-up and its implementation in the hematology DH service was a success, given the satisfaction of both nurses and patients. This initiative will be renewed by carrying out a collaborative action with the SRNs and HPT in order to find the right balance between the preservation of the working conditions of the personnel, the good use of the medication and the care of the patients.

Nom – Prénoms : CHAPRON – Pierre, Didier, Pascal

Titre de la thèse : Bon usage du daratumumab par voie sous-cutanée au cœur de l'hôpital de jour d'hématologie

Résumé de la thèse :

Contexte : Le daratumumab, indiqué en première ligne dans le myélome multiple (MM) chez les patients éligibles ou non à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) est administré depuis mai 2021 par voie sous-cutanée (SC). Cette forme SC particulièrement huileuse rend sa perfusion sur trois à cinq minutes en continu (RCP) difficile pour les infirmiers diplômés d'État (IDE) qui se plaignent de troubles musculosquelettiques (TMS).

Objectif : Mettre au point un nouveau montage de perfusion préservant les IDE, le mettre en place en routine et évaluer la satisfaction des IDE et des patients.

Méthodes : Les pharmaciens ont réalisé une étude de marché, défini un nouveau montage général et mener une évaluation pluridisciplinaire avec les préparateurs en pharmacie (PPH) et les IDE afin de déterminer le meilleur dispositif médical d'administration SC. Les pharmaciens ont mené une étude de satisfaction auprès des IDE et des patients grâce à la distribution de questionnaire dont les réponses ont été exploitées sur le logiciel Excel®.

Résultats : Le montage retenu intègre un pousse seringue électrique (PSE), un robinet 3 voies, un prolongateur purgé au NaCl 0,9 %, une seringue de rinçage et un cathéter microperfuseur sous-cutanée 22 G. Quinze IDE sur 16 ont répondu au questionnaire, 100 % d'entre eux sont satisfaits du nouveau montage et pour 93 % le nouveau montage permet « une meilleure ergonomie au travail » et doit être installé en routine. Parmi les IDE souhaitant le voir en routine, 93 % d'entre elles souhaitent une extension de ce montage à la perfusion du rituximab SC. Trente-trois patients ont été interrogés sur ce nouveau montage de perfusion, 19 sont « très satisfait » et 14 « plutôt satisfait ».

Discussion : Les patients et les IDE sont globalement satisfaits par ce nouveau montage désormais installé en routine dans le service d'hématologie pour les administrations de daratumumab SC.

Mots clés : DARATUMUMAB ; SOUS-CUTANÉE ; POUSSE-SERINGUE ELECTRIQUE ; HÔPITAL DE JOUR ; TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES.

JURY :

Président : **Madame Christine BOBIN-DUBIGEON**, Maître de conférence Universitaire, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes, Praticien Biologiste, Institut de Cancérologie de l'Ouest.

Directeurs : **Madame Clémentine FRONTEAU**, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes.
Monsieur Nicolas CORMIER, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes.

Membres du jury : **Monsieur Olivier DUVAL**, Professeur des Universités, Faculté de Santé d'Angers, Praticien Hospitalier, CHU d'Angers.
Monsieur Cyrille TOUZEAU, Professeur des Universités, UFR Médecine et Techniques Médicales de Nantes, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes.
Madame Elodie PEYRILLES, Docteur en Pharmacie, Praticien, Institut de Cancérologie de l'Ouest.
Madame Magali TAPPPIE, Cadre de Santé, CHU de Nantes.

Adresse de l'auteur : 14 rue Louis Lumière, 44000 Nantes