

Sommaire

Liste des abréviations	17
Introduction	18
Partie I : Contexte	21
A. PREPARATION DE MEDICAMENTS ANTICANCEREUX INJECTABLES	21
A. 1. Circuit des anticancéreux	21
A. 2. Délai d'attente et satisfaction des besoins.....	23
A. 3. Différents modèles d'optimisation des délais de mise à disposition des chimiothérapies	25
A.3.1. Optimisation avec validation médicale anticipée	25
A.3.2. Optimisation sans validation médicale anticipée.....	27
A. 4. Calcul des doses de chimiothérapie en fonction de la surface corporelle (SC)	32
A. 5. Limites du calcul de dose par la surface corporelle	34
A. 6. Les alternatives de calcul des posologies d'anticancéreux	36
B. STANDARDISATION DES DOSES EN CANCEROLOGIE	39
B. 1. Concept de dose standard.....	39
B.1.1. Définition	39
B.1.2. Historique	41
B.1.3. Différentes méthodes de « dose-banding »	42
B.1.4. Impact des DS.....	44
B. 2. Pertinence de la standardisation en cancérologie.....	45
B. 3. Statut des préparations de doses standards	48
B. 4. Avantages et limites des DS	50
B.4.1. Avantages	50
B.4.2. Limites	52

Partie II : Préparation de médicaments anticancéreux à doses standardisées dans les établissements de santé.....53

A. CRITERES DE CHOIX DES MOLECULES ELIGIBLES A LA STANDARDISATION	53
A. 1. Fréquence de prescription et homogénéité des dosages	54
A. 2. Variation maximale entre la dose calculée selon la SC et la DS	54
A. 3. Coût	55
A. 4. Stabilité	55
B. MOLECULES ETUDIEES DANS LA LITTERATURE	55
C. LOGICIEL CHIMIO®	59
D. INTEGRATION DES DOSES STANDARDS DANS LE CIRCUIT HABITUEL D'UNE PREPARATION MAGISTRALE	60
D. 1. Information et rôle des acteurs	60
D. 2. Nouveau circuit du médicament	61

Partie III : Mise en application à l'institut Paoli-Calmettes, CLCC de Marseille.....65

A. IPC ET ORGANISATION ACTUELLE DE L'URC	65
A. 1. Description	65
A. 2. Circuit des anticancéreux	67
A. 3. Délais de mise à disposition des anticancéreux à L'IPC	71
A. 4. Réattribution de poches non administrées	71
A. 5. Préparations anticipées	73
B. ACTIVITES – ZOOM 2018	76
C. STATUT DES PREPARATIONS DE DS	78
D. CRITERES DE CHOIX	79
D. 1. Méthode de calcul des doses standards	79
D. 2. Fréquence de prescription	79
D. 3. Stabilité	81

D. 4.	Pourcentage de préparations en DS	83
D. 5.	Répartition en fonction des services	83
D. 6.	Molécule à mise à disposition rapide	83
D. 7.	Molécule contraignante à la préparation	83
E.	CONDITIONNEMENT – PRESENTATION	84
F.	MOLECULES ELIGIBLES	84
F. 1.	Paclitaxel.....	85
F. 2.	Fluorouracile	89
F. 3.	Cyclophosphamide.....	93
F. 4.	Azacitidine Sc	97
F. 5.	Oxaliplatine.....	101
F. 6.	Cytarabine	104
F. 7.	Gemcitabine	106
F. 8.	Etoposide.....	110
F. 9.	Doxorubicine.....	113
F. 10.	Irinotecan	116
F. 11.	Carboplatine.....	119
F. 12.	Trastuzumab.....	123
F. 13.	Cisplatine	126
F. 14.	Bortezomib SC.....	129
F. 15.	Vincristine.....	132
F. 16.	Rituximab.....	135
F. 17.	Epirubicine	138
F. 18.	Nivolumab.....	141
F. 19.	Trastuzumab Sc.....	144
F. 20.	Bevacizumab.....	145
F. 21.	Rituximab Sc.....	149
F. 22.	Eribuline.....	150
F. 23.	Docetaxel	153
F. 24.	Fludarabine	156
F. 25.	Pémétréxed.....	158
F. 26.	Ifosfamide	160

F. 27. Vinorelbine	163
F. 28. Dacarbazine.....	165
F. 29. Idarubicine	167
F. 30. Carfilzomib	169
G. DOSES STANDARD CHOISIES.....	172
G. 1. Stocks.....	174
G. 2. Futures doses standards.....	175
H. INTEGRATION DES DOSES STANDARD DANS LE CIRCUIT HABITUEL DE NOTRE ETABLISSEMENT	176
H. 1. Au niveau de la pharmacie.....	176
H. 2. Au niveau des services.....	182
Partie IV : Premiers résultats et points d'évaluation	184
A. PREMIERS RESULTATS – BILAN SIX MOIS APRES LA MISE EN PLACE DES DS .	184
A. 1. DS préparées	184
A. 2. Nombre de DS préparées – proportion de dispensations en DS	184
B. POINTS D'EVALUATION	188
B. 1. Délai de mise à disposition des préparations	188
B.1.1. Validation médicale / dispensation.....	188
B.1.2. Validation pharmaceutique/ Dispensation.....	189
B.1.3. Validation / Administration	190
B.1.4. Causes des délais de mise à disposition long	190
B. 2. Fluidité de l'activité	191
B. 3. Nombre de préparations en DS jetées	192
B. 4. Répartition des Doses Standards.....	194
B.4.1. Nombre de préparation en DS attribuées.....	194
B.4.2. Nombre de DS dispensées sur les prescriptions en « flux tendu ».....	194
B.4.3. Nombre de DS dispensées sur les prescriptions en « flux tendu » et à « mise à disposition rapide ».....	195
B.4.4. Analyse des dispensations de DS sur les prescriptions anticipées et dans les services d'hospitalisation.....	197

B. 5. Analyse des préparations à flux tendu, Ho, dont une DS existe mais non dispensées en DS pour l'UDJ.....	200
B. 6. Taux de réattribution.....	201
B. 7. Evaluation des taux de prescription en DS	201
C. EVALUATION DE L'ADHESION DES ACTEURS	202
C. 1. Préparateurs.....	203
C. 2. IDE.....	204
C. 3. Prescripteurs.....	205
D. DIFFICULTES RENCONTREES	206
E. PLANNING DE DOSES STANDARD A PREPARER ET REEVALUATION DES STOCKS OPTIMAUX	207
Discussion	211
Conclusion	218
Bibliographie	221
Table des illustrations	230
Annexes	237
Serment de Galien	244

Liste des abréviations

5-FU	:	5-fluorouracile
AMM	:	Autorisation de mise sur le marché
APHP	:	Assistance publique des hôpitaux de Paris
ASC	:	Aire sous la courbe
BPP	:	Bonne pratique de préparation
CBNPC	:	cancer bronchique non à petites cellules
CE	:	Computer Engineering
CH	:	Centre hospitalier
CHRU	:	Centre hospitalier Régional et Universitaire
CHU	:	Centre hospitalier Universitaire
CLCC	:	Centre de lutte contre le cancer
CPV	:	Chimiothérapie pré-validée
CSP	:	Code de la santé publique
DB	:	Dose banding
DCI	:	Dénomination commune internationale
DFG	:	Débit de filtration glomérulaire
DS	:	Dose standard
ESOP	:	European Society of Oncology Pharmacy
HC	:	Hospitalisation conventionnelle
HEGP	:	Hôpital européen George Pompidou
Ho	:	Molécule à mise à disposition rapide. Première molécule administrées d'un protocole
HOPA	:	Association des pharmaciens d'hématologie et d'oncologie
IDE	:	Infirmier diplômé d'état
IDEC	:	IDE de coordination
IDEP	:	IDE principale
IPC	:	Institut Paoli-Calmettes
LA	:	Leucémie Aigue
LAL	:	LA lymphoblastique
LAM	:	LA myéloblastique
LH	:	Lymphome hodgkinien
LLC	:	Leucémie lymphoïde chronique
LNH	:	Lymphome non hodgkinien
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
PACT	:	Préparation anticipée de chimiothérapie
PK	:	Pharmacocinétique
PPH	:	Préparateur en pharmacie hospitalière
PUI	:	Pharmacie à usage intérieur
Sc	:	Sous cutané
SC	:	Surface corporelle
SFPO	:	Société Française de Pharmacie Oncologique
SMD	:	Syndrome myélodysplasique
UDJ	:	Unité d'hospitalisation de jour
URC	:	Unité de reconstitution des chimiothérapies
VO	:	Voie orale
ZAC	:	Zone à atmosphère contrôlée

Introduction

Les cancers représentent près d'un tiers des causes de décès en France, et le taux d'incidence des cancers augmente depuis plusieurs décennies. En 2017 le nombre de nouveaux cancers en France est estimé à 399 626 [1]. Actuellement, et depuis l'élaboration des différents plans cancers, ainsi que la circulaire de 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie [2], nous observons une augmentation du nombre de cures de chimiothérapie réalisées en ambulatoire, en Unité De Jour médicale (UDJ). Ces structures accueillent de nombreux patients chaque jour et présentent de nombreux avantages pour le patient (diminution du temps passé à l'hôpital) comme pour l'établissement de soins (diminution des coûts engendrés, nombre de patients pris en charge plus important). Entre l'examen clinique, l'entretien médical avec analyse biologique, la validation médicale puis pharmaceutique de la prescription, la fabrication des préparations de chimiothérapie, leur libération pharmaceutique et leur acheminement, l'attente est parfois longue pour les patients. Il a été démontré que le temps d'attente est un réel impact sur la satisfaction des patients [3] qui est indispensable à l'acceptation et à l'adhésion du traitement chez ces patients, atteints de cancer, dont la chronicité et la durée des traitements est de plus en plus importante. Par ailleurs, la charge de travail générée par les UDJ est concentrée sur une courte période, cela impose à la pharmacie une fluctuation de l'activité avec des pics journaliers qui augmentent encore les délais de dispensation des chimiothérapies. Ces situations sont également source de stress, pour le personnel pharmaceutique comme pour le personnel soignant, et peuvent entraîner des erreurs médicamenteuses évitables.

En réponse à ces problèmes, plusieurs solutions sont adoptées selon les établissements afin d'optimiser les délais de mise à disposition des chimiothérapies et d'améliorer l'activité à la pharmacie. Il existe des modèles d'optimisation où la préparation des poches de chimiothérapie est réalisée à l'avance, avec anticipation de la validation médicale par un appel téléphonique 24 à 48h avant la séance de chimiothérapie par une IDE de coordination [4] [5]. D'autres modèles ne nécessitent pas de validation médicale anticipée, c'est le cas par exemple de la fabrication anticipée des chimiothérapies lorsque la prescription n'est pas encore à l'état « demandé » [6] [7], du concept de dose standard, ou encore du lean management [8]. Pour couvrir les besoins des week-ends ou des jours fériés, ou encore lisser l'activité, les

préparations peuvent être anticipées en fonction des protocoles de chimiothérapie et des conditions de stabilités physicochimiques des médicaments.

Traditionnellement les doses de chimiothérapie sont préparées pour un patient donné et sont calculées en fonction de sa surface corporelle (SC) (mg/m^2), adaptée en fonction des résultats cliniques, hématologiques et biologiques et préparée extemporanément avant l'administration. Cela induit un temps d'attente pour le patient qui peut être conséquent entre le moment où la chimiothérapie est prescrite et celui où elle est administrée. Cela peut ainsi limiter le nombre de patients pouvant être pris en charge dans un service et causer des inefficiences dans l'utilisation des ressources IDE.

La pharmacie du Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de l'institut Paoli-Calmettes (IPC) observe une augmentation du nombre de prescriptions et du nombre de patients ces dernières années à effectif pharmacien / préparateur quasi constant. Dans une démarche d'amélioration de la qualité des soins et de la satisfaction des patients, l'équipe pharmaceutique a analysé et recherché un moyen de réduire le temps d'attente des patients en réduisant le délai de fabrication tout en augmentant les capacités de production. La solution que nous allons étudier ici est la standardisation des doses de chimiothérapie préparées à l'avance. Ce concept, appelé également « dose-banding » (DB), ou « dose standard » (DS), a été initié en Grande Bretagne vers la fin des années 1990. Il a été défini comme un système selon lequel, après accord entre les prescripteurs et les pharmaciens, les doses de chimiothérapie calculées en fonction de la SC sont arrondies aux doses standardisées, prédéterminées, avec une limite de tolérance de 5% [9] à 10% [10] selon les dénominations communes internationales (DCI). Ces DS sont préparées à l'avance conformément aux BPP et attribuées nominativement au moment de la prescription. Aujourd'hui ce concept est particulièrement mis en place au Royaume Unis (appliqué dans plus de 48 hôpitaux), mais semble peu implanté ailleurs. Pourtant, les bénéfices des DS ont été décrits dans la grande majorité des établissements où elles sont instaurées. En France, certains hôpitaux ont mis en place des DS pour un certain nombre de médicaments cytotoxiques (APHP Saint-Louis, Institut Curie, CH de Poissy, CHU Clermont-Ferrand, etc.).

Dans une première partie nous reprendrons les généralités concernant les préparations magistrales de médicaments anticancéreux, le concept des préparations anticipées de médicaments anticancéreux à dose standardisées et les prérequis réglementaires à leur mise en place. Dans un second temps, notre objectif consiste à synthétiser l'ensemble des données et

les différentes expériences retrouvées dans la littérature afin de sélectionner les DCI éligibles à la mise en place de DS selon des critères prédéfinis et d'étudier leur intégration dans le circuit habituel des établissements de santé. La faisabilité de la mise en place de la standardisation dans notre établissement sera alors étudiée et les DS sélectionnées pour couvrir la majorité des doses prescrites seront présentées. Enfin, plusieurs mois après la mise en place des premières DS dans notre établissement, nous étudierons les premiers résultats ainsi que les critères d'évaluation mis en place, et testés, afin d'affiner la sélection des DS et de rendre ce projet optimal.

Partie I : Contexte

A. PREPARATION DE MEDICAMENTS ANTICANCEREUX INJECTABLES

Depuis la circulaire n° 678 du 3 mars 1987 [12], qui préconise les précautions minimales pour la préparation et le circuit général des cytotoxiques, la préparation magistrale des anticancéreux est effectuée par les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé, en Zone d'Atmosphère Contrôlée (ZAC), c'est-à-dire dans une zone constituée de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulières de l'air sont maîtrisées. Ces préparations sont destinées à être injectées au patient, elles doivent donc être manipulées dans des conditions aseptiques. Cette pratique est régie par les bonnes pratiques de préparations (BPP) de novembre 2007 [13] qui définissent les règles garantissant la qualité du produit final et la sécurité des patients ainsi que celle du personnel.

A. 1. Circuit des anticancéreux

La préparation des poches de chimiothérapie fait suite à une prescription médicale individuelle, basée sur la taille et le poids du patient et éventuellement adaptée à la clinique et la biologie. Cette préparation magistrale, conformément aux BPP, se fait, après validation pharmaceutique, de façon extemporanée, au sein d'une Unité de Reconstitution des Cytotoxiques (URC) d'une PUI, par un personnel formé à la manipulation des produits cytotoxiques. Quand la préparation est terminée, elle est libérée par le pharmacien puis dispensée dans le service pour être administrée au patient.

Les cures de chimiothérapie peuvent être administrées au patient dans un service de soins, mais la majorité d'entre elles sont réalisées en hospitalisation de jour. En UDJ la prise en charge du patient est complexe et se fait à « flux tendu ». Cette prise en charge fait intervenir de nombreux acteurs entre l'arrivée du patient dans le service et son départ.

Cette prise en charge en ambulatoire présente des avantages pratiques pour le personnel de soins et pour le patient (diminution du temps passé à l'hôpital) et des avantages

économiques car un séjour en UDJ coûte moins cher qu'une hospitalisation conventionnelle (HC).

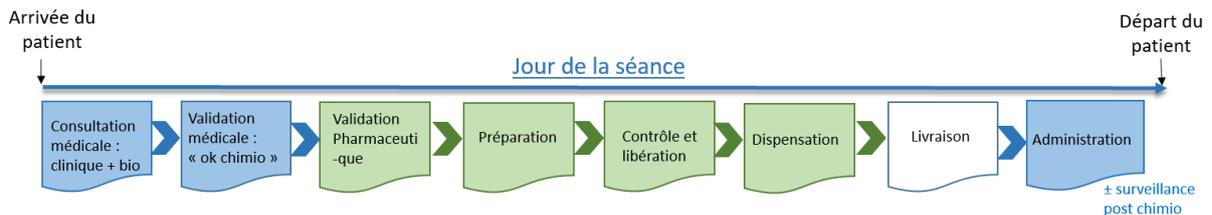


Figure 1 : Différentes étapes du circuit du médicament

La figure 1 présente les différents états d'une préparation en UDJ, de l'arrivée du patient, jusqu'à l'administration de la préparation et son départ. Dans la majorité des établissements le logiciel Chimio[®] de Computer Engineering (CE) est utilisé, il permet au circuit d'être totalement informatisé, et une traçabilité totale de celui-ci.

- Consultation médicale : c'est la première étape avant toute prescription. Dans un premier temps, le patient va être inclus dans un protocole. Cette inclusion est réalisée par un médecin spécialisé en oncologie ou en hématologie. Les protocoles de chimiothérapies (comprenant le schéma de traitement, les médicaments, solvants, doses, ordre et temps d'administration, traitement support et hydratations associées) sont mis en place et validés par l'équipe médicale et pharmaceutique de l'établissement. A partir de cette inclusion le médecin prescrit dans le logiciel en définissant la dose
- Validation médicale : à partir de la prescription, le médecin valide, donne le « ok chimio ». La prescription passe alors dans l'état « demandé ».
- Validation pharmaceutique : le pharmacien analyse la prescription en consultant le dossier du patient. Il vérifie le respect de l'indication, les intervalles entre les administrations, les doses... puis valide l'ordonnance. La prescription peut alors être mise en production.
- Préparation : dans un premier temps les fiches de fabrication et les étiquettes sont éditées par un pharmacien ou par un préparateur selon les centres. Dans chimio[®] : état « en cours de préparation ». Dans l'URC un préparateur peut alors préparer les paniers de stérilisation avec matériel, solvant et cytotoxique nécessaire, puis lancer le processus de stérilisation dans le sas de l'isolateur. Une fois stérilisée, la préparation est dans l'isolateur et peut être réalisée. Dans chimio[®] : état « préparé ».
- Contrôle : Un contrôle visuel des volumes, des solvants et des molécules (numéro de lot, dates de péremption, concentration...) doit être réalisé par un deuxième

préparateur présent dans l'URC. Certains centres se sont affranchis de cette étape grâce au contrôle libérateur des préparations de cytotoxiques par capture vidéo (DrugCam[®]). D'autres centres réalisent pour chaque préparation un contrôle de qualité gravimétrique et analytique (spectrométrie, analyse par injection en flux continu couplé à une détection à barrettes d'iode, multispec UV et IR...)

- Libération : Un pharmacien libère alors les préparations. Le préparateur peut alors imprimer le bon de dispensation. Dans Chimio[®] : état « dispensé »
- Livraison / réception : Transport des préparations de la PUI aux services de soins par une équipe dédiée à cette activité. Les poches doivent être réceptionnées par une IDE et être signée comme conforme.
- Administration : Cette étape doit être tracée dans le logiciel Chimio[®] par l'IDE. Dans Chimio[®] : état « administré ».

Chaque cure peut comprendre plusieurs préparations différentes pour un même patient, et chaque service de soin prend en charge quotidiennement de nombreux patients sous chimiothérapie. A la PUI, le flux de préparations est régulé par les prescriptions médicales, il est rarement continu sur une journée d'activité et fluctue, avec une succession de pics et de creux d'activité durant lesquels, la charge de travail, pour le pharmacien et les PPH, est importante et peut être source de stress et d'erreurs. Il en est de même au niveau de l'UDJ pour les équipes médicales et les IDE. Ceci génère également des temps pour le patient pouvant atteindre parfois plusieurs heures, et une efficacité non optimale dans la rotation des fauteuils et dans la capacité d'accueil de l'UDJ.

A. 2. Délai d'attente et satisfaction des besoins

L'incidence du cancer a augmenté de 8% entre 2012 et 2015 en France, entraînant un plus grand nombre de patients traités et un plus grand nombre de lignes de traitement [14]. Le nombre de préparations à réaliser étant en augmentation, à effectif souvent constant, le délai d'attente des patients peut parfois être long.

De nombreux établissements ont cherché à connaître le ressenti des patients à travers diverses enquêtes de satisfaction [15 – 17]. Comme le précise l'étude menée par Kallen [18] le degré de satisfaction des patients va agir sur l'acceptation du traitement administré, et les temps d'attente trop importants génèrent stress et fatigue pour les patients. Il est donc important de s'en préoccuper et de chercher à le minimiser. Selon une étude [19] dont le but était

d'identifier, chez 692 patients cancéreux soumis à un traitement ambulatoire, les facteurs associés à la satisfaction, la conclusion était qu'un certain nombre de facteurs cliniques ou sociodémographiques étaient associés de manière significative à différentes échelles du questionnaire de satisfaction. Cependant, le principal facteur déterminant était l'état de santé global du patient, soulignant l'importance de mesurer et d'ajuster l'état de santé auto-perçu lors de l'évaluation de la satisfaction.

L'équipe de Paterson [20] confirme que le délai d'attente est préjudiciable à la compliance des patients atteints de maladies chroniques. Sandoval [21] a démontré que, sur près de 1 800 personnes recevant une cure de chimiothérapie, 70% des patients trouvaient leur temps d'attente trop long. Anderson [15] a permis de préciser que c'était le délai d'attente des traitements et non le temps de la consultation qui était préjudiciable. Enfin, l'étude de Thomas [22] a montré que, sur 252 patients, 49% d'entre eux trouvent le délai d'attente de leur traitement trop long. Une étude réalisée par UNICANCER [3] montre que la communication avec les professionnels de santé, leurs disponibilités, l'information fournie au patient ainsi que le temps d'attente ont un réel impact sur la satisfaction des patients. D'autres publications [23] ont demandé aux patients et aux personnels de soin les axes d'amélioration à envisager pour les séjours à l'hôpital. Elles ont montré que le principal point à améliorer était la diminution du délai d'attente des patients.

Selon les données 2011 de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO), sur les 102 établissements de l'étude, le délai moyen entre le OK chimio médical et la livraison dans le service (c'est-à-dire le « temps pharmacie ») était, inférieur à 1h pour 60,8%, entre 1h et 1h30 pour 31,4% et supérieur à 1h30 pour 7,8% d'entre eux. Sur les 12 établissements ayant une activité supérieure à 30 000 préparations par an : inférieur à 1h (25%), entre 1h et 1h30 (58,3%), supérieur à 1h30 (16,7%).

La principale cause d'insatisfaction des patients est donc le délai d'attente pour recevoir les chimiothérapies, qui est, en grande partie, due au temps pris pour la préparation des traitements [24]. L'introduction du DB dans un grand centre de cancérologie britannique a permis de diminuer les temps d'attente des patients de plus de 60% et de réduire de 80% les heures supplémentaires des IDE [25]. Cela conforte encore l'idée que le concept standardisation des doses peut constituer une évolution dans la mesure où des doses prêtes à l'emploi présenteraient l'avantage d'une disponibilité immédiate, sans délai de préparation, pour le patient.

A. 3. Différents modèles d'optimisation des délais de mise à disposition des chimiothérapies

Aujourd'hui, l'objectif de réduire le temps de mise à disposition des préparations, essentiellement en ambulatoire, tout en conservant les exigences de qualité et de sécurité imposées par les BPP et les référentiels admis de la SFPO. Selon la recommandation n°12 de la SFPO [26] « En fonctionnement optimal, le délai d'attente d'un patient pour l'administration d'une préparation en hospitalisation de jour ne doit pas dépasser une heure après le feu vert médical (hors études cliniques) ». Afin de diminuer le temps d'attente des patients, depuis une dizaine d'années, des équipes se penchent sur les solutions possibles pour optimiser la préparation des chimiothérapies au sein des unités de production afin d'en fluidifier le circuit et optimiser l'organisation des UDJ.

A.3.1. Optimisation avec validation médicale anticipée

Chimiothérapies « pré validées »

Plusieurs méthodes de chimiothérapie avec validation médicale anticipée ont été décrites dans la littérature. Ce concept consiste à ce que le patient réalise un bilan biologique dans les 72h précédant la séance, puis, il est contacté à domicile, par téléphone, par un IDE, 24 à 48h avant la séance afin d'évaluer la toxicité et les données cliniques à l'aide d'un questionnaire ou d'un formulaire standardisé et adapté à chaque protocole de chimiothérapie. Il s'agit en fait d'une évaluation du patient sur certains critères. Des prérequis sont nécessaires à cette mise en place : la mise en place des critères d'éligibilité (profil de patient / protocole de chimiothérapie), l'information des patients avec la signature d'un consentement, la réalisation de formulaire standardisé de recueil des informations des patients ou encore la réalisation des questionnaires. Cette évaluation clinique pendant l'inter-cure est indispensable à la validation anticipée de la chimiothérapie. Les IDE de coordination (IDEC) (ou IDE pivot au Canada) ont un rôle majeur dans ce concept. Ce sont des IDE qui ont pour objectif d'améliorer le parcours de soin des malades et de mettre en place une coordination accrue entre les professionnels hospitaliers et les professionnels de santé de proximité. Les IDEC doivent être formés et expérimentés afin de gérer les éventuels effets indésirables et anticiper leurs prises en charge avec une anticipation de l'adaptation du traitement ou des soins supports. Certains centres, comme l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) (Paris), font appel à des IDE d'une plateforme médicale externalisée [4] [7], d'autres à des IDEC comme le CLCC François Baclesse de Caen [5]. Selon les hôpitaux, le médecin référent de l'UDJ donne le « ok

chimio » la veille avant 14h ou 14h30 et réalise le jour de la séance soit une simple visite médicale [4], soit une consultation médicale à la suite de laquelle il donne le « ok dispensation » [5]. Dans d'autres centres (institut de cancérologie de Lorraine par exemple) c'est l'IDEC qui donne un « ok préparation » la veille et le médecin le « ok chimio » le jour de la séance, après une consultation médicale.

Enfin il existe des programmes de suivi à distance des patients comme par exemple le programme COACH (COordination Assistance Chimiothérapie) lancé en 2013 à l'institut universitaire du cancer de Toulouse, où le patient bénéficie d'un suivi téléphonique individualisé au domicile par l'IDEC à J3 J7 et J9 de chaque cure puis à J-1 de la cure suivante. Le médecin référent de l'UDJ donne son « ok chimio » la veille de la séance et réalise simplement une visite médicale le jour de la séance.

Le programme PROCHE (PRogramme d'Optimisation du Circuit CHimiothErapie) [27] a été développé en 2012 par l'équipe de l'HEGP à Paris. 1037 patients inclus dans ce programme ont été comparés à 513 patients témoins. Les résultats ont montré une réduction significative du séjour moyen à l'hôpital de 66 minutes, une diminution du gaspillage de médicaments de 6% à 2%, une augmentation significative du taux d'occupation des lits de 1,35 à 1,61 patients/lit/jour, ainsi qu'une meilleure prise en charge du patient et une meilleure gestion des effets secondaires grâce à l'adaptation des soins support, en particulier la fatigue, la douleur, les neuropathies et les nausées, et une meilleure gestion du stress des patients et de l'équipe médicale.

Sur le même principe le programme STAR mis en place en 2016 à l'hôpital Foch d'Ile de France [7] consiste à la mise en place du suivi des traitements oncologiques par appels réguliers afin d'évaluer à distance, pour un patient donné, la tolérance de la chimiothérapie avant la cure suivante. Le suivi a pour objectif de préparer la venue du patient en hôpital de jour et d'anticiper sa prise en charge dans les meilleures conditions. Les bénéfices attendus pour le patient sont l'amélioration de sa prise en charge par un meilleur suivi et une anticipation de la prescription de soins de support, et l'amélioration de la satisfaction notamment par une réduction du temps d'attente. Les résultats obtenus dans cette étude sont encourageants, en trois mois, 382 adhérents, augmentation du taux d'anticipation des molécules onéreuses de 0% à 40% et réduction du taux de préparations détruites car non administrées de 5% à 2%.

Dans toutes ces méthodes, la pharmacie peut anticiper les préparations des chimiothérapies. Celles-ci sont préparées la veille du rendez-vous du patient lors des périodes de « creux », sont stockées, puis le jour de la séance elles sont dispensées à l'UDJ.

Dans chacun des cas un pourcentage d'anticipation significatif a été démontré, avec une diminution des délais d'attente pour les patients, une augmentation des taux d'occupation des fauteuils par jour dans les UDJ, une réduction des pertes de préparations de chimiothérapies non administrées et un lissage sur la journée de l'activité de production à la pharmacie et à l'UDJ. Ces résultats sont fréquemment associés à un taux de satisfaction des patients frôlant les 100%, le patient se sent plus accompagné. La seule limite citée, et qui est redondante, est la limite financière de la mise en place du concept.

A.3.2. Optimisation sans validation médicale anticipée

Fabrication anticipée des chimiothérapies grâce à un logiciel d'aide : FabACT®

FabACT® est un logiciel d'aide à la décision de la préparation anticipée utilisant le modèle connu « analytical hierarchy process » (AHP) capable de combiner plusieurs critères pour l'aide à la prise de décision. La hiérarchie analytique a été mise au point par Thomas L. Saaty dans les années 1970 [28]. FabACT® peut aider à la détermination des anticancéreux à privilégier pour une préparation anticipée. Ce logiciel a été utilisé et évalué par l'unité de chimiothérapie de l'HEGP (APHP, Paris) [6] [29] pour identifier les médicaments que la pharmacie pouvait produire à l'avance.

L'utilisateur du processus peut structurer les problèmes sous la forme d'une hiérarchie, telle que : l'objectif principal, les critères principaux, les sous critères et les alternatives.

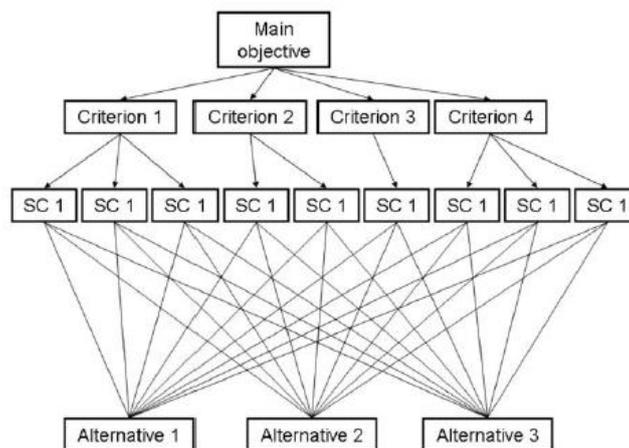


Figure 2 : structure hiérarchique globale de l'AHP selon [28].

Tout d'abord, le pharmacien doit créer la liste des médicaments anticancéreux préparés dans l'URC de l'établissement. Pour chaque anticancéreux il doit préciser le nombre de préparations faites, le prix des flacons, les doses préparées, la répétitivité de chaque dose, la stabilité après dilution et la difficulté de préparation. Ensuite, le logiciel guide l'utilisateur à

travers une série de jugements, sur l'importance relative des objectifs par rapport à l'objectif principal. Les trois principaux objectifs définis par l'HEGP étaient les suivants : l'activité (divisée en 3 sous-objectifs : nombre de préparations, répétitivité de la dose et intervalle entre la prescription et l'administration), les caractéristiques des anticancéreux (divisées en 2 sous-objectifs : difficulté de la préparation et stabilité) et le coût (prix du médicament). Le pharmacien peut classer les objectifs ou sous objectifs selon leur importance. Ainsi, le logiciel calcule les poids, en pourcentage, de chaque objectif et sous-objectif. Selon les jugements rendus et les données disponibles, le logiciel classe tous les médicaments anticancéreux, celui avec le pourcentage le plus élevé est le plus approprié pour une préparation anticipée.

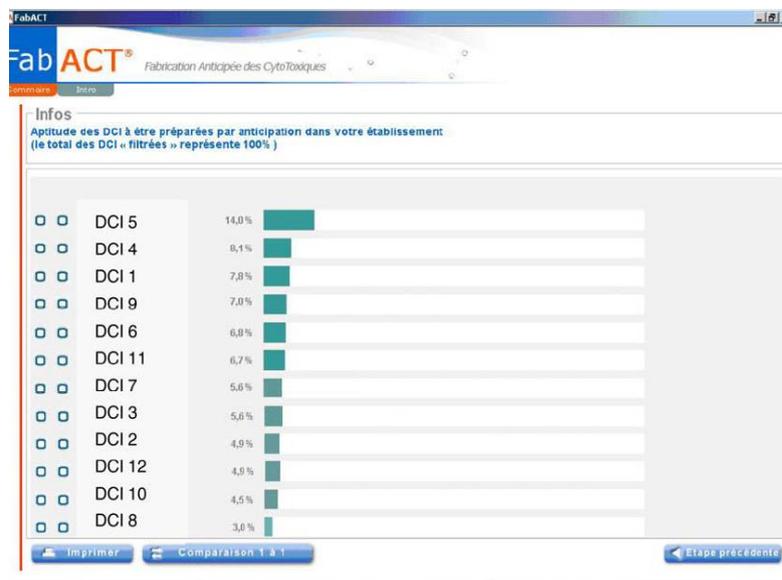


Figure 3 : Capture d'écran de FabAct® des 12 premières DCI du résultat de l'étude [29]

L'HEGP a alors anticipé la préparation des 4 premiers médicaments les plus éligibles à une préparation anticipée (5-FU, cisplatine, carboplatine et paclitaxel). Puis, ils ont effectué un suivi des préparations détruites en identifiant les causes et calculé le temps gagné pour le patient et pour les préparateurs en pharmacie. 3913 (50,2%) préparations anticipées ont été effectuées et parmi celles-ci, 470 (12%) ont été détruites (0,4% du coût de toutes les préparations, 14,4% du coût des préparations anticipées) avec pour principale cause la péremption de la préparation.

INN	Patients treated with an anticipated preparation	Anticipated preparations	Destroyed anticipated preparations (%)	Cost of anticipated preparations (€)	Cost of destroyed anticipated preparations (€) (%)
Carboplatin	239	966	147 (15.2)	16 627.9	2824.5 (17)
Cisplatin	158	1007	97 (9.6)	3 146.6	352.9 (11.2)
Fluorouracil	212	1513	157 (10.4)	2 755.9	269.5 (9.8)
Paclitaxel	85	427	69 (16.2)	46 629	6542.8 (14)
Total	694	3913	470 (12)	69 159.4	9989.7 (14.4)

INN, International Nonproprietary Name.

Tableau 1 : Préparations anticipées à L'HEGP [29]

Le temps d'attente moyen par patient a été réduit de 118 minutes à 68 minutes. Le temps gagné pour le personnel de la pharmacie par mois représentait environ 3 870 minutes soit 2,7 journées de travail de huit heures par mois.

Ce logiciel n'est aujourd'hui plus disponible, cependant le concept de préparation à l'avance est désormais utilisé par plusieurs centres. Les médecins réalisent la prescription des chimiothérapies de façon anticipée, plusieurs jours à l'avance, afin que la pharmacie puisse préparer en avance la perfusion nominativement (selon la stabilité chimique des anticancéreux) alors que le statut de la chimiothérapie est à l'état « prescrit » dans le logiciel Chimio[®]. Le jour de la cure, le médecin donne son « ok chimio » lors de la consultation médicale et la poche peut être dispensée immédiatement dans le service [29]. Dans l'hypothèse où le prescripteur ne donne pas son accord pour administrer la chimiothérapie, si la préparation n'est pas standardisée mais adaptée à la SC du patient elle doit souvent être jetée. Si la préparation est standardisée, la poche peut être réattribuée ultérieurement par la pharmacie à un autre patient qui bénéficiera de la même dose standardisée [30]. Ce procédé est sous la responsabilité du pharmacien en charge de l'URC et doit alors faire l'objet de procédures sécurisées définissant les modalités de la réattribution afin d'éviter tout risque d'erreurs [31].

Modélisation en temps réel

Une étude a été réalisée au CHRU Bretonneau à Tours (France) [32] dont l'objectif était de mettre au point un système qui peut programmer, contrôler et suivre les préparations de chimiothérapie. Le concept de modélisation en temps réel a été développé en collaboration avec le laboratoire informatique de l'école Polytechnique de Tours, avec la société ETICSYS et avec Computer engineering.

Dans un premier temps (entre 2006 et 2008), l'équipe pharmaceutique s'est tournée vers le développement d'un logiciel appelé Planif onco[®] qui est un outil d'aide à la prise de décision pour la planification de la production des tâches quotidiennes permettant une organisation plus fluide [33]. Il organise en temps réel le planning des chimiothérapies à réaliser afin de pouvoir délivrer celles-ci à temps et de minimiser les retards de livraison pour le patient. Les pharmaciens et les préparateurs ont une vue globale de la production. Pour ce faire, des algorithmes ont été développés et c'est un modèle heuristique qui a permis de donner naissance à ce principe de modélisation en temps réel. L'objectif est de créer de manière automatique sur le logiciel de production, un planning des préparations de chimiothérapies à

réaliser pour chaque patient en tenant compte des heures prévues d'administration. De plus, en cas de protocoles comportant plusieurs chimiothérapies avec des intervalles de temps à respecter, le module est capable de calculer automatiquement les heures auxquelles celles-ci devront être préparées.

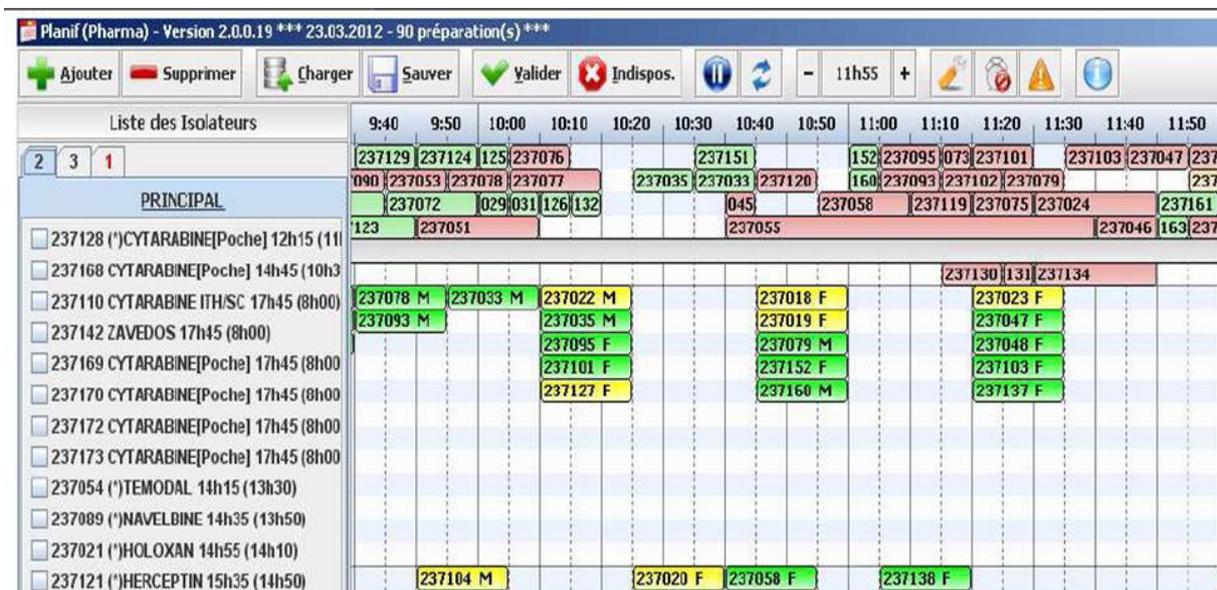


Figure 4 : Exemple d'un planning de fabrication sur Planif onco®

Dans un second temps (entre 2008 et 2010), l'équipe pharmaceutique de Tours a poursuivi son travail en développant un autre logiciel : Pilote onco® qui est un logiciel de traçabilité chargé de la maîtrise du processus de production et d'une traçabilité complète de chaque étape (validation pharmaceutique, préparation du plateau, contrôle du plateau, stérilisation, réalisation de la préparation, contrôle visuel, contrôle analytique, libération, stockage, envoi, réception et administration). Pour simplifier le processus de saisie des données, la plupart d'entre elles peuvent être saisies grâce à des lecteurs de codes-barres. Cette méthode de saisie permet aux utilisateurs (pharmaciens, préparateurs, coursiers, IDE) de gagner un temps précieux. En plus d'assurer une traçabilité, l'outil vérifie chaque étape du flux de travail : sécurité chronologique des opérations d'une préparation, respect des droits des utilisateurs en fonction des postes, etc.

Aujourd'hui, ce projet de gestion de production des préparations de chimiothérapies se nomme OncoSuite® et est composé des 2 logiciels : PlanifOnco® pour planifier la production et PiloteOnco® pour assurer la traçabilité. Une interface existe avec le logiciel de prescription Chimio®. Pilote® reçoit donc les données concernant le patient, son heure d'arrivée, la prescription, les conditions de préparation et conservation, et les informations sur les heures prévues d'administration, en temps réel, et les transmet à Planif®. Les données transmises sont

celles nécessaires pour déterminer une séquence de préparation dans les stérilisateurs et les isoteurs, en fonction de leurs disponibilités, afin d'optimiser la production. De plus le logiciel prend en compte la vitesse de travail des préparateurs (avancés / stagiaires) lors de la détermination de la planification. Les pharmaciens et préparateurs utilisent les recommandations de Planif[®] pour programmer les préparations tout en gardant néanmoins le contrôle sur les décisions finales en matière de planification. L'information la plus importante nécessaire à OncoSuite[®] est la séquence d'administration des médicaments car à partir de cette séquence, OncoSuite[®] va planifier leur préparation en tenant compte de toutes les étapes de préparation et des temps nécessaires à chacune d'elle, pour que tous les médicaments à administrer à un même patient soient prêts en même temps et à un moment compatible avec l'objectif d'attente du patient fixé par l'établissement. De plus, OncoSuite[®] groupera les médicaments du protocole d'un patient pour qu'en cas de retard ou de priorité du patient, il replanifie les préparations afin qu'elles soient prêtes au nouvel horaire. Ce système permet donc une cohérence des flux de production : « la bonne préparation au bon moment »

De plus la fenêtre principale de Pilote[®] permet, à l'aide d'un code de couleur, de visualiser toutes les préparations en cours et permet donc un contrôle de la production en temps réel. Cet outil permet donc un suivi précis de la production, une sécurité et un contrôle des phases de production, et une traçabilité complète de chaque opération de la prescription médicale jusqu'à l'administration de la chimiothérapie au patient.

Une évaluation sur une période de six mois avant et après la mise en place de ce système a été réalisée. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant:

	March 09 to Aug. 09	Sept. 09 to Feb. 10
Number of preparations	11 442	11 379
Index of productivity	7.7	7.3
Number of monthly preparations by operators	390.5	394.7
Production and delivery time	54.5	46.3
Preparations on time	66.16%	71.74%
DDP [0,15]	12.67%	11.72%
DDP [15,30]	8.13%	6.97%
DDP [30,45]	8.65%	6.90%
DDP [45,+∞]	4.39%	2.67%

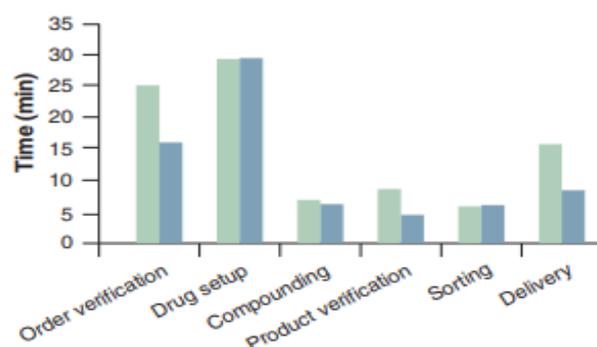
Tableau 2 : résultats sur 6 mois avant et après la mise en place de OncoSuite[®] [32]

Les résultats montrent les impacts positifs de ce logiciel, comme l'optimisation de la production (+ 4,2 préparations par mois par préparateur), une réduction de 8,2 minutes du délai moyen de mise à disposition des préparations (54,5 vs 46,3 minutes), une augmentation du pourcentage de préparations livrées dans les délais (<1h) de 5,58% (66,16% vs 71,76%), et

réduction des temps des préparations retardées (DDP) dans chacun des intervalles de minute. De plus, un gain de temps pour le personnel de la pharmacie (2h par jour pour le pharmacien responsable de la production) a été démontré.

Lean Management

Le lean management est un outil d'optimisation permettant d'améliorer les performances en éliminant les étapes et les actions sans valeurs ajoutées dans le processus de production. Le département pharmacie de l'hôpital de Yale New Haven a appliqué le lean management au circuit des chimiothérapies [8]. Ils ont identifié 38 possibilités de réduire les « étapes inutiles » et d'augmenter l'efficacité. Le temps de validation pharmaceutique a été réduit de 33%, 52% de diminution pour les temps de contrôle et 47% de réduction des temps de dispensation. Ce qui entraîne une diminution du délai de mise à disposition global de 20 minutes (90 min avant la mise en place du lean management et 70 minutes après)



Graphie 1 : délai de mise à disposition des médicaments avant (en vert) et après (en gris) la mise en place du lean management [8]

Un autre modèle d'optimisation des délais de mise à disposition des chimiothérapies sans validation médicale anticipé existe et n'a pas été cité ici : le « dose banding ». C'est le processus que nous avons décidé d'étudier dans ce travail, que nous allons décrire dans la suite de ce document et mis en place dans notre établissement

A. 4. Calcul des doses de chimiothérapie en fonction de la surface corporelle (SC)

Les anticancéreux sont des molécules à index thérapeutique étroit et ont par conséquent un mode de prescription particulier. C'est pourquoi, dès l'apparition des premières molécules, les médecins ont cherché à individualiser les doses prescrites afin que la dose d'anticancéreux administrée soit optimale, produisant un effet anti tumoral maximal associé à un niveau de

toxicité acceptable. Au début de l'utilisation des agents cytotoxiques, le calcul de la dose était basé sur le poids des patients [34]. A partir des années 1960, suite aux publications de Donald Pinkel [35] et Freireich [36], a été instauré le calcul des doses en fonction de la SC. L'étude de Pinkel a démontré l'intérêt de calculer la posologie selon la SC, et non selon le poids, sur des animaux (rats, souris, hamster, etc.) et sur les humains (enfants et adultes) en testant la posologie de quatre molécules anticancéreuses (méthotrexate, actinomycine D, triethylenethiophosphoramide, méchloréthamine) selon le poids ou la SC. La SC représente la surface externe cutanée d'un individu. L'intérêt du calcul de la dose en fonction de la SC est expliqué par le fait que la SC est un meilleur indicateur de l'activité métabolique que le poids et par l'existence d'une corrélation entre la SC et certaines fonctions organiques comme l'élimination rénale (nombre de néphrons, poids des reins, filtration glomérulaire) ou encore le volume sanguin. [37]. Cette corrélation n'a en fait été démontrée que pour quelques molécules : le paclitaxel [38] et le busulfan par voie orale [39].

Traditionnellement, les doses de médicament cytotoxique sont calculées (à quelques exceptions près) en fonction de la SC du patient dérivée de la formule mathématique de Dubois et Dubois publiée en 1916 [40]. Cependant cette formule est contestée car elle n'a été calculée qu'à partir d'un panel de 9 individus (8 adultes et 1 enfant). De nombreuses études [41-42] ont permis de développer d'autres formules de calculs.

Author	BSA formula
Boyd*	$BSA (m^2) = Wt (kg)^{0.4838} \times Ht (cm)^{0.3} \times 0.017827$
Gehan and George†	$BSA (m^2) = Wt (kg)^{0.51456} \times Ht (cm)^{0.42246} \times 0.02350$
Mosteller‡	$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Ht (cm) \times Wt (kg)}{3600}}$
	or
	$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Ht (in.) \times Wt (lb)}{3131}}$
Haycock et al.§	$BSA (m^2) = Wt (kg)^{0.5378} \times Ht (cm)^{0.3964} \times 0.024265$
Du Bois and Du Bois	$BSA (m^2) = Wt (kg)^{0.425} \times Ht (cm)^{0.725} \times 0.007184$

*Based on 197 observations.¹⁸

†Based on direct measurements of 401 individuals.

‡Simple modification of the equation by Gehan and George.

§Based on measurements of 81 individuals ranging from premature infants to adults.

||Based on measurements of nine individuals, one of whom was a child.

Tableau 3 : Formules de calcul de la Surface Corporelle (SC) [41]

Ce mode de calcul conduit à une valeur très précise et individuelle de dose prescrite à partir d'une formule imprécise [41] [43] remise en cause depuis quelques années [34] [44-49]. Par

ailleurs, la relation entre SC, dose de cytotoxique délivrée au niveau tumoral et toxicité demeure encore floue [34].

Cependant, depuis l'étude de Pinkel [35], la recherche des posologies toxique et thérapeutique dans le développement de médicaments anticancéreux lors des essais précliniques (chez l'animal) et cliniques (chez l'Homme) est réalisée en fonction de la SC [50]. Ce mode de calcul est donc conservé et utilisé lorsque les molécules obtiennent l'autorisation de mise sur le marché (AMM). En cancérologie aujourd'hui, faute d'alternatives validées, le dosage basé sur la SC, même imparfait, reste le seul système en pratique.

A. 5. Limites du calcul de dose par la surface corporelle

Il est reconnu que le calcul de la dose de médicament de chimiothérapie en fonction de la SC n'est pas la méthode la plus précise pour calculer les doses de chimiothérapie. En effet, la SC elle est dépendante du poids et de la taille des patients, mais est estimée à l'aide d'une formule, et non mesurée. Ces formules sont imprécises, dérivées d'études utilisant un petit nombre de sujets [51] et toutes les formules ne donnent pas la même SC et ne prennent pas en compte les poids extrêmes. Les études actuelles indiquent que les doses fondées sur la SC ne parviennent pas à réduire la variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique intra- et inter-patients pour la majorité des médicaments [52].

Pour certains agents cytotoxiques, d'autres paramètres (poids, DFG...) sont utilisés pour calculer la dose à administrer. Pour les spécialités administrées par voie orale (VO) comme pour les thérapies ciblées, disponibles sous forme de dose fixe, la posologie calculée en mg/m² conduit en définitive à une dose arrondie imposée par les dosages existants des spécialités disponibles.

L'utilisation de la SC comme base pour le calcul des doses de chimiothérapie repose sur le principe que les capacités d'élimination sont proportionnelles à la SC et que, pour obtenir les mêmes concentrations plasmatiques, les doses doivent être rapportées à ce paramètre [53]. En pratique, plusieurs études ont réfuté ce postulat. En 1990 Grochow et al. [52] ont étudié la corrélation entre paramètres pharmacocinétiques et poids, taille et SC pour neuf anticancéreux. La conclusion était que la normalisation des doses à un de ces trois paramètres n'avait qu'un intérêt limité et que la SC n'était pas plus utile que le poids ou la taille seuls. En 2002, l'équipe de Baker [54] montrait que le calcul des doses selon la SC ne réduisait la variabilité interindividuelle de la clairance que pour 5 médicaments anticancéreux sur les 33

étudiés. Gillian [42] compare dans le tableau 4 les SC obtenues à partir des différentes formules pour 3 patients avec des poids et des tailles différentes.

		Variance par rapport à la moyenne (%)		Variance par rapport à la moyenne (%)		Variance par rapport à la moyenne (%)
Taille (m)	1.7		1.4		2.0	
Poids (kg)	75		120		60	
SC (Dubois)	1,86 m ²	-1,59	1,98 m ²	-9,59	1,91 m ²	+4,95
SC (Mosteller)	1,88 m ²	-0,53	2,16 m ²	-0,17	1,82 m ²	0
SC (Haycock)	1,89 m ²	0	2,26 m ²	+3,19	1,79 m ²	-1,65
SC (Gehan et George)	1,90 m ²	+0,53	2,23 m ²	+1,83	1,81 m ²	0,55
SC (Boyd)	1,91 m ²	+1,06	2,32 m ²	+5,94	1,77 m ²	-2,75
Moyenne	1,89 m ²		2,19 m ²		1,82 m ²	

Tableau 4 : Comparaison des SC obtenues par les différentes formules pour 3 personnes [42]

D'après ces résultats, la formule de Mosteller semble être la plus homogène alors que celle de Dubois possède la variabilité la plus importante. De plus, la majorité de ces études ont été réalisées sur une population homogène et en bonne santé, ce qui n'est pas représentatif de la population traitée en oncologie. Enfin, les différentes formules possèdent comme variables le poids et la taille des patients, qui sont rarement réévalués à chaque cycle et elles ne tiennent pas compte de l'obésité ou de la cachexie. L'étude de l'équipe de Verbraecken [55], comparant les principales formules de calcul, a montré que la formule de Mosteller était la plus adaptée chez l'individu obèse tandis que la formule de Dubois avait tendance à sous-estimer la SC de cette population. Néanmoins, l'expérience de Yu [56] démontre que l'obtention d'une SC par la formule de Dubois permet d'obtenir des résultats comparables à une mesure par scanner anthropomorphe 3D.

Dans la formule de l'aire sous la courbe (ASC) d'un médicament, la SC n'intervient pas. L'ASC d'une molécule représente le taux d'exposition des cellules à un médicament déterminant son efficacité et sa tolérance [57]. L'ASC est égale au rapport de la dose absorbée sur la clairance du médicament. Les deux variables à ajuster pour obtenir une ASC optimale sont donc la dose administrée (ajustable) et les capacités d'élimination des individus pour chaque molécule administrée (non modifiable). Ces études ont montré que seule la clairance d'un médicament permet de connaître son profil d'élimination et ainsi d'adapter la dose pour avoir une ASC optimale. Cette clairance n'est, dans la majorité des cas, pas reliée à la SC des

patients [46]. Elle est sous la dépendance de nombreux paramètres pharmacocinétiques (PK) très différents selon les molécules, du profil d'élimination de la molécule ainsi que des capacités individuelles de métabolisation et d'élimination. Dans la majorité des cas, il n'existe pas qu'une seule voie d'élimination mais une multitude avec des degrés différents d'activité. De plus, de nombreux facteurs (individuels, biologiques, génétiques, environnemental, etc.) peuvent modifier ces paramètres qui ne sont pas tous identifiés ni mesurables en routine mais n'ont pour la plupart aucune corrélation avec la SC. Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses recherches ont été publiées sur la PK des molécules anticancéreuses remettant en cause l'utilisation de la SC dans le calcul de la dose optimale à administrer.

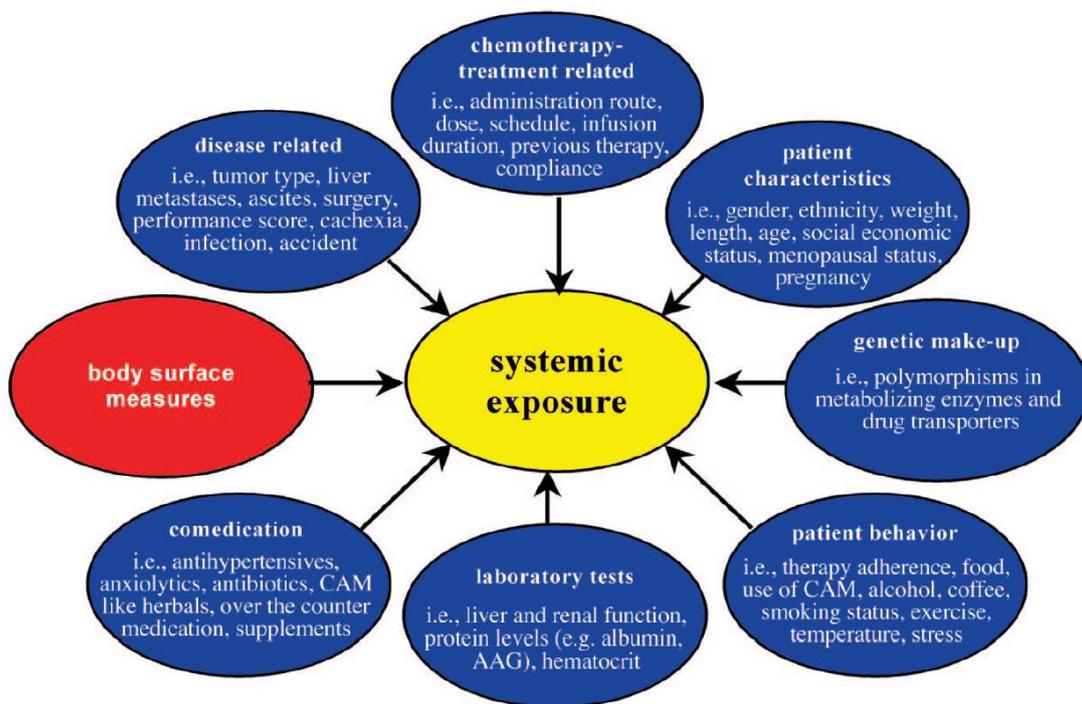


Figure 5 : paramètres influençant l'exposition systémique à une molécule (selon [58])

En conclusion, en l'absence de stratégie de dosage alternative, l'individualisation de la dose basée sur la SC est pratiquée depuis de nombreuses années, et ces doses, calculées au milligramme près, sont souvent réduites en raison de la toxicité clinique ou biologique, de la déficience organique ou de l'âge [46]. Les poches sont ensuite fabriquées à cette dose spécifique.

A. 6. Les alternatives de calcul des posologies d'anticancéreux

Nous venons de voir que de nombreuses études ont montré que le calcul des posologies en fonction de la SC n'était pas adapté à la plupart des anticancéreux. Une des principales

conséquences est le nombre de patients sous-dosés, comme l'a souligné Gamelin [59] dans son étude où 80% des patients, après une première dose de 5-FU calculée selon la SC, étaient en dessous de l'ASC désirée. Face à ces résultats, les auteurs préconisent de trouver d'autres méthodes pour ajuster les doses d'anticancéreux [44] [54].

Pour la population obèse, la pratique courante est de plafonner la SC à 2 m² ce qui revient à diminuer leur posologie. L'étude de Sparreboom [60] démontre que cette pratique n'est pas à encourager car elle entraîne une diminution d'exposition (ASC) par rapport à l'utilisation du poids réel pour la majorité des molécules. De plus cela implique un sous-dosage fréquent pouvant se traduire par une perte de chance en termes de survie [60] [61]. Chez ces patients obèses, la question de l'utilisation du poids réel ou du poids idéal se pose. Ce dernier est défini comme « le poids perçu comme étant le plus sain pour un individu, déterminé principalement en fonction de sa taille, et pondéré par le sexe, l'âge, et le degré de développement musculaire ». Selon que le médecin utilise le poids idéal ou le poids réel, l'écart entre les doses peut atteindre jusqu'à 20% [62].

Pour certaines molécules anticancéreuses, la posologie n'est plus adaptée à la SC mais à un paramètre biologique, au dosage d'une concentration plasmatique ou de marqueurs enzymatiques.

La dose de carboplatine à administrer est fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ce système de calcul de posologie est possible car la filtration glomérulaire, responsable de la majorité de l'élimination du carboplatine, est estimable à l'aide de la clairance à la créatinine. L'étude de Calvert [63] a établi un lien entre la DFG et l'ASC désirée :

$$\text{Dose prescrite} = \text{ASC désirée} \times (\text{DFG} + 25)$$

Pour le méthotrexate, le dosage sanguin après 48h, permet d'identifier les patients à haut risque présentant un défaut d'excrétion. Cela permet de réduire leurs doses pour les cures suivantes ou de majorer les protocoles entraînant l'élimination du méthotrexate (hyperhydratation, folinate de calcium plus ou moins bicarbonate) et ainsi éviter des toxicités importantes [64] [65]. Ces modes de calcul de doses sont utilisés en routine et figurent aux RCP de ces molécules.

Pour d'autres molécules, des modes de calculs peuvent être utilisés en routine seulement dans certains centres, ou à l'étude avec des résultats encourageants mais manquent de données pour être utilisés dans la pratique courante. C'est le cas pour des médicaments anticancéreux dont le calcul des doses devrait prendre en compte le polymorphisme génétique qui est au cœur de la variabilité individuelle des paramètres pharmacocinétiques de métabolisme et d'élimination

[54]. Par exemple, certains patients présentant des allèles particuliers du gène codant pour différentes enzymes (thiopurine-méthyltransferase, uridine-diphosphate glucuronidase) sont plus sujets aux toxicités générées respectivement par la 6-mercaptopurine et l'irinotécan [58]. De même, la perte d'activité du gène p53 entraîne une résistance au cisplatine dans les cancers ovariens [66]. Dans l'idéal, il faudrait effectuer un génotypage et un monitoring afin de déterminer pour chaque patient et chaque anticancéreux, la potentielle efficacité et IASC, ce qui permettrait d'ajuster au plus près la dose à administrer [67]. Les différents paramètres pour parvenir à éviter les variations interindividuelles (dosage d'activité des enzymes, dosage des concentrations plasmatiques, etc.) ne sont pas encore adaptés en routine et ne sont pas tous identifiés. Les techniques de dosage et les moyens mis à disposition à l'heure actuelle ne permettent pas d'avoir recours à ces méthodes en routine.

En mars 2019, une note d'information de la DGOS a été publiée, relative à la nécessité de mesurer l'uracilémie chez tous les patients dont l'activité en DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) n'est pas connue, avant tout traitement par fluoropyrimidines. Ce dosage est rendu obligatoire chez tous les nouveaux patients avant l'instauration de 5-FU, et chez tous les patients ayant déjà été traité par du 5-FU mais chez lesquels une recherche de déficit en DPD n'a jamais été entreprise.

Factor	Potential variation	Examples of potential sources of variability
Patient weight, height, BSA	±10%	Shoes, clothing, time of day, calibration, method of BSA calculation
PK/PD	±15%	Pharmacogenetics, disease effects, hepatic or renal dysfunction, comorbidities
Vial contents	±15%	Manufacturer, vial type, aseptic technique
Syringe/infusion bag accuracy	±5%	Manufacturer, type, size, user
Residual volume during administration	±5%	Filter adsorption, administration set, inadequate flushing of line

Tableau 5 : Sources potentielles de variabilités (adaptée de Zavery & Marsh (2011) [68])

Enfin, la classe des anticancéreux non-cytotoxiques per os (inhibiteurs de tyrosines kinases, agents immuno-modulateurs...), ont leur posologie initiale fixée par la RCP ce sont des doses fixes qui ne dépendent plus de la SC du patient, avec des ajustements possibles selon la tolérance. Certaines thérapies ciblées par voie injectable sont prescrites en fonction du poids des patients et non en fonction de leur SC (bevacizumab, trastuzumab, etc.). Des anticorps monoclonaux (comme l'alemtuzumab, le trastuzumab, etc.) sont administrés uniquement par voie sous cutanée (Sc) à doses fixes. Le développement d'études [77] et d'essais cliniques de phases II/III ont été réalisés sur des anticorps monoclonaux (trastuzumab, rituximab) pour

valider l'injection Sc à doses fixes. Ainsi sur 69 molécules d'anticancéreux commercialisées en France en 2007, 80% ont une posologie adaptée à la SC, 9% adaptée au poids, 10% ont une dose fixe et 1% (carboplatine) voit sa dose adaptée au DFG [97].

Ces études montrent l'intérêt et la possibilité de standardiser le calcul de doses de ces anticorps monoclonaux et des chimiothérapies en créant des doses arrondies.

En conclusion, l'individualisation des traitements avec une seule et même variable pour l'ensemble des individus n'est pas envisageable. La prescription de doses individualisées en fonction de la SC n'est donc qu'apparente. A partir de ce constat, le principal obstacle à l'utilisation du concept de dose arrondie et des DS n'est scientifiquement pas recevable.

B. STANDARDISATION DES DOSES EN CANCEROLOGIE

B. 1. Concept de dose standard

B.1.1. Définition

La définition des doses standards a été donnée pour la première fois en 2001 par Plumridge et Seweel [9] comme un « système dans lequel, après un accord entre les prescripteurs et les pharmaciens, les doses des médicaments anticancéreux injectables calculées sur une base individuelle (SC) sont arrondies afin de déterminer des « intervalles » standards. Le maximum de variations entre les doses calculées et les « intervalles » standards ne doit pas excéder plus ou moins 5% de la dose initialement calculée. Des séries de seringues ou de perfusions sont préparées par la pharmacie ou par des industriels permettant l'administration de ces doses standards ».

La première utilisation du terme « dose banding » s'est produite en 1996 dans un article décrivant le système mis au point au CHU Birmingham national health science trust [69] ; le terme « DB » n'a été utilisé que dans le titre, et le système a été décrit comme impliquant « l'utilisation de seringues pré remplies de doses prédéterminées. Pour chaque patient, la dose correcte est dispensée par l'utilisation d'une ou, si nécessaire, de deux seringues pré remplies." Le concept de DB a été publié pour la première fois en 1998 par Baker et Jones [76]

Le concept de DS est donc plus simplement défini comme un concept selon lequel, après accord entre les prescripteurs et les pharmaciens, les doses de cytotoxique sont calculées

individuellement selon la SC, puis sont regroupées en gammes (bandes) définies correspondant à une DS. Le point médian de chaque bande est une DS prédéterminée préparée à l'avance en lot conformément aux BPP, et fournie par une ou plusieurs seringues pré remplies.

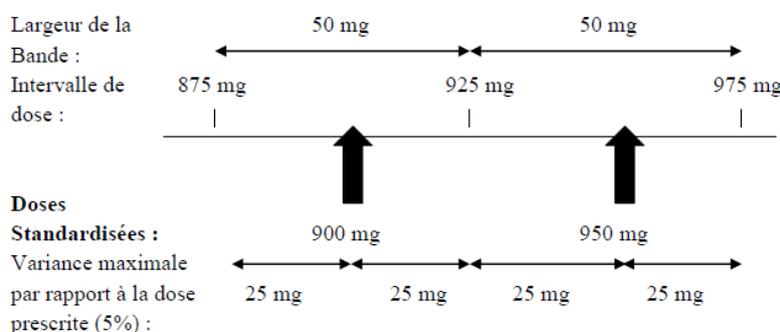


Figure 6 : Principe des doses standardisées selon [70]

Le principe est illustré dans la Figure 6 : les doses calculées comprises entre 875 et 924 mg seront arrondies à 900 mg ; les doses calculées comprises entre 925 et 975 mg seront arrondies à 950 mg. L'écart entre la dose standardisée et les bornes de chaque bande ne dépassera pas 5%.

La mise en place de DS nécessite une validation rigoureuse des propriétés de stabilité, chimique, physique, et microbiologique de chaque DCI standardisée [71].

Le concept de « DB » est un concept large qui s'est généralisé au cours des années. La variation maximale de l'intervalle entre les DS et les doses calculées est généralement fixée à 5% mais peut aller jusqu'à $\pm 10\%$ selon la DCI (marge thérapeutique, toxicité, mécanisme d'action, concentration de la préparation...). Cet élargissement de l'intervalle est cité dans de nombreuses publications [10] [72] [73] et utilisé dans de nombreux établissements (CHU Dinant Godinne-UCL Namur, Centre institut Curie et hôpital Saint Louis à Paris). L'association des pharmaciens d'hématologie et d'oncologie (HOPA) a publié un consensus [10] et nomme ce concept « dose rounding ». L'arrondi des agents cytotoxiques à $\pm 10\%$ de la dose calculée en fonction de la SC est désigné comme acceptable pour les soins cliniques de routine et rationnelle dans le contexte des ajustements de dose pour la tolérance du patient et la réponse tumorale (20%), des critères de carence dans les essais cliniques (10%) et de l'influence de la variabilité pharmacocinétique entre patients.

Selon la définition de Graham Sewell, « la dose standardisée est alors administrée au moyen d'une ou plusieurs perfusions ou seringues fabriquées par la pharmacie ». Selon cette

définition, l'administration d'une dose de chimiothérapie peut se faire au moyen de plusieurs seringues ou perfusions au lieu d'une seule perfusion classique. Cette approche permet de limiter le nombre de dosages fabriqués par la pharmacie, puisqu'en combinant les seringues entre elles, il est possible d'obtenir l'ensemble des doses standardisées prévues dans le schéma de DS, comme décrit dans le Tableau 6.

Calculated Dose Range (mg)	Standard Dose (mg)	Syringes Used ^b	Maximum Absolute Variance, mg (%) ^c
776–825	800	400 mg + 400 mg	25 (3.1)
826–875	850	250 mg + 600 mg	25 (2.9)
876–925	900	400 mg + 500 mg	25 (2.8)
926–975	950	250 mg + 300 mg + 400 mg	25 (2.6)
976–1025	1000	500 mg + 500 mg	25 (2.5)

^aFor patients with a body surface area of 1.4–1.7 m² receiving fluorouracil 600 mg/m².

^bIn this example, prefilled syringes contain fluorouracil 250, 300, 400, 500, or 600 mg.

^cAbsolute difference between the standard dose and the extremes of the dose range. Percentage is based on the difference from the standard dose.

Tableau 6 : Standardisation des doses de Fluorouracile (5-FU)- association de plusieurs seringues (d'après [9])

Certains hôpitaux ont décidé de suivre le concept anglais en répondant à la définition originale, et associent plusieurs seringues pour couvrir la dose à administrer. Comme par exemple au CHR de Metz-Thionville où a été mis en place une standardisation des doses de 5-FU : 3 dosages différents ont été choisis (100 mg, 600 mg et 800 mg), qui permettaient de couvrir des doses allant de 570 à 975 mg avec des arrondies de 5% [74].

Cependant, cette méthode peut être source d'erreurs, représenter une charge de travail supplémentaire pour le personnel infirmier et est perçue comme étant une pratique à risques [73][75]. Ainsi, certains établissements ont développé leur schéma de DS et ont adapté le concept anglais pour que la DS soit préparée dans un seul contenant et administrée en une seule perfusion [30]. Ce conditionnement en une seule poche apparaît comme plus sécurisant et modifie moins les pratiques habituelles du personnel médical. C'est sous forme de poche unique que les DS ont été mises en place à l'hôpital Saint Louis et à l'institut Curie [73].

Dans le cadre des DS, la préparation perd son caractère individuel destiné à un patient donné pour être réalisée en lot, à l'avance, d'une dose (notion de "bande") ; elles sont prêtes à l'emploi.

B.1.2. Historique

La préparation des anticancéreux à des doses standardisées est un concept d'origine anglo-saxonne initié et décrit vers la fin des années 1990 par Jim Baker à l'hôpital Queen Elizabeth de Birmingham (Royaume Uni) [76] et développé par le Pr Graham Sewell dans les années

2000 [9]. Il est très répandu au Royaume-Uni, mis en place dans plus de 40 hôpitaux depuis 1996 [9] [76]. Il a été développé pour répondre à l'augmentation de la demande des traitements des patients hospitalisés et surtout pour ceux UDJ [10].

B.1.3. Différentes méthodes de « dose-banding »

Nous avons retrouvé dans la littérature, différentes approches de DB. En effet il existe différentes méthodes pour construire les « intervalles » standards. L'objectif reste cependant le même : fixer la DS qui couvre toutes les doses les plus fréquemment prescrites d'un anticancéreux.

Le DB basé sur la surface corporelle

La première méthode est de créer des intervalles (« bande ») de SC pour lesquelles on calcule la dose à administrer. Par exemple, Baker et Jones [76] ont décidé de fractionner les SC en intervalle de 0,05m² (1,40m², 1,45m², 1,50m², etc.) et de calculer une DS à chacun de ces intervalles en prenant en compte l'arrondi. Dans un premier temps la SC du patient est arrondie à la décimale supérieure ou inférieure puis, la dose de cytotoxique à administrer est ensuite calculée à partir de cette valeur. Comme dans l'exemple qui suit (tableau 7), les doses calculées de doxorubicine ont été arrondies.

BSA (m ²)	BSA Range	Dose mg/m ²					
		50		60		75	
		Dose (mg)	Variance % (Max)	Dose (mg)	Variance % (Max)	Dose (mg)	Variance % (Max)
1.4	1.40-1.44	70	-2.7	85	-1.6	110	+4.8
1.5	1.45-1.54	75	+3.4	90	+3.4	110	-4.8
1.6	1.55-1.64	80	+3.2	95	-3.5	120	+3.2
1.7	1.65-1.74	85	+3.0	100	-4.2	130	+5.1
1.8	1.75-1.84	90	+2.9	110	+4.8	135	+2.9
1.9	1.85-1.94	95	+2.7	115	+3.6	140	-3.8
2.0	1.95-2.04	100	+2.6	120	+2.6	150	+2.6
2.1	2.05-2.14	105	+2.4	125	-2.6	160	+4.1
2.2	2.15-2.2	110	+2.3	130	+0.7	165	+2.3

Tableau 7 : Standardisation des doses de Doxorubicine selon la méthode du DB basée sur la SC

Pour une SC de 1,65 m² par exemple, la SC arrondie est de 1,7m² la dose de doxorubicine pour la posologie de 50 mg/m² est donc de 85 mg. (La dose calculée en fonction de la SC aurait été de 82,5 mg)

Le DB basé sur l'agent anticancéreux

Méthode décrite par Plumridge [9] : consiste à réaliser des intervalles de dose (par exemple tous les 5 mg). La DS est le point médian de l'intervalle. La DS x aura un minimum de x-5%x et un maximum de x+5%x, en fonction de l'arrondi choisi (ici l'arrondi est de 5%). Les doses

de cytotoxique calculées selon la SC sont arrondies à la DS supérieure ou inférieure. Comme dans l'exemple qui suit (tableau 8), les doses calculées selon la SC pour la doxorubicine sont arrondies. Pour une SC de 1,73m² par exemple, avec une posologie de 50mg /m², nous obtenons une dose de 86,5 mg, soit une DS de 85 mg (1,8% de variation).

Dose range (mg)	Banded dose (mg)
27.6 - 32.5	30
32.6 - 37.5	35
37.6 - 42.5	40
42.6 - 47.5	45
47.6 - 52.5	50
52.6 - 57.5	55
57.6 - 62.5	60
62.6 - 67.5	65
67.6 - 72.5	70
72.6 - 77.5	75
77.6 - 82.5	80
82.6 - 87.5	85
87.6 - 92.5	90
92.6 - 97.5	95
97.6 - 102.5	100
102.6 - 107.5	105
107.6 - 115	110

Tableau 8 : standardisation des doses de Doxorubicine selon la méthode du dose-banding basée sur l'agent anticancéreux.

Dans cette méthode, comme dans la précédente, les doses standardisées sont spécifiques à un anticancéreux et l'écart entre la dose calculée et la dose standardisée augmente d'autant plus que la dose calculée est faible (supérieur à 5%). Il y a donc une relation incohérente entre les bandes.



En pratique, l'utilisation de l'un ou l'autre des schémas est équivalente pour le patient en termes cliniques [78]. La principale erreur à éviter est le double arrondi, à la fois de la SC puis de la dose. Pour pallier ce risque, la mise en place dans l'établissement de tables de DB, validées par l'équipe pharmaceutique et les prescripteurs, est fondamentale.

Le DB logarithmique

Cette méthode permet de conserver une variance fixe entre dose calculée et dose standardisée, de sorte que les patients recevant des doses faibles ou forte d'anticancéreux, soient sujets au même écart par rapport à la dose calculée [79].

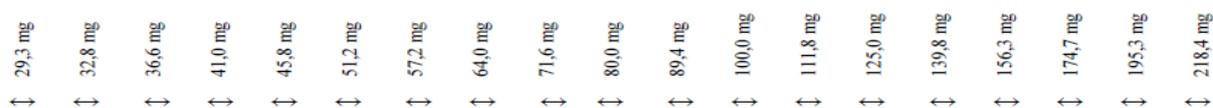


Figure 7 : Séquence logarithmique de doses avec un écart de 5,7% entre les doses

Les doses standardisées comme dans la Figure 7 sont difficiles à mettre en place d'un point de vue pratique et peuvent être arrondies comme dans le tableau 9, afin de faciliter la prescription et la préparation.

LOWER LIMIT OF DOSE BAND (mg)	PRESCRIBED DOSE (mg)	UPPER LIMIT OF DOSE BAND (mg)
85	89	94.9
95	100	105.9
106	112	117.9
118	125	131.9
132	140	147.9
148	156	164.9
165	175	184.9
185	195	206.9
207	218	230.9

Tableau 9 : Standardisation logarithmique des doses de chimiothérapie (D'après [68])

L'avantage principal de cette méthode est qu'elle permet un seul schéma de standardisation applicable à l'ensemble des agents anticancéreux. Il y a une relation cohérente entre les doses, cela simplifie l'arrondi des doses par les prescripteurs et donc diminue le risque d'erreurs [68]. Cependant, l'arrondi des doses comme dans le Tableau 9 entraîne une augmentation de l'écart entre la dose calculée et la dose standardisée, ici porté à 6%. De même, il est moins facile pour les prescripteurs de travailler avec des doses « à virgule ».

B.1.4. Impact des DS

La mise en place des DS aboutit à la fabrication d'un nombre de dosage par spécialité réduit, comme présenté dans la figure 8 pour le paclitaxel. 99 doses différentes étaient fabriquées avant la mise en place des DS. Après leurs mises en place, 85% des prescriptions sont regroupées en seulement 7 dosages différents.

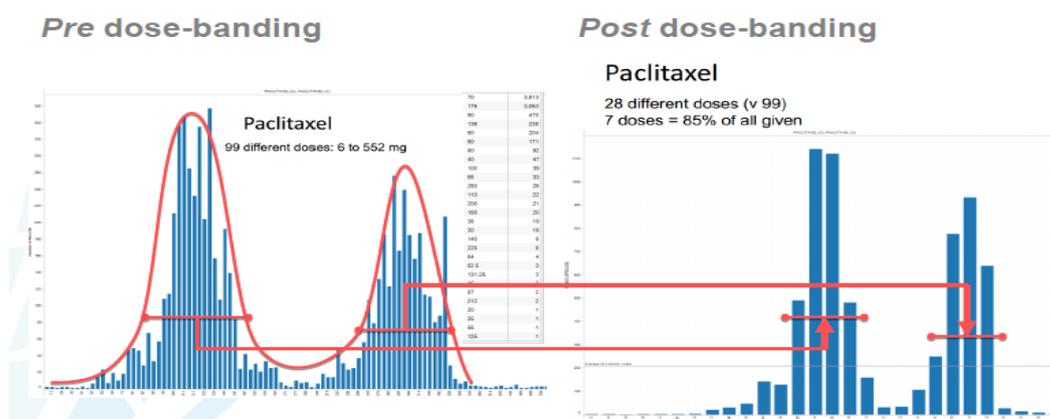


Figure 8 : impact des doses standards sur le nombre des différentes doses fabriquées

Chaque institution devrait évaluer l'utilisation de l'arrondi des doses de 5% ou 10% de la taille la plus proche du flacon comme outil permettant de réduire le gaspillage de produits.

B. 2. Pertinence de la standardisation en cancérologie

Le principal frein à la mise en place du DB est l'adhésion des prescripteurs au procédé. Même si la plupart des médecins s'accordent sur le fait qu'une variation maximale de 5 à 10% entre la dose théorique et la dose standardisée est acceptable, chez certains le risque de sous-dosage est une réelle préoccupation [80]. En effet peu de publications démontrent l'équivalence pour le patient en termes d'efficacité. Selon une étude Australienne, dans le cas du cancer colorectal, 33% des prescripteurs sont ouverts à l'arrondi des doses mais seulement 10% dans les situations adjuvantes pour 78% dans les situations métastatiques [62]. Les conséquences de ce mode de prescription ont été évaluées par l'équipe du Dr Chatelut [81] qui ont comparé les ASC de six molécules anticancéreuses (le paclitaxel, le docétaxel, l'irinotécan, le topotecan, le cisplatine et la doxorubicine) lorsque celles-ci étaient administrées à une dose calculée selon la SC, à une dose standardisée et à une dose fixe.

Drug	AUC with DoseBSA Absolute value of relative difference		AUC with DoseBAND Absolute value of relative difference		AUC with DoseFIXED Absolute value of relative difference	
	Mean (s.d.)	RMSE	Mean (s.d.)	RMSE	Mean (s.d.)	RMSE
Cisplatin	15.3 (13.7)	20.5	15.7 (13.8)	21.0	16.9* (15.8)	23.1*
Docetaxel	32.8 (32.6)	46.2	33.3 (33.1)	46.9	35.8* (36.2)	50.8*
Paclitaxel	21.8 (21.7)	30.7	23.2* (22.2)	32.0*	23.6 (25.7)	34.8*
Doxorubicin	34.6 (41.2)	53.6	34.4 (40.3)	52.9	35.7 (42.0)	55.0
Topotecan	22.3 (20.8)	30.4	23.0 (20.9)	31.1	23.8 (25.0)	34.5*
Irinotecan (SN-38)	82.0 (90.7)	122.0	81.0 (89.4)	120.5	84.7 (96.0)	127.8
Irinotecan (CPT11)	28.4 (28.9)	40.5	28.5 (27.8)	39.8	29.2 (31.0)	42.5

Abbreviations: AUC = area under the curve; BSA = body surface area; CL = clearance; RMSE = root mean square error. *Statistically significant difference ($P < 0.05$) between value and corresponding value with DoseBSA method.

Tableau 10 : AUC obtenues selon les 3 méthodes [81]

Pour 4 molécules la précision par rapport à une ASC cible était meilleure avec des doses calculées selon la SC qu'avec les doses fixes. En revanche, aucune différence significative des ASC n'a été mise en évidence pour cinq des six molécules testées entre les doses calculées selon la SC et les DS [81]. De même, l'équipe du Dr Jenkins a étudié l'impact de l'arrondi des doses des trois molécules utilisées dans le protocole FEC (cancers du sein) (5-fluorouracile (5-FU), épirubicine et cyclophosphamide) sur la tolérance des patientes. Il y avait deux cohortes de patientes : l'une recevant des doses calculées selon leur SC, et l'autre des doses calculées selon un arrondi de doses tout en restant dans une limite de 5% de la dose théorique calculée selon la SC (soit la limite adoptée dans le concept de DS). Avec un recul de cinq ans, aucune différence significative en termes de survenue et de sévérité d'effets indésirables n'a été montrée chez les patientes recevant une dose arrondie supérieure à la dose théorique calculée [82].

L'arrondi des doses de chimiothérapie à une dose supérieure ou inférieure s'observe déjà en pratique. En effet, selon la valeur de la SC, certains praticiens arrondissent les doses calculées à la décimale, voire à l'unité. De plus, en fonction de la concentration de la spécialité utilisée, les volumes de cytotoxiques prélevés peuvent également être arrondis afin de rendre la mesure possible, plus précise et plus facile selon la précision du matériel de préparation. La recommandation rédigée par l'Agence Européenne du Médicament stipule que « l'écart maximal acceptable de la teneur en principe actif des produits finis ne peut pas dépasser +/- 5% au moment de la fabrication ». Par ailleurs, il existe une imprécision directement liée aux produits et au matériel de reconstitution et d'administration utilisé : les volumes morts des aiguilles et des perfusions, la précision des graduations des seringues ainsi que le manipulateur lui-même. Cependant, ces modifications entraînent une variation négligeable par rapport à la dose théorique [70].

Les anticancéreux cytotoxiques par VO ont été développés pour des prises à domicile permettant d'améliorer le confort de vie des patients. Ces doses sont calculées selon la SC mais les dosages disponibles sur le marché ne permettent pas toujours d'administrer exactement la dose calculée, ce qui a rendu la standardisation et l'arrondi obligatoire. La dose calculée est alors arrondie à la dose la plus proche qu'il est possible d'administrer en combinant les dosages existants de comprimés. C'est notamment le cas de la capécitabine (Xeloda[®]), prescrite dans les cancers colorectaux, gastriques et mammaires, dont les comprimés sont dosés à 150 et 500 mg. Les schémas posologiques possibles sont présentés dans le tableau 11.

Surface corporelle (m ²)	Dose quotidienne calculée (mg)	Dose quotidienne administrée (mg)	Variance (%)
≤ 1,26	2520	2300	- 8,73
1,27 - 1,38	2540 – 2760	2600	+ 2,36 à - 5,80
1,39 - 1,52	2780 – 3040	2900	+ 4,32 à - 4,61
1,53 - 1,66	3060 – 3320	3200	+ 4,58 à - 3,61
1,67 - 1,78	3340 – 3560	3500	+ 4,79 à - 1,69
1,79 - 1,92	3580 – 3840	3600	+ 0,56 à - 6,25
1,93 - 2,06	3860 – 4120	4000	+ 3,63 à - 2,91
2,07 - 2,18	4140 – 4360	4300	+ 3,86 à - 1,38
≥ 2,19	4380	4600	+ 5,02

Tableau 11 : Schéma posologique de la capécitabine dans les cancers gastriques avancés (dose : 1000 mg/m², deux fois par jour) [76]

Une étude a comparé l'utilisation d'une dose fixe de capécitabine (3000 mg/jour pendant 14 jours) par rapport à une dose calculée selon la SC (2000 mg/m²) chez 45 patientes dans le

cancer du sein. Le résultat est qu'il n'existe pas de différence en termes d'efficacité dans les 2 protocoles et que la dose fixe permet de simplifier le schéma thérapeutique [83]. D'autres molécules, comme le gefitinib ou l'imatinib, ont des posologies fixes administrées quelle que soit la SC du patient.

Enfin, des publications [60][58][84][85] ont comparé les différences de variations interindividuelles entre des doses calculées selon la SC par rapport à une dose fixe pour plusieurs anticancéreux cytotoxiques (irinotecan, cisplatine, vinorelbine, docétaxel...), dans le but de rationaliser le mode de prescription. Ces études ont démontré que le calcul selon la SC ne réduisait pas les variations interindividuelles par rapport à une dose fixe.

Le DB repose donc sur le fait que les doses reçues actuellement par les patients ne sont pas des doses personnalisées. En effet, nous avons vu qu'il était très compliqué d'obtenir une SC exacte et d'autre part, que ce mode de calcul des posologies d'anticancéreux ne permettait pas de s'affranchir des variabilités interindividuelles. A partir de ce constat, la volonté de prescrire une posologie précise, au milligramme près, en fonction de cette SC n'est pas scientifiquement justifiable et conforte l'idée de mettre en place des DS.

De plus, en cancérologie, la prescription s'effectue par le biais de protocoles thérapeutiques, qui sont appliqués à des patients ayant les mêmes profils diagnostiques. Ces patients recevront les mêmes produits, sur les mêmes durées, aux mêmes intervalles, et à des doses adaptées à leur SC. Les doses prescrites dans les différents protocoles de référence, conduisent donc à des doses calculées quasiment identiques par profil de patient, et par conséquent répétitives. Ceci conforte l'idée de cibler certaines doses à préparer d'avance.

Ces différents arguments convergent vers l'hypothèse que la standardisation des doses apparaît comme un levier d'amélioration du circuit de préparation et de dispensation dans la mesure où des doses prêtes à l'emploi présenteraient l'avantage d'une disponibilité immédiate, sans délai de préparation, pour le patient [86] [88]. D'autre part, les temps de préparation sont optimisés lors de la réalisation de la même dose en série et cela permet de diminuer voire d'éliminer le gaspillage, mais surtout de limiter le risque d'erreur, notamment dans le cas où les doses sont préparées par une pompe, voire par un automate [86].

Dans ce contexte, le concept de DS, peut constituer un support pour établir une rationalisation de la production de médicaments anticancéreux, en particulier dans les centres où la charge de travail liée à la chimiothérapie est accrue [88]. Le principal objectif est de réduire le temps d'attente des patients et d'améliorer l'activité de production à la pharmacie, mais des

avantages supplémentaires peuvent également être trouvés, tels que la réduction des risques d'erreurs médicamenteuses, la réduction du gaspillage de médicaments et la réattribution des poches non administrées.

B. 3. Statut des préparations de doses standards

En France, les BPP définissent deux types de préparations :

La préparation hospitalière : « Tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du CSP, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 du CSP. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé (2° de l'article L.5121-1 du CSP et arrêté du 29 décembre 2003, fixant le contenu du dossier de déclaration des préparations hospitalières) »

La préparation magistrale : « Tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'Etat dans le département après avis du directeur régional des Affaires Sanitaires et Sociales (1° de l'article L.5121-1 du CSP) ».

Les DS étant peu répandu en France, le statut de ces préparations n'est pas encore envisagé par les BPP.

Pour le moment, les préparations standardisées s'inscrivent dans un flou réglementaire qui pourrait évoluer si ce concept venait à se développer en France, imposant une prise de position par les autorités quant à leur statut.

Pour chaque centre, le statut des préparations de DS découlera du processus de production mis en place qui se rapprochera de fait plus d'une préparation hospitalière ou d'une préparation magistrale.

Préparations de chimiothérapies prêtes à l'emploi préparées industriellement :

Les seringues ou les poches de DS peuvent être préparées dans un URC par la PUI de l'hôpital, cependant elles peuvent aussi être achetées auprès d'un laboratoire ; l'AMM délivrée pour les poches prêtes à l'emploi est une avancée. L'utilisation de ces poches fabriquées industriellement permettrait, comme les DS préparées sur place, de rationaliser la production : augmenter la capacité de production, diminuer le temps de préparation et le délai d'attente du patient. La valeur ajoutée est la sécurisation de la manipulation, de la préparation et la limitation du risque d'erreur.

Cela a été mis en place en 1996 au CHU de Birmingham où le protocole CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate et 5-FU), utilisé dans le cancer du sein, jugé comme le protocole le plus fréquemment prescrit, a été choisi pour conduire l'expérience. Les seringues de méthotrexate et de 5-FU étaient alors fournies directement par le laboratoire Baxter. La mise en place du concept a permis de standardiser 95% de la production et de réduire le délai de délivrance des chimiothérapies à 15 minutes, mais également d'augmenter le nombre de patients traités [76].

En France, le premier cytotoxique commercialisé sous cette forme est la gemcitabine avec la commercialisation de 6 dosages différents (1200 mg, 1400 mg, 1600 mg, 1800 mg 2000 mg et 2200 mg) par le laboratoire indien Sun Pharmaceutical. Une étude comparative des coûts entre les poches de gemcitabine prêtes à l'emploi et une fabrication en URC à partir de flacon de gemcitabine (flacons prêts à l'emploi ou flacon de poudre à reconstituer) a été réalisée par l'institut Beronié, CLCC de Bordeaux, et publiée en 2018 [89]. Un écart de dose de 7,5% entre les DS et les doses calculées en fonction de la SC a été choisi et permettait de couvrir 75% des préparations de gemcitabine. Le coût de fabrication annuel des poches de gemcitabine dans cet établissement (en considérant les dosages « standardisables », soit 75% de la production) a été estimé à environ 30 000€ (prix du médicament, des consommables, du matériel de fabrication, etc.) contre 67 300€ pour les poches prêtes à l'emploi, pour un gain de temps préparateur de 7,75 minutes par préparation. Il a été démontré que les poches industrielles sont nettement plus onéreuses à l'achat, le principal bénéfice est la sécurisation du circuit du médicament, néanmoins, une vigilance devra être apportée lors de la dispensation afin d'éviter toute confusion entre les différents dosages disponibles.

Ces poches de gemcitabine prêtes à l'emploi ont aussi été mises en place au CH de la Rochelle où en 2018 trois doses (1600 mg, 1800 mg et 2000 mg) représentaient près de 60% des prescriptions totales de gemcitabine. Six mois après la mise en place, un gain de temps médian de 48 secondes a été obtenu par préparation. Cependant, le temps perdu médian en

manipulation informatique (Drugcam®) est de 32 secondes. Les poches prêtes à l'emploi représentent un surcoût de 17.48 € TTC par préparation (à dose identique).

B. 4. Avantages et limites des DS

B.4.1. Avantages

La pratique du DB est bien connue outre-Manche où plus de 80% des oncologues sont familiers du concept [80]. L'expérience britannique a permis de mettre en évidence de nombreux avantages à l'utilisation de ce concept.

Les DS permettent une fabrication à l'avance des préparations de chimiothérapie par la pharmacie. Cela permet, dans un premier temps, de réduire considérablement le temps d'attente des patients entre le moment où le médecin prescrit le traitement et celui où la perfusion est posée. L'instauration du DB dans un centre anticancéreux britannique a ainsi diminué le temps d'attente des patients de plus de 60% [25]. D'autres études ont démontré ce bénéfice de gain de temps pour les patients [78] [25] [86] [88] [90].

Le deuxième avantage mis en avant dans les études est l'optimisation des conditions et du flux des préparations des antinéoplasiques à la pharmacie [78] [25] [86] [88] [90] [74] [72]. La production de DS dans des périodes à plus faible activité permet de lisser l'activité et ainsi éviter l'accumulation des charges de travail à certains horaires, qui sont sources de stress, de retards de préparation et donc d'augmentation des délais d'attente des patients. Ce lissage est indispensable pour continuer à fournir des prestations de qualité tout en absorbant une augmentation des préparations avec un effectif constant et permet une planification de la charge de travail.

De plus, au niveau organisationnel, les cliniciens ne sont pas perturbés par la prescription des DS puisque la méthode de calcul des doses ne change pas et se fait toujours en fonction de la SC. De plus, le choix de la DS peut être fait informatiquement via le logiciel de prescription par une simple manipulation

La sécurisation de la production est un autre avantage apporté par la production de DS. En effet, l'analyse de risques de Bonan [91] suggère que le lissage d'activité diminue les risques d'erreurs ainsi qu'une préparation par lots. De plus, elle limite les risques de contaminations croisées par une production en campagne de plusieurs poches d'un seul dosage.

Par ailleurs, une préparation par lots de DS à dose arrondie entraîne certaines économies grâce une diminution des pertes de médicaments, mais aussi à la possibilité d'effectuer de la sous-traitance et à la réattribution plus facile des DS. L'instauration des DS dans un centre anticancéreux britannique a réduit le gaspillage de cytotoxique de 100% [25]. La recherche perpétuelle d'économies [92] est une des missions du pharmacien hospitalier et l'utilisation complète des flacons de cytotoxiques grâce à la fabrication de DS permettront de réaliser des économies non négligeables. Une étude de pharmaco-économie, menée par le Pr Sewell au Derriford Hospital de Plymouth (Royaume Uni), a montré une économie de 12£ (soit 17€) par patient pour une cure de CHOP, due à la préparation en série et à la diminution des pertes de produits. Cette économie pourrait être plus importante avec des produits plus onéreux [92].

Lors de l'annulation d'une cure de chimiothérapie alors que celle-ci a déjà été préparée par la pharmacie, les poches doivent souvent être jetées engendrant une perte financière importante. L'utilisation de DS autorise la remise en stock de la préparation, sous réserve d'une bonne conservation, et une réattribution ultérieure à un autre patient avant la date limite d'utilisation et sous les recommandations internationales de l'ISOPP [93]. Le fait que les DS soient prescrites en doses arrondies simplifie cette réattribution. A l'institut Curie à Paris 100% des doses arrondies retournées ont été réattribuées versus 71% pour les préparations non arrondies.

La possibilité d'augmenter, dans une certaine limite, la capacité de production avec un effectif constant, est aussi un axe de diminution des couts.

Enfin, la différence de concentration entre la dose calculée selon la SC et la DS pourrait être un obstacle pour certains prescripteurs. En effet, pour certains, la standardisation du calcul des doses conduirait à un risque concernant la tolérance et/ou l'efficacité des molécules à marge thérapeutique étroite. Ce risque s'ajoute à l'approximation du calcul de la SC. Cependant des études publiées, utilisant les paramètres pharmacocinétiques comme paramètres de substitution des résultats cliniques, indiquent qu'il n'existe pas de différence d'exposition lors de l'administration de doses standardisées ou individualisées selon la SC [81] [94] [90]. De plus, l'équipe médicale doit être consultée au préalable, doit déterminer avec les pharmaciens l'arrondi toléré et doit donner son approbation à ce projet d'établissement.

La mise en place des DS est donc souvent proposée, pour tous ces avantages, ainsi que pour faciliter l'adoption de nouvelles technologies comme la formulation automatisée.

B.4.2. Limites

Certaines situations ne sont pas adaptées au concept de DS. L'oncologie pédiatrique est un domaine qui s'y prête peu en raison de la variation de la SC et du poids trop importante d'un enfant à l'autre. De plus, le volume de préparation dans la population pédiatrique est inférieur à celui de la population adulte. Par ailleurs, il semble préférable chez les sujets obèses ou au contraire cachectiques de recourir à une méthode de calcul de dose individuelle. Enfin, peu d'essais cliniques intègrent les DS dans leurs protocoles d'emblée ; il n'est donc pas possible de les utiliser dans les essais cliniques [78].

Sur un plan pratique, les DS ne peuvent pas s'appliquer dans tous les établissements. En effet pour que la mise en place de ce concept soit intéressante, il faut que l'agent cytotoxique fasse l'objet d'un volume de production suffisamment important. De même, le concept ne peut pas non plus être appliqué à toutes les molécules et la gamme de dosages fabriqués ne doit pas être trop étendue pour limiter le nombre de DS mises en place. En effet, chaque DS doit être préparée assez fréquemment afin, si besoin, de pouvoir réattribuer les poches avant leur date de péremption. Enfin, la DCI considérée doit avoir une stabilité relativement étendue après reconstitution et dilution pour permettre un stockage sur une longue durée [73].

Au Royaume-Uni, des DS peuvent être fabriquées en seringues permettant leurs associations pour constituer la dose à administrer au patient. Cette association est souvent limitée, au maximum, à 3 seringues par patient. Cette pratique engendre de nouveaux risques d'erreurs pour le personnel infirmier (oublis ou mauvaises associations de seringues).

Le passage à des préparations standardisées permet la fabrication en série qui peut être réalisée avec l'acquisition d'automates (pompe, robot...) performants et validés. Ceci est un avantage car entraîne un gain de productivité, de temps, et permet l'optimisation de la production ainsi que sa sécurisation en réduisant les risques d'erreurs liés aux répétitions et diminuant les troubles musculo-squelettiques des PPH ; cependant, les coûts engendrés par ces équipements (achat, maintenance, consommables) sont à évaluer au regard des économies générées par les DS, de l'augmentation de productivité et de l'assurance qualité. Ces équipements doivent être compatibles avec les équipements déjà en place à la PUI.

Partie II : Préparation de médicaments anticancéreux à doses standardisées dans les établissements de santé

A. CRITERES DE CHOIX DES MOLECULES ELIGIBLES A LA STANDARDISATION

Nous avons mis en évidence dans la bibliographie que de nombreuses DCI ont déjà fait l'objet d'étude de standardisation. La gemcitabine, le carboplatine [96], le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine [88], ou encore le 5-FU [9] [86] [88] [95] qui est la molécule la plus étudiée.

Le concept se développe au fil des années, en 2010, le réseau des pharmaciens oncologiques anglais propose un guide pour la mise en place du DB dans les URC, qui explique que tout médicament dont la posologie est en mg/m², qui est stable à long terme et qui est utilisé fréquemment est un candidat à la standardisation [42]. Il existe des listes et des tableaux publiés de médicaments candidats [78].

La standardisation des doses ne peut pas s'appliquer à toutes les spécialités : les molécules choisies devront répondre à différents critères pour y être éligibles. Dans la présentation d'une démarche d'aide et de réflexion pour la mise en place des DS appliquées aux préparations et reconstitutions injectables en milieu hospitalier, Hennebicq et son équipe définissent des critères favorables et des critères d'exclusion pour la standardisation des anticancéreux injectables [97]. Parmi les critères favorables, ils citent la nécessité d'une mise à disposition rapide de la préparation (première molécule d'un protocole à être administrée), une stabilité élevée (critère d'exclusion : < 2 semaines), une consommation élevée et fréquente (critère d'exclusion : < 5 par semaine), un nombre de doses nécessaires faible pour couvrir un nombre important de prescriptions (< 4 ; critère d'exclusion : > 6), des préparations contraignantes à produire pour le personnel, un gain économique potentiel et un gain de temps pour l'URC. Les autres critères d'exclusion d'Hennebicq sont : la perte de qualité, l'augmentation du risque et la non adhésion des prescripteurs.

A. 1. Fréquence de prescription et homogénéité des dosages

En France, le concept de DS a fait son apparition vers la fin des années 2000. Comme le CHU de Dinant, l'hôpital Saint Louis et l'Institut Curie à Paris ont réalisé une étude de faisabilité quant à la standardisation de certains agents anticancéreux. Celle-ci était jugée envisageable si l'agent en question avait une stabilité suffisante, si elle permettait de réaliser des économies, et si l'agent anticancéreux faisait l'objet de 250 préparations par an au moins, soit cinq par semaine [73]. La réalisation des DS préparées à l'avance n'a en effet de sens, que pour des molécules dont la fréquence de préparation est importante, pour maintenir un turn-over suffisant et permettre une réattribution. La majorité des études fixe, selon la production de leur établissement, un minimum de 250 (Saint Louis Paris) ou 520 (Nancy, Metz) préparations par an soit 5 ou 10 préparations par semaine pour la mise en place des DS.

De plus, l'homogénéité des doses calculées en fonction de la SC devra aussi être une condition à la sélection des molécules. Elles ne devront pas être trop dispersées de façon à sélectionner un nombre réduit de DS. Un nombre trop important de DS demanderait une organisation trop lourde pour être avantageuse et entraînerait des risques de perte. Pour que la standardisation des doses soit intéressante, il faut qu'un minimum de DS couvre un maximum de doses prescrites, et selon la littérature, la standardisation des doses n'est pertinente que si elle couvre un minimum de 60% de la production avec un maximum de 5 DS [72] [73].

A. 2. Variation maximale entre la dose calculée selon la SC et la DS

Selon la première définition de la DS, le maximum de variation entre les doses calculées et la DS ne doit pas excéder plus ou moins 5%. L'hôpital Saint Louis et l'Institut Curie à Paris ont mis en place les DS pour six molécules en 2011 : la gemcitabine, le docétaxel, le pémétrédex, la vinorelbine, le trastuzumab et le rituximab. Cependant, afin de limiter le nombre de DS à un maximum de cinq, la variation observée entre dose calculée et dose standardisée était parfois portée à 10%, variation qui a néanmoins été approuvée par les cliniciens [73]. Cet élargissement de variation entre la dose calculée selon la SC et la DS à 10% se retrouve dans plusieurs articles pour les molécules pour lesquelles le nombre de DS nécessaires pour couvrir plus de 60% des besoins était supérieur à 5 [72] [73] [78]. Cet arrondi supérieur à 5% ne répond plus à la définition propre du « dose banding », ce concept élargi est nommé « dose rounding » [10]. Par ailleurs, le but de ces arrondis est aussi d'obtenir un volume précis et plus facilement mesurable afin de simplifier la préparation.

A. 3. Coût

La recherche perpétuelle d'économies est une des missions du pharmacien hospitalier. L'utilisation complète des flacons des cytotoxiques grâce à la fabrication de DS peut permettre de réaliser des économies non négligeables. De plus, la mise en place des DS autorise la remise en stock d'une préparation non administrée sous réserve d'une bonne conservation pour la réattribuer ultérieurement.

Certains établissements font le choix de privilégier à la standardisation les molécules peu coûteuses et définissent le prix comme un des critères de choix [74] [75]. Cependant, dès lors que la production est suffisamment importante et que la stabilité est étendue, le risque de perte est limité ; il est donc intéressant de constater que le concept de DS peut tout à fait s'appliquer à des molécules onéreuses comme les anticorps monoclonaux.

A. 4. Stabilité

Les préparations étant réalisées à l'avance, il convient de s'assurer que la stabilité de la DCI soit de plusieurs jours après reconstitution et dilution. La définition de la stabilité est donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) ; il s'agit de « l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiées, tout au long de sa durée de conservation » [98]. Dans de nombreuses publications, la durée de stabilité d'une solution d'anticancéreux est définie comme étant la durée nécessaire à cette solution pour atteindre 95% de la concentration initiale.

Dans les RCP, les durées de stabilité fournies par les laboratoires sont souvent trop courtes (limitées à 24 heures) pour des raisons microbiologiques, ce qui ne permet pas d'envisager le concept de DS. Face à cela, plusieurs équipes ont réalisé des études de stabilité dont la majorité des résultats est regroupée sur le site Stabilis[®] [99] et dans l'article des recommandations pour la stabilité des anticancéreux de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) et de l'European Society of Oncology Pharmacy (ESOP) [100].

B. MOLECULES ETUDIEES DANS LA LITTERATURE

En ce qui concerne le choix des molécules à standardiser, de nombreuses DCI ont déjà fait

l'objet d'études de standardisation, que ce soit à l'étranger ou en France. Les molécules diffèrent selon les établissements.

Expériences européennes

En Angleterre, au Clatterbridge Cancer Centre de Bebington, 80% de la production est standardisée [101]. En 2013, le réseau oncologique d'Angleterre du Nord, avec le National Health System, propose comme candidats à la mise en place des DS 11 principes actifs : le cyclophosphamide, la doxorubicine, l'épirubicine, le 5-fluorouracile (bolus et diffuseurs), le methotrexate, le carboplatine, la gemcitabine, l'oxaliplatine, le paclitaxel, le rituximab et le trastuzumab.

Selon Plumridge et al [9] 5 molécules avaient été étudiées : fluorouracil, cyclophosphamide, methotrexate, doxorubicine, et épirubicine. Ces molécules représentaient un pourcentage important par rapport au total des molécules fabriquées. Des seringues de DS ont été mises en place comme dans le tableau suivant :

Drug and Dose Range (mg)	Width of Dose Bands (mg)	Standard Syringes (mg)	Syringes Needed for Standard Dose
Fluorouracil 500-1000 1100-1500	50 100	250, 300, 400, 500, 600, 1000	1-3
Cyclophosphamide 500-1000 1100-1800	50 100	250, 300, 400, 500, 600, 1000	1-3
Methotrexate ^a 50-100	5	15, 50, 55, 60, 80	1 or 2
Doxorubicin hydrochloride 50-120	5	10, 15, 20, 40, 50	1-3
Epirubicin hydrochloride 50-200	5	10, 15, 20, 40, 50, 100	1-4

Tableau 12 : Mise en place de seringues de DS pour les 5 DCI les plus fabriquées. Selon [9]

Au CHU de Lausanne en Suisse, une standardisation des diffuseurs de 5-FU est en place depuis 2012. Celle-ci a permis de passer de 52 doses différentes à 4 DS, couvrant 92% de la production. Six mois après la mise en place, une étude a mis en évidence que seulement 1% des diffuseurs ont été détruits contre 3,5% auparavant [102].

Au Danemark, au CHU du Rigshospitalet de Copenhague, depuis 2005, trois agents anticancéreux sont standardisés: l'épirubicine, le cyclophosphamide et le 5-FU, puis le concept a été étendu à la gemcitabine, ce qui a permis, à nouveau, de diminuer le temps d'attente des patients tout en lissant les flux d'activité au niveau de la production par la pharmacie [103].

En Belgique, en 2014, une étude préliminaire à la mise en place des DS a été réalisée au CHU de Dinant afin d'identifier les DCI éligibles à la standardisation. Sept molécules ont été sélectionnées [72] : la doxorubicine, 5-FU, gemcitabine, paclitaxel, rituximab, trastuzumab et

vinorelbine.

En Allemagne, le CHU de Freiburg [104] a étendu les DS à neuf agents anticancéreux en 2012 (gemcitabine, vincristine, doxorubicine, rituximab, irinotécan, 5-FU, étoposide, fludarabine et bortezomib)

En Espagne [105], 23 médicaments (33,33%) remplissaient le critère de fréquence et de stabilité physicochimique correspondant à 74,92% des préparations parentérales avec un total de 1035 doses différentes individualisées. Ces 1035 doses pourraient être regroupées en 428 DS prédéfinis (réduction de 58,65%). En répondant au dernier critère (maximum de 5 DS comprenant au moins 60% des préparations individualisées), 19 antinéoplasiques (27,54%) étaient considérés comme candidats. 84 DS correspondant à 6285 préparations (40,72% du total) ont été sélectionnées pour être préparées à l'avance.

Expériences Françaises

En France, selon une étude menée dans 2 hôpitaux parisiens : l'Institut Curie (CLCC) et l'hôpital Saint Louis (APHP) [73] neuf médicaments candidat aux DS ont été étudiés : pour 6 des 9 molécules : gemcitabine, docétaxel, rituximab, vinorelbine, pémétréxed et trastuzumab, il a été démontré que la mise en place de DS pouvait être réalisée. Afin de limiter pour chacune de ces molécules à 3 à 5 DS, le maximum de 10% d'écart type a été utilisé entre la DS et la dose calculée en fonction de la SC. Le tableau suivant présente la production couverte par les DS choisies.

Drug	Trastuzumab	Rituximab	Gemcitabin	Docetaxel	Pemetrexed*	Vinorelbine**
Institut Curie	85	86	88	86	Unknown	Unknown
Hôpital Saint-Louis	84	92	92	80	93	90

* Study conducted in year 2008

** Study conducted during 2 years (2007 and 2008)

Tableau 13 : Production (en %) couverte par les 6 DS choisies à l'institut curie et à l'hôpital saint Louis [73]

Par exemple, pour le trastuzumab, 3 doses sont mises en place (300, 370 et 450 mg) et avec une variation maximale de 10%, 85% des préparations ont pu être fournies sous forme de DS préparées à l'avance. Pour 3 autres molécules : cétuximab, bevacizumab, et paclitaxel, un schéma posologique correct n'a pas pu être soumis. Dans le cas du cetuximab et du bevacizumab, à cause d'une trop large gamme de doses. Pour le paclitaxel, seulement 2 doses ont pu être sélectionnées (120 et 150 mg, doses correspondant au schéma hebdomadaire de 80 mg / m² / semaine). Après présentation des premiers résultats au comité pharmaceutique et thérapeutique des 2 hôpitaux, le tableau suivant présentant les DS validées pour chaque DCI,

a été conçu.

Drug name	Dosage (mg/m ² or mg/kg)	Standard doses (mg)	Standard deviation (%)	Dose range (mg)	BSA (m ²) or Weight (kg)	Volume (ml)	Number of vials (big size)	Number of vials (all sizes)*
Gemcitabin	1,000	1,400	5	1,330–1,470	1.35–1.45	35	2	1 + 2 (no waste)
Gemcitabin		1,600	5	1,520–1,680	1.5–1.7	40	2	1 + 3 (no waste)
Gemcitabin		1,800	5	1,710–1,890	1.7–1.9	45	2	1 + 4 (no waste)
Gemcitabin	1,200				1.4–1.6			
Gemcitabin		2,000	5	1,900–2,100	1.6–1.75	50	2 (no waste)	
Gemcitabin	1,250				1.5–1.7			
Gemcitabin	1,200	2,200	5	2,100–2,310	1.75–1.9	55	3	2 + 1 (no waste)
Gemcitabin	1,250							
Docetaxel	75	120	10	108–132	1.45–1.75	12	2	1 + 2 (no waste)
Docetaxel	75	140	10	126–154	1.7–2.05	14	2	1 + 3 (no waste)
Docetaxel	100	160	10	144–176	1.45–1.75	16	2 (no waste)	
Docetaxel	100	180	10	162–198	1.6–2.0	18	3	2 + 1 (no waste)
Rituximab	375	600	10	540–660	1.45–1.75	60	2	1 + 1 (no waste)
Rituximab		700	10	630–770	1.7–2.05	70	2	1 + 2 (no waste)
Rituximab	Immunology	1,000	10			100	2 (no waste)	
Vinorelbine	30	40	10	36–44	1.2–1.45	4	1	0 + 4 (no waste)
Vinorelbine		50	10	45–55	1.5–1.8	5	1	1 + 0 (no waste)
Vinorelbine		60	10	55–66	1.8–2.2	6	2	1 + 1 (no waste)
Pemetrexed	500	800	6	750–850	1.5–1.7	32	2	1 + 3 (no waste)
Pemetrexed		900	5.5	850–950	1.7–1.9	36	2	1 + 4 (no waste)
Pemetrexed		1,000	5	950–1,050	1.9–2.1	40	2 (no waste)	

* First number = big vial size, second number = small vial size

Tableau 14 : DS choisies pour les 6 DCI mises en place à l'institut Curie et à l'hôpital Saint Louis [73]

A l'hôpital bon-secours, CHR de Metz-Thionville [74], des préparations hospitalières de seringues pré remplies de 5-FU sont réalisées. 3 dosages différents : 100, 600 et 800 mg puis association des seringues entre elles pour parvenir à la dose souhaitées. Deux mois de stock sont fabriqués (mis en place lors d'une phase de test seulement). En 2013, le CH du Mans a également choisi de standardiser le 5-FU ainsi que le cyclophosphamide, en choisissant 2 à 3 doses pour chaque produit. La période de test de trois mois n'a vu aucune poche jetée, ce qui était une des craintes de la part de l'équipe pharmaceutique. Le bilan a été positif, et étendu à d'autres doses, puis à d'autres produits comme le rituximab [75]. A la PUI de Brabois à Nancy, depuis 2011, une standardisation des doses a été mise en place pour 4 molécules : Rituximab, Bortezomib, Azacitidine, Vincristine. L'analyse rétrospective sur deux ans a permis de mettre en évidence une diminution considérable du temps d'attente pour les patients, tout en ne générant aucune destruction [30].

En France des DS de carboplatine sont peu étudiées. Cependant des études de stabilité ont été réalisées afin de permettre une éventuelle standardisation [96] [106].

D'une façon générale, il en ressort que toute molécule est susceptible d'être standardisée, dès

Lors que son volume de prescription dans l'établissement est suffisamment important et qu'elle dispose d'une durée de stabilité étendue.

C. LOGICIEL CHIMIO®

Une étude visant à évaluer le niveau de satisfaction des utilisateurs de Chimio® a montré une réponse assez positive, avec toutefois encore quelques points à améliorer [107].

La mise à disposition par la société Computer Engineering (CE) dans le logiciel Chimio® d'un module « dose standard » a permis de faciliter le déploiement des DS en France en permettant de gérer la programmation des DS préparées à l'avance, la prescription, la gestion des stocks, la planification, la validation pharmaceutique, et surtout la préparation et l'attribution des préparations standards.

- **Programmation des DS :** Après avoir décidé des doses à standardiser, le pharmacien doit créer ces DS dans le logiciel. Pour cela, il inscrit dans la fiche DCI les doses désirées, les limites supérieures et inférieures de l'intervalle délimité par l'arrondi choisi ainsi que le nombre optimal de préparations devant être en stock à la pharmacie.
- **Gestion des préparations de DS :** l'outil permet la fabrication, la traçabilité et l'étiquetage des préparations des DS. Ces étapes sont différentes d'une fabrication classique et doivent bénéficier d'un programme spécial, il permet d'attribuer des numéros d'ordonnanciers à chaque préparation standard qui s'intègrent à l'ordonnancier des autres préparations gérées par le module « classique ».

La décision de production est facilitée par le module de chimio® qui propose par défaut la quantité manquante entre le stock disponible et le stock optimal prédéterminé.

- **Attribution des DS :** cette fonctionnalité permet d'attribuer une DS préparée à un patient pour lequel la dose prescrite par le médecin est comprise dans l'intervalle de la DS. Le module va proposer au pharmacien ou au préparateur les différentes préparations disponibles. Une fois attribuée, la préparation passe de l'état « demandé » à « préparé » sans passer par l'état « en cours de préparation » comme pour les préparations classiques avec édition automatique des étiquettes au nom du patient avec le même numéro d'ordonnancier.

D. INTEGRATION DES DOSES STANDARDS DANS LE CIRCUIT HABITUEL D'UNE PREPARATION MAGISTRALE

Cette nouvelle pratique a obligatoirement entraîné des changements d'organisation pour les services de soin ainsi que pour la pharmacie

D. 1. Information et rôle des acteurs

L'information des acteurs est une étape primordiale à la mise en place de cette nouvelle activité et doit être adaptée.

Les prescripteurs

Les prescripteurs doivent adopter une nouvelle façon de prescrire : prescrire en DS. Dans certains établissements comme au CHR de Metz-Thionville en 2011 les médecins réalisaient un ajustement direct des doses au moment de la prescription à l'aide d'un tableau de correspondance : dose calculée en fonction de la SC / DS correspondante / % d'écart correspondant, auquel ils se rapportaient lors de chaque prescription de molécule dont une DS existait. [74]

Aujourd'hui le logiciel Chimio[®] possède un module permettant au prescripteur d'appliquer directement la DS. Au moment de la prescription, dès qu'une dose prescrite (après réduction de dose si besoin) est comprise dans l'intervalle d'une DS, la DS est proposée, le prescripteur n'a plus qu'à cliquer sur « appliquer ». Ce module est utilisé dans certains établissements comme au CH le Mans [75].

IDE

L'unique modification apportée par les DS pouvant concerner les IDE est le changement d'étiquetage des poches de DS. Dans la plupart des établissements la préparation de DS est ré-étiquetée nominativement lors de l'attribution de la DS mais l'étiquette non nominative imprimée lors de la fabrication de la DS est conservée. Une information aux IDE est cependant nécessaire pour les prévenir de ce changement.

Pharmacie

L'achat du module « doses standards » du logiciel Chimio[®] est un préalable essentiel afin de disposer d'un outil informatique aidant à la gestion de cette nouvelle activité. Le pharmacien

doit, après avoir étudié les consommations antérieures, décider des DCI et des doses à standardiser, déterminer les limites supérieures et inférieures de l'intervalle délimité par l'arrondi choisi et renseigner le nombre optimal de préparations standards devant être en stock à la pharmacie. La mise en fabrication n'est pas soumise à une prescription mais initiée par le pharmacien ou le préparateur selon le stock et des périodes possible de fabrication. Les méthodes et les procédures de fabrications, d'attributions et d'étiquetage doivent être réalisées et connus de tout le personnel de la pharmacie.

D. 2. Nouveau circuit du médicament

La préparation à l'avance des DS nécessite le changement de l'organisation et des pratiques de production.

Nous l'avons vu, les DS n'ont pas encore de statut à part entière. Pour chaque centre, le statut des préparations de DS découle du process de production mis en place. Dans certains établissements (Hôpital Saint Louis à Paris [73], CHR Metz-Thionville [74], CH de Poissy, CLCC Clermont Ferrand [11] ...) les DS se rapprochent plus des préparations hospitalières. Dans d'autres établissements (CH le Mans [75], CHU de Nancy [30]) le process de production mis en place fait que ces préparations de DS sont considérées comme des préparations magistrales. Les différentes étapes du circuit du médicament seront différentes selon le statut choisi par l'établissement.

Fabrication des DS

Dans la plupart des structures la production est organisée pour répondre à des demandes à flux tendu et devant être satisfaites dans les plus brefs délais. Avec l'initiation des DS, l'organisation doit toujours satisfaire ces demandes mais elle doit aussi être capable de constituer un stock de DS pour permettre la substitution quand celle-ci est possible.

Les préparations à l'avance peuvent être fabriquées sans prescription médicale et le pharmacien ou le préparateur décide des rythmes et des quantités à produire. Ces deux notions impliquent la constitution d'un planning de production pour intégrer efficacement la production de DS à l'avance avec la production classique répondant aux prescriptions médicales. La production des préparations nominatives étant prioritaire pour limiter le temps d'attente des patients, les créneaux de production des DS doivent se faire durant les périodes « creuses » où l'activité des préparations nominatives est faible ou terminée.

Dans le cas de préparation hospitalière, les préparations sont réalisées en séries à l'avance et

un dossier de lot doit être mis en place (modes opératoires, conditions de mise en quarantaine, conditions de libération de lot, suivi des dispensations...). Pour toute fabrication de lot, il est nécessaire de constituer une échantilloteque dans laquelle sont gardés les échantillons de chaque lot. Le nombre d'échantillons à conserver est, selon la pharmacopée, le nombre d'unité nécessaire pour réaliser les différents contrôles à posteriori et doivent être conservé pendant une durée au moins égale à leur date limite d'utilisation augmentée de un an.

Par ailleurs, dans le modèle anglais, les DS sont préparées dans des seringues de telle façon que le patient peut recevoir jusqu'à 3 seringues ou parvenir à la DS qui lui a été prescrite [9] [74] [78]. Dans le modèle « français » l'administration de plusieurs seringues a été jugée trop risquée, la DS est préparée dans une poche unique et le patient reçoit qu'une injection par dose prescrite.

Contrôle et libération

Quelques soit le statut de la préparation, différents types de contrôles doivent être mis en place afin de renforcer la sécurisation du circuit : des contrôles de stérilité des isolateurs (au niveau de la surface et de l'air) et des contrôles assurant la conformité de la ZAC (cascade de pression conforme aux normes des BPP, contrôle microbiologique des surfaces...).

Dans le cadre de préparations hospitalières, les contrôles sont décrits par la pharmacopée et consistent à réaliser :

- un contrôle de l'environnement de travail : vérifier la qualité microbiologique de l'air et des surfaces
- des contrôles réalisés sur les préparations :
 - o stérilité : encensement direct ou filtration sur membrane.
Milieux : milieu liquide au thioglyconate (anaérobies) milieu à l'hydrolysate de caséine et de soja (aérobie, levure, moisissures)
10% des récipients doivent être prélevés selon la pharmacopée
 - o volume : double contrôle nécessaire par 2 personnes différentes
 - o teneur : contrôle de l'identité et de la concentration par méthode analytique, de pesées ou vidéo
 - o test de remplissage aseptique media-fill : test de variation de la méthode de préparation aseptique qui consiste, en fin de série, après rinçage de la tubulure de la pompe avec du NaCl 0.9% à remplir des seringues avec du bouillon de culture à l'hydrolysate de caséine et soja puis mise à l'étuve 14 jours.

Les BPP n'imposent aucune méthode de contrôles, ainsi les pratiques diffèrent entre les centres.

	<u>CHR Metz-Thionville [74]</u>	<u>l'hôpital Saint Louis [87]</u>
<u>Contrôle de l'environnement de travail, des isolateurs</u>	Surface : écouvillonnage humide Air : aspiration/impaction sur gélose à l'aide d'un biocollecteur (MAS 100)	Surface : écouvillonnage quotidien Air : impaction hebdomadaire
<u>Essais de stérilité sur les préparations</u>	Ensemencement direct : 6 seringues de FU sont prélevées au hasard à la fin de la fabrication du lot	Aucun sur la préparation terminée (fille)
<u>Contrôle de volume</u>	Pompe répartitrice + 2 préparateurs	Pompe péristaltique de répartition Baxa Repeater® (Baxter)
<u>Contrôle de teneur</u> (identité et concentration)	Chromatographie en phase liquide à haute performance et appareil de dosage de type Multispec®, Microdom (UV-visible-IRTF)	46% analytiquement par spectrophotométrie UV-Taman QCRX® (poche mere +1 poche fille / 5) 11% par gravimétrie et 43% par contrôle visuel.
<u>Autre</u>	Test du medIa fIII	

Tableau 15 : Exemples de contrôles mis en place pour les préparations hospitalières de DS dans 3 établissements

De plus, dans le cadre des préparations hospitalières une procédure de mise en quarantaine est nécessaire ainsi qu'une procédure de libération de lot. En effet en attendant d'obtenir les résultats des différents contrôles le lot doit être mis en quarantaine (CHR Metz Thionville : armoire isolée des zones de stockages habituelles)

Dans le cas de préparation magistrale : comme pour une préparation nominative un contrôle visuel des volumes, des solvants et de la DCI se fait pour chaque poche préparée et au cours de la préparation. Les contrôles de stérilité étant fait par des méthodes destructrices, ne sont pas applicables aux préparations magistrales, puisque chaque préparation constitue un lot en soit.

Chaque centre doit être responsable de ses préparations standards en termes de stabilité et de qualité microbiologique.

Stockage

Le stockage des poches préparées à l'avance doit être anticipé et la taille du lieu de stockage doit être en adéquation avec les quantités maximales déterminées par le pharmacien. Chaque lieu de stockage doit être identifié clairement à l'aide d'une étiquette reprenant le nom de la DCI et le dosage associé.

Dans le cas des préparations hospitalières le lieu de stockage doit contenir une partie « quarantaine » où seront stockées les poches en attente de libération.

Attribution

Lors de la validation pharmaceutique, le pharmacien accepte la substitution. Le préparateur ou le pharmacien, selon les établissements, choisit un numéro d'ordonnancier d'une poche standard proposée par le logiciel. Il édite ensuite l'étiquette avec le nom du patient.

Etiquetage

Une préparation standard va être étiquetée 2 fois. La première étiquette n'est pas nominative, c'est celle de la DS en stock à la pharmacie. La seule différence avec une étiquette habituelle est qu'elle ne comporte pas de nom de patient. Elle est identifiable par son numéro d'ordonnancier et le code barre du numéro d'ordonnancier. Lorsque la préparation standard est attribuée à un patient, une étiquette nominative est éditée et collée sur la poche. Dans la majorité des établissements, comme au CH du Mans, l'étiquette est collée sur la partie libre de la poche, non superposée à celle de DS [75]. Avant la dispensation, un contrôle de l'étiquetage doit être réalisé par le préparateur.

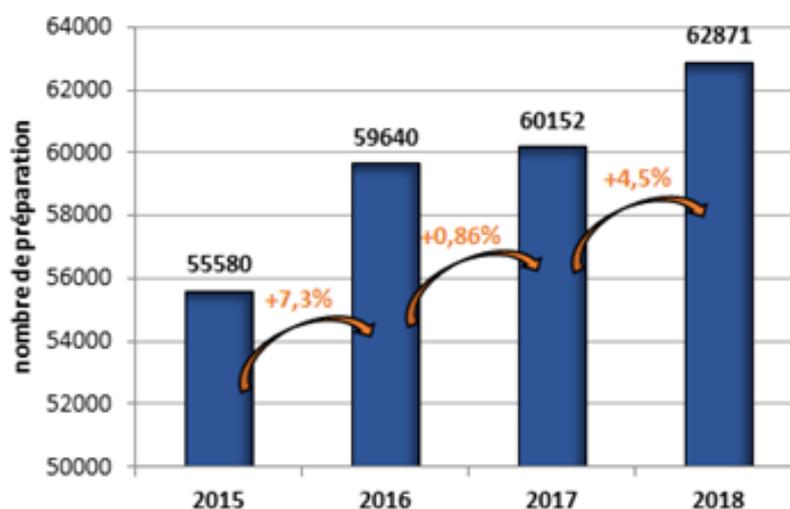
Partie III : Mise en application à l'institut Paoli-Calmettes, CLCC de Marseille

A. IPC ET ORGANISATION ACTUELLE DE L'URC

A. 1. Description

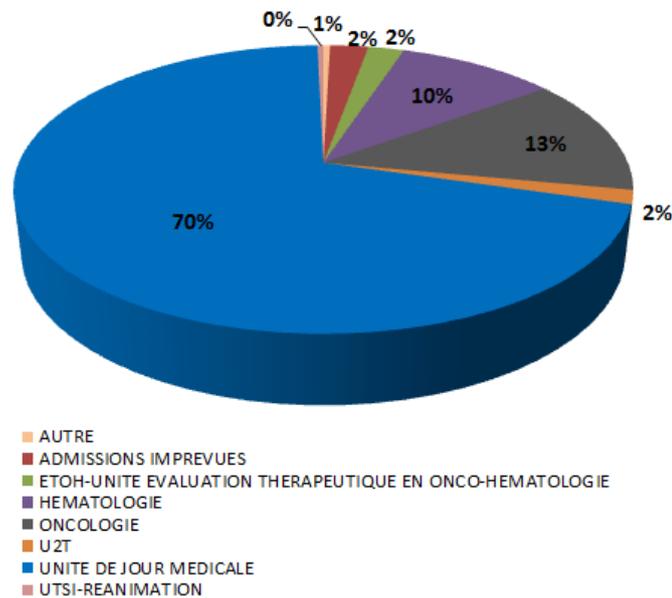
L'Institut Paoli-Calmettes (IPC) est un Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif (ESPIC), régi par le Code de la santé publique. En tant que Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC), l'IPC prend en charge l'essentiel des tumeurs solides et toutes les pathologies d'oncohématologie, à l'exception de la pédiatrie. Il accueille plus de 10 000 nouveaux patients par an (10278 en 2017, 11079 en 2018). Il dispose de 252 lits d'hospitalisation conventionnelle (dont 20 lits de réanimation / soins continus), 51 lits en hôpital de jour médical, et 20 lits en hôpital de jour chirurgical. Les principaux départements de l'IPC sont les départements de l'hématologie (unité de transplantation, leucémie, lymphome, myélome, etc.) de l'oncologie (sein, poumon, sarcome, gastro-entérologie, gynécologie, mélanome, oncogériatrie, etc.) et l'UDJ.

Le nombre de préparations injectables nominatives de chimiothérapie préparées par l'URC de l'IPC est estimé à 62 871 préparations en 2018. Ce chiffre est en constante augmentation (+4,5% par rapport à 2017)



Graphie 2 : Nombre de préparations réalisées par an à l'IPC

D'après le graphique suivant, nous pouvons mettre en évidence qu'en 2018, 70% des préparations étaient destinées à l'UDJ, 13% aux services d'oncologie, 10% aux services d'hématologie.



* Autre = services de chirurgies, HAD, consultations, accueil des urgences ...

Graph 3 : répartition des préparations en fonction des services graphique sur 2018

Depuis 2013, une nouvelle unité de production de 75m² est installée, placée en ZAC satisfaisant aux conditions particulières et microbiologiques d'une classe D, comme le définissent les BPP [13]. Elle est équipée de 3 isolateurs répondant aux caractéristiques d'une classe A : un isolateur de deux postes et deux isolateurs mono poste. Un quatrième isolateur, à double poste, est installé depuis juillet 2019. Ces isolateurs sont en surpression pour limiter tous risques de contamination des préparations. La zone de production possède des armoires à température ambiante et des réfrigérateurs (+5°C ± 3°C) où sont stockés les agents anticancéreux, les solvants, et le matériel nécessaire à la préparation. Le plan de la ZAC est présenté dans l'annexe 1.

Les matières premières sont déconditionnées de leurs emballages primaires et subissent une première décontamination dans une zone de « décontamination », puis passent dans la zone de production par l'intermédiaire d'un sas sécurisé, permettant de garantir le gradient de pression. Une fois la préparation terminée, les produits finis (poches, seringues ou diffuseurs) sont transférés dans une zone de « dispensation » par l'intermédiaire d'un second sas sécurisé. Enfin, il existe une zone d'habillage pour l'entrée et la sortie du personnel (8m²) et une zone de sortie déchets (6,5m²), séparés de la ZAC par des sas sécurisés.

Les locaux (ZAC) et les équipements (isolateurs) sont soumis régulièrement à des contrôles

microbiologiques (sous-traités au laboratoire Biotch-Germande) pour garantir la qualité de la zone de production. Ces contrôles sont définis par des procédures présentes dans le référentiel de gestion documentaire de l'IPC. Les isolateurs sont soumis à des stérilisations générales mensuelles et des contrôles microbiologiques de surface sont réalisés de façon hebdomadaire, (trimestriellement pour la ZAC). Un contrôle microbiologique de l'air (des isolateurs et de l'URC) est également réalisé trimestriellement.

Sous la direction du Dr Emmanuelle Fougereau, l'équipe de la pharmacie est composée de 5 pharmaciens, d'une cadre, de 15 préparateurs en pharmacie (PPH) ainsi que de 3 internes en pharmacie. Les préparateurs en pharmacie reçoivent une formation théorique et pratique puis sont évalués avant de pouvoir travailler en zone de production. L'URC est ouverte de 8h à 18h30, du lundi au vendredi et de 9h à 14h le samedi.

Cette activité de préparation dans l'URC répond à l'ensemble des exigences des BPP des médicaments stériles [13] et chaque préparation est réalisée après prescription nominative et informatisée.

A. 2. Circuit des anticancéreux

Le circuit des préparations anticancéreuses à l'IPC est totalement informatisé par le logiciel Chimio[®] de CE France, V 5.8. La connexion nécessite un login et un mot de passe propre à chaque utilisateur.

Le schéma général du circuit est présenté dans l'annexe 2 et comporte les étapes suivantes :

- Toutes les prescriptions anticancéreuses sont réalisées nominativement et informatiquement dans Chimio[®] par le médecin prescripteur après inclusion du patient dans un protocole de chimiothérapie. Chaque protocole est au préalable validé par l'équipe médicale et pharmaceutique. Lors de la consultation médicale, le médecin prescrit en définissant la dose. Celle-ci est fonction du protocole, des caractéristiques physiques du patient (poids, SC, clairance à la créatinine, etc.) et de sa tolérance aux traitements (effets secondaires, résultats biologiques). Lorsque le médecin signe l'ordonnance en donnant son « ok chimio » la prescription passe dans l'état « demandé » dans le logiciel. Les jours suivants du cycle ou les cycles suivants nécessitant une validation médicale sont automatiquement reportés à l'état « prescrit » en respectant l'intercure prévu par le protocole.

- L'analyse pharmaceutique de la prescription par le pharmacien est effectuée et consiste à contrôler : l'adéquation entre le protocole prescrit et les informations disponibles dans le dossier patient, que le choix du protocole soit cohérent avec la stratégie de prise en charge validée par les référentiels de l'établissement, le respect de l'indication, l'adéquation du protocole avec l'historique et l'enchaînement des protocoles (C1, C2, C>2...), l'adéquation du protocole avec l'unité de soins, la cohérence de prescription d'une thérapie ciblée conditionnée par les biomarqueurs spécifiques (dossiers de biopathologie), l'indication des spécialités remboursables en sus des prestations d'hospitalisation (T2A), les informations concernant le patient (poids, SC, clairance de la créatinine, etc.), la cohérence des doses prescrites, le respect des doses de charge et doses d'entretien, les pourcentages et les causes de réductions de doses, l'historique des doses précédemment administrées, les doses maximales cumulées, l'intervalle entre les administrations, le report d'adaptation de posologies, le respect des numéros de cure, des durées de traitements ainsi que les conditions de préparation et d'administration. Une fois la prescription validée pharmaceutiquement la préparation est réalisable par les PPH.
- Validation de la fiche de fabrication par un PPH avec édition des étiquettes, préparation des paniers avec la chimiothérapie et le matériel nécessaire et lancement des sas de stérilisation. La fiche de fabrication remonte alors dans le logiciel de contrôle vidéo DrugCam[®]. La ligne de prescription passe alors dans Chimio[®] à l'état « en cours de préparation »
- Après une stérilisation de 13 minutes, le PPH du poste de fabrication, avec respect des BPP et maîtrise des risques de contamination, sous isolateur dans l'URC, lance la préparation en suivant le mode opératoire de la fiche de fabrication. Celle-ci est réalisée sous contrôle, en cours de préparation, par DrugCam[®].
- Libération de la préparation par le pharmacien avec DrugCam[®]. La préparation passe alors sur chimio[®] à l'état « préparé ».
- Contrôles de la préparation, avant dispensation dans le service destinataire, par le PPH du poste de sortie. Contrôle par une Check-List dématérialisée sur Chimio[®]. La check-list est paramétrable par DCI, elle permet de contrôler, dans un premier temps, des critères communs à toutes les DCI : conformité (spécialité, lot, étiquette, etc.), aspect et intégrité de la préparation, conditionnement d'administration, puis des critères spécifiques à chaque DCI : sachet opaque étiqueté pour protection de la lumière, étiquette « à conserver entre +2°C et +8°C », étiquette « péremption courte » etc.

Figure 9 : Exemple de check-list dématérialisée pour l'Epirubicine

Avant dispensation, les préparations peuvent être stockées dans l'URC dans une zone dédiée par service et par jour à température ambiante et au réfrigérateur.

Les préparations sont à l'état « préparé » sur le logiciel Chimio[®].

La dispensation est assurée au jour le jour. Lors de l'impression du bon de dispensation la préparation passe à l'état « dispensé » dans Chimio[®].

- Transport des chimiothérapies de la PUI aux services de soins dans une caisse par les coursiers, ou par pneumatique.
- A son arrivée dans l'unité, le coursier s'adresse à une IDE qui va comparer la prescription médicale présente dans le classeur de chimiothérapie avec le bon de livraison délivré par l'URC et les étiquettes informatiques. Ce contrôle IDE permet de valider la conformité entre la prescription médicale et la préparation dispensée. L'IDE réceptionne alors la préparation en signant le bon de livraison qui sera retourné à la pharmacie par le coursier ou renvoyée par le pneumatique.
- Administration au patient après vérification ultime de la concordance entre la prescription médicale informatisée et le produit reçu et de la concordance de l'identité du patient avec le bracelet d'identification et la prescription. La préparation passe alors à l'état « administré ».

La sécurisation de notre production associe l'utilisation du logiciel chimio[®] et de DrugCam[®].

En effet nous utilisons DrugCam[®] depuis mars 2017, dispositif pour lequel nous avons été

centre beta testeur. Le contrôle libératoire des préparations de cytotoxiques par capture vidéo (DrugCam®), est un système vidéo numérique relié à une plateforme logicielle. Ce système consiste à filmer toutes les étapes de la préparation des poches de chimiothérapie à l'aide de 3 caméras numériques fixées à l'extérieur de l'isolateur ou de la hotte sous lesquels le préparateur manipule le cytotoxique.

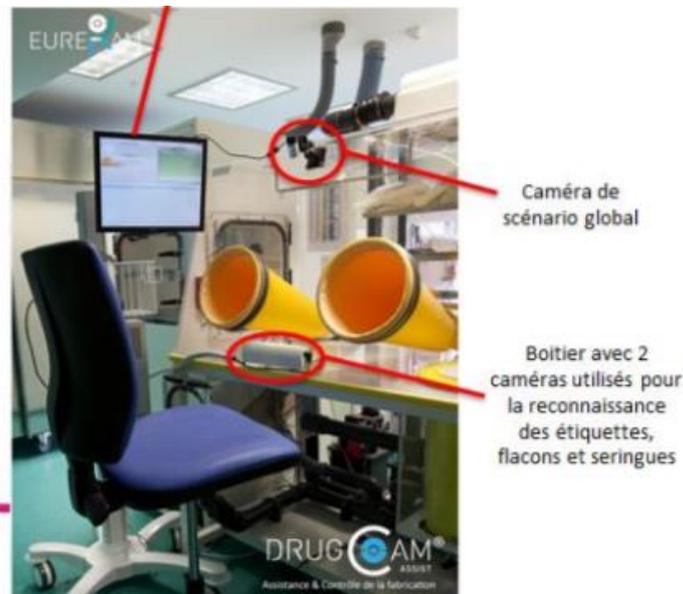


Figure 10 : DrugCam® sur un isolateur

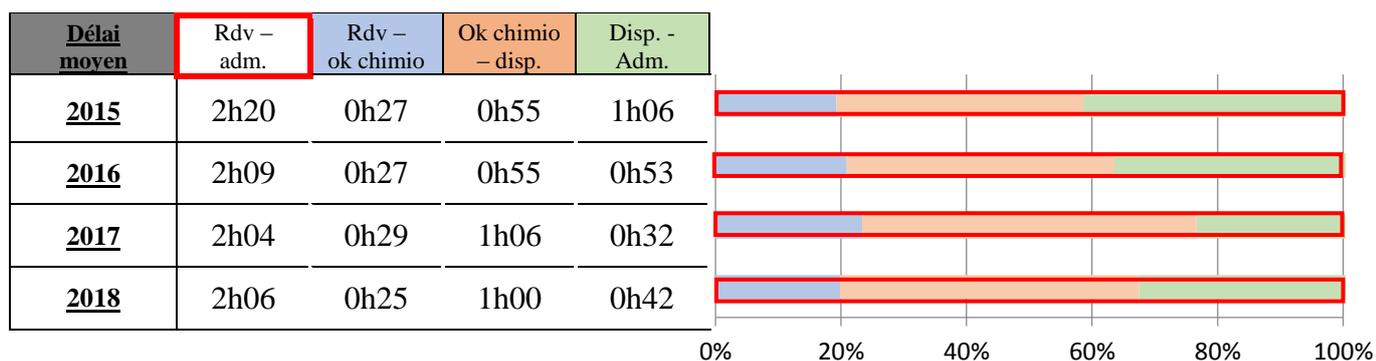
Le principe est de sécuriser l'aspect qualitatif (bon produit et bon patient) et quantitatif (bonne dose) des préparations en générant un scénario de préparation. Le protocole est déclenché par la présentation de l'étiquette patient à la caméra, chaque étape est alors présentée à la caméra et le logiciel valide au fur et à mesure les étapes, permettant de passer à la suivante. A la fin, le préparateur présente à nouveau l'étiquette ce qui entraîne la fin de la préparation. Le pharmacien en charge de la libération peut visualiser à posteriori les étapes critiques. DrugCam® permet d'assurer un contrôle automatique en cours de process des étapes critiques de la préparation ainsi qu'une libération pharmaceutique post production en utilisant si besoin la visualisation de l'enregistrement vidéo. Cette méthode, intéressante par rapport aux méthodes existantes analytiques ou aux méthodes de pesées, permet au pharmacien de se conformer aux BPP et d'effectuer une libération en se concentrant sur les éventuelles erreurs effectuées. Méthode non intrusive pour le préparateur (ne modifie pas son champ de préparation) ni pour la préparation (pas de prélèvement dans la préparation). Le préparateur peut voir en temps réel son erreur et se corriger si cela est possible afin d'éviter la perte de la préparation. Actuellement plus de 99% de nos préparations sont contrôlées par ce dispositif. La vidéo est archivée pendant un an et les rapports PDF pendant dix ans.

Dans un tel contexte proche d'une production industrielle, la standardisation des doses d'anticancéreux est une étape nécessaire. De plus, d'un point de vue technique les dernières évolutions de chimio[®] et de DrugCam[®] permettent, grâce aux interfaces, d'utiliser le module dédié « dose standard » dans les mêmes conditions.

A. 3. Délais de mise à disposition des anticancéreux à L'IPC

Le « délai d'attente » est le délai entre l'arrivée du patient et le début de sa perfusion. Ce délai comprend différentes variables dont le temps de consultation, le bilan biologique et l'attente des résultats, le temps de préparation des poches à l'URC de la PUI et l'acheminement de celles-ci jusqu'au patient. Selon l'étude UNICANCER [3] ce délai peut varier du simple au double selon les centres, et constitue une part importante du temps passé à l'UDJ. La moitié des patients attendent plus de 1h35 dans les CLCC français et 35% plus de 2h, le temps d'attente moyen des patients étant de 1h51. La durée de la perfusion dépend du protocole et représente entre 40 et 60% du temps passé en UDJ.

Les données QlikSense[®] (plateforme permettant de réaliser des analyses de données) établies dans notre établissement ont permis de mettre en évidence les délais de prise en charge moyens présentés dans le graphique suivant. Seules les prescriptions de l'UDJ sont présentées, les prescriptions anticipées ont été exclues. Le délai total de prise en charge des patients (délai entre le rendez-vous et l'administration) diminue de façon progressive depuis 2015.



Graph 4 : Répartition des délais de prise en charge des patients à l'IPC entre 2015 et 2018.

A. 4. Réattribution de poches non administrées

Toute chimiothérapie non administrée ou administrée partiellement doit être retournée immédiatement à la pharmacie, accompagnée de la fiche de retour remplie. Si la préparation est périmée ou partiellement administrée elle devra être éliminée sur le circuit des déchets

concentrés (élimination à 1200°C). Le pharmacien doit demander les informations complémentaires au médecin si la cause du retour n'est pas clairement identifiée, vérifier le signalement de l'incident d'administration par l'IDE, vérifier si nécessaire l'annulation des jours suivants, et si un décalage de date est nécessaire faire une régularisation de prescription pour décaler la date et faire ré-étiqueter les préparations à la bonne date par un préparateur.

Afin de limiter les pertes et réduire le gaspillage des médicaments la réattribution des préparations non utilisées a été mise en place à l'IPC grâce au module de réattribution du logiciel Chimio[®] permettant de sécuriser cette étape. Cette possibilité a été écrite dans la norme ISOPP au chapitre 20, dans laquelle il est recommandé de réutiliser les médicaments [93]. Une préparation retournée, sous réserve d'une bonne conservation, peut donc être dans un premier temps « dissociée » du patient, elle est alors « en stock » et identifiable par son numéro d'ordonnancier, puis elle peut être réaffectée ultérieurement, avant la date limite d'utilisation, soit au même patient soit à un autre patient.

Au moment d'une possible réattribution, le module de réattribution propose au PPH responsable de l'édition des fiches de préparations la liste des préparations compatibles disponibles. Toute réattribution se fait à dose identique. Le préparateur doit sortir physiquement la préparation ré-attribuable et vérifier la date de péremption, les conditions de conservation, la DCI et la dose. Enfin, il doit lire avec la douchette le code barre de la préparation pour sécuriser l'adéquation entre la préparation physique et celle informatique.

Le PPH transmet alors la poche au PPH du produit fini qui sera en charge de la validation de la check-list de libération avant dispensation. Un point de contrôle spécifique concernant le contrôle de l'étiquette apparaît sur la check-list lorsqu'il s'agit d'une réattribution : « vérification l'étiquetage réattribution ».

Pour certaines préparations, comme les seringues d'azacytidine SC, considérées comme trop thermosensibles, la réattribution n'est pas autorisée, la préparation devra donc être jetée lorsqu'elle est retournée à la pharmacie.

La prescription en dose arrondie fixe déjà mise en place pour 3 molécules (rituximab Sc 1400 mg depuis 2015, nivolumab 240 mg et 480 mg depuis 2018 et trastuzumab Sc 600 mg) permet une augmentation des probabilités des réattributions d'une préparation non administrée à un patient et redescendue à la pharmacie. Une étude, réalisée dans notre centre, estimait la perte financière évitée par l'utilisation de doses arrondies de rituximab à 11 400€ sur huit mois. La préparation en doses arrondies, et par conséquent la mise en place des DS, augmente donc la probabilité de réattribution et ainsi une diminution des pertes.

A. 5. Préparations anticipées

Les prescriptions anticipées de chimiothérapie et le circuit de préparation des cytotoxiques par anticipation ont été mises en place au sein de l'URC de l'IPC afin de réduire le délai de mise à disposition des préparations. Elles interviennent dans notre établissement dans plusieurs situations.

Les suites de traitements

Les suites de traitements correspondent aux jours successifs de chimiothérapie pour lesquels une validation médicale après celle du J1 n'est pas nécessaire. Une anticipation systématique des suites de traitement est effectuée jusqu'à 72 heures à l'avance, en fonction de la stabilité de la préparation.

Les principales suites de traitement sont : azacitidine, bendamustine (J2), oxaliplatine (J2 Gemox digestif), arsenic trioxyde, cisplatine, étoposide, topotecan (schéma J1 à J5), cladribine, decitabine, etc.

PACT : Prescription Anticipée des ChimioThérapies

La PACT concerne, pour l'essentiel, des traitements pour lesquels la validation médicale pour plusieurs administrations, voire plusieurs cures, est approuvée. Dans ce cas, les jours de traitement sont générés automatiquement dans le logiciel Chimio® après une validation médicale et pharmaceutique. Les lignes de prescription sont alors disponibles à une préparation anticipée.

Les principales chimiothérapies prescrites en PACT à l'IPC sont :

- Bortezomib : plusieurs schémas protocolaires (VTD, MPV, VRD, VD, VCD) contiennent du Bortezomib avec une validation médicale à J1 pour plusieurs jours de traitement du protocole (J4, J8, J11 par exemple).
- Trastuzumab IV et SC : une validation médicale pour 4 cycles successifs (J1=J21) est approuvée pour tous les protocoles d'entretien de Trastuzumab en monothérapie.
- Bleomycine et Vincristine : dans le cadre des J8 du protocole Beacopp.
- Carfilzomib : dans le protocole du myelome : KRD, KD : validation au J1 des 2 injections hebdomadaires pendant 3 semaines.
- Rituximab : en hebdomadaire.

D'autres biothérapies sont prescrites également en PACT mais ne permettent pas toujours une

préparation anticipée du fait de leur coût et/ou d'une stabilité peu étendue : daratumumab, eculizumab, cetuximab, panitumumab, blinatumomab. Dans ce cas, soit la préparation n'est lancée qu'à l'arrivée du patient à l'UDJ, soit elle est anticipée après, à minima, confirmation téléphonique de la venue du patient.

CPV : Chimiothérapie Pré-Validée

La CPV correspond à une organisation propre à l'UDJ. L'objectif est d'effectuer la validation médicale de la chimiothérapie la veille (au maximum) de la venue du patient afin d'anticiper la préparation et ainsi réduire le temps d'attente des patients. Les patients sont sélectionnés au C1J1 ou C2J1 par le médecin référent. Une information leur est remise afin d'expliquer l'organisation de la CPV. Les protocoles concernés correspondent pour l'essentiel aux protocoles hebdomadaires de Gemcitabine (J8, J15), Paclitaxel (J8, J15), Vinorelbine (J8), et Eribuline (J8). On retrouve certaines biothérapies ou produits coûteux comme le bevacizumab, le nivolumab, l'atezolizumab, le cetuximab, le daratumumab mensuel, le durvalumab, le panitumumab, le pemetrexed, le pertuzumab, la romidepsine, l'obinutuzumab mensuel, le rituximab entretient et le trastuzumab emtancine. On retrouve également les protocoles EC dans le cancer du sein ou les protocoles prescrits dans les cancers digestifs (FOLFIRI, FOLFOX, etc.).

Le bilan biologique est réalisé 48 à 72h avant le rendez-vous et transmis la veille au matin à l'UDJ. Un appel de l'IDEC permet ensuite d'évaluer l'état clinique et les effets secondaires du patient à partir d'une fiche CPV (formulaire sur le dossier médical HM [annexe 3]) et fera office de compte-rendu médical. Le jour de la séance le patient peut être vu par le médecin, ou pas, selon ce qui a été renseigné sur le formulaire CPV.

Selon le bilan biologique et l'évaluation clinique du patient, la veille de la venue du patient, le médecin :

- Effectue la validation médicale du formulaire CPV avant 16h00 pour le lendemain.
- Reporte la chimiothérapie et informe le patient ; un autre rendez-vous (RDV) est alors planifié par le PC RDV.
- Prévoit une consultation médicale (la planification de la chimiothérapie est alors annulée par le médecin).

A l'exception des produits coûteux, la préparation est anticipée jusqu'à 72h à l'avance. A la validation médicale des formulaires CPV, la veille avant 16h, la préparation des produits coûteux peut être anticipée. Dans le cas d'une préparation anticipée pour laquelle le

formulaire CPV n'est finalement pas validé, celle-ci n'est pas dispensée à l'UDJ et gérée comme un retour.

Molécules onéreuses :

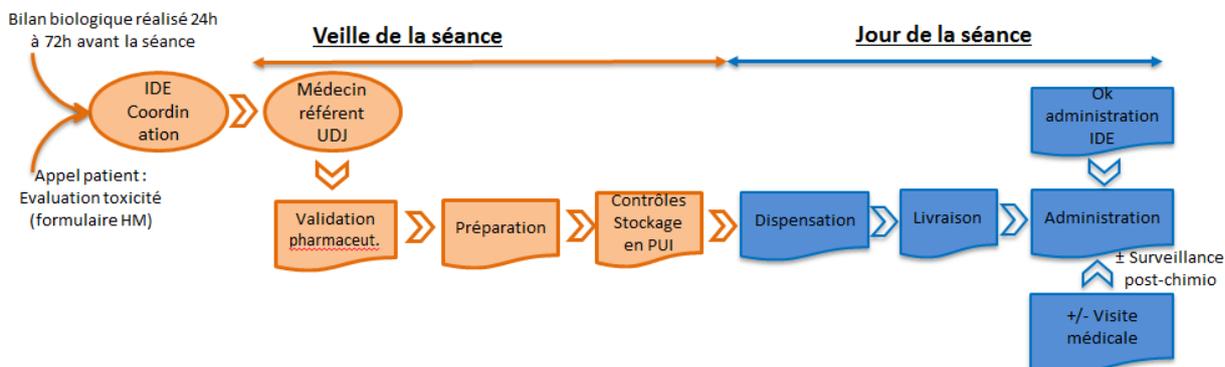


Figure 11 : Schéma général du circuit CPV pour les molécules onéreuses à l'IPC

Molécules non onéreuses :

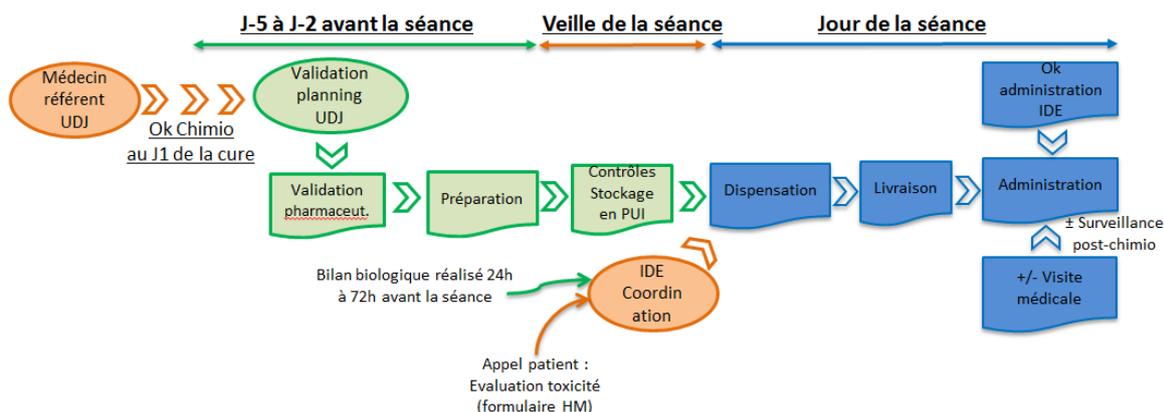
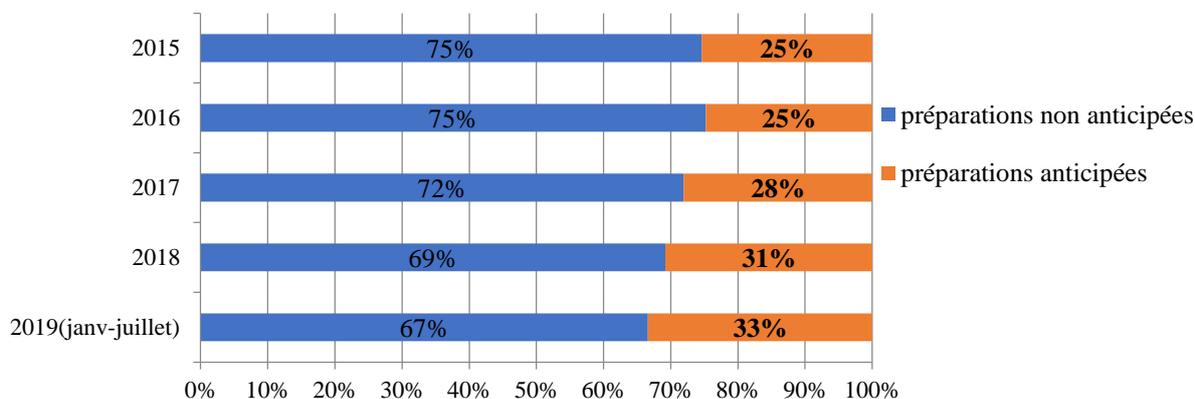


Figure 12 : Schéma général du circuit CPV pour les molécules non onéreuses à l'IPC

Les proportions de préparations anticipées et non anticipées évoluent avec les années. Les données obtenues depuis 2015 sont présentées dans le graphique suivant.



Graphe 5 : Répartition des préparations non anticipées et anticipées depuis 2015

Le taux d'anticipation est en augmentation depuis 2015, en lien, dans un premier temps avec l'augmentation du nombre de préparations totales, et avec l'augmentation du nombre de protocoles disponibles en PACT ou en CPV.

B. ACTIVITES – ZOOM 2018

Chaque année, l'activité de préparation des chimiothérapies anticancéreuses progresse en lien avec l'augmentation du nombre de patients pris en charge, l'évolution des protocoles thérapeutiques, l'augmentation du nombre de traitements et de lignes par patient, et se modifie en liaison avec la prise en charge croissante des patients en ambulatoire.

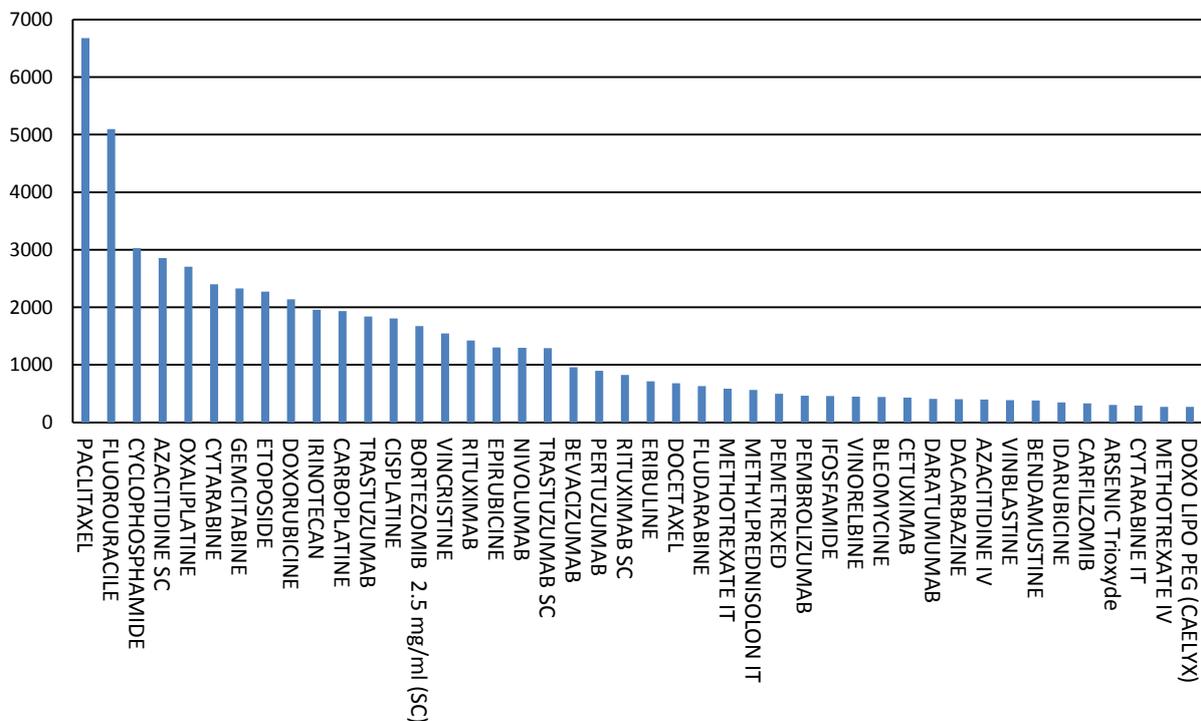
A l'aide du logiciel Chimio[®], nous avons extrait les données de production de manière rétrospective sur une période de un an : du 01 janvier au 31 décembre 2018 afin de sélectionner les molécules pouvant être standardisées. La production en 2018 était de 60 803 préparations correspondant à 87 DCI différentes. Les préparations pour les essais ont été exclues. La production en 2018 était donc en moyenne de 241,3 préparations par jour (ouvrés). Nous avons réalisé une analyse du nombre de préparations par DCI, sur l'année 2018.

Nom DCI	Total	Nom DCI	Total
AFLIBERCEPT	9	FLUOROURACILE	5098
AMSACRINE	8	GEMCITABINE	2326
ARSENIC Trioxyde	304	GEMTUZUMAB ATU	3
ASPARAGINASE	164	IDARUBICINE	349
AZACITIDINE IV	396	IFOSFAMIDE	460
AZACITIDINE Sc	2852	IMMUNOGLOBULINES EQUINE	4
BENDAMUSTINE	383	INFLIXIMAB	1
BEVACIZUMAB	959	INOTUZUMAB OZOGAMICINE	3
BLEOMYCINE	441	IPILIMUMAB	3
BLINATUMOMAB	81	IRINOTECAN	1958
BORTEZOMIB 1mg/ml (SC dilué ou IVD)	91	MELPHALAN	85
BORTEZOMIB 2,5 mg/ml (SC)	1674	METHOTREXATE IT	586
BRENTUXIMAB VEDOTINE	189	METHOTREXATE IV	270
BUSULFAN	225	METHOTREXATE pur	40
CABAZITAXEL	76	METHYLPREDNISOLON IT	566
CARBOPLATINE	1936	MITOMYCINE C	56
CARFILZOMIB	332	MITOMYCINE C endovésicale	157
CARMUSTINE	21	MITOXANTRONE	82
CETUXIMAB	431	NELARABINE	16
CISPLATINE	1805	NIVOLUMAB	1296
CLADRIBINE SC	43	OBINUTUZUMAB	100

CRISANTASPACE 10000UI	35	OXALIPLATINE	2707
CYCLOPHOSPHAMIDE	3025	OXALIPLATINE IP	6
CYTARABINE	2402	PACLITAXEL	6675
CYTARABINE IT	292	PANITUMUMAB	167
CYTARABINE SC	20	PEMBROLIZUMAB	466
DACARBAZINE	402	PEMETREXED	500
DACTINOMYCINE	47	PERTUZUMAB	894
DARATUMUMAB	408	RALTITREXED	14
DAUNO/CYTA liposomale	20	RITUXIMAB	1425
DAUNORUBICINE	182	RITUXIMAB Sc	827
DEXRAZOXANE Savène	6	ROMIDEPSINE ATU	42
DOCETAXEL	682	THIOTEPA	36
DOXO LIPO PEG (CAELYX)	269	TOPOTECAN	151
DOXORUBICINE	2140	TRABECTEDINE Sarcome	33
DOXORUBICINE billes100-300µ	19	TRASTUZUMAB	1838
DOXORUBICINE lyoph. IAH	15	TRASTUZUMAB EMTANSINE	210
DURVALUMAB	19	TRASTUZUMAB Sc	1289
DURVALUMAB ATU	65	VINBLASTINE	389
ECULIZUMAB	115	VINCRIStINE	1548
EPIRUBICINE	1299	VINDESINE	177
ERIBULINE	715	VINOReLBINE	446
ETOPOSIDE	2273		
ETOPOSIDE pur	5		
FLUDARABINE	629	Total général	60803

Tableau 16 : Nombre de préparations par DCI réalisées en 2018 à l'IPC, classées par ordre alphabétique

Les DCI, dont le nombre de réalisations était supérieur à 250 en 2018, sont indiquées sur le graphique suivant.



Graph 6 : Nombre de préparations réalisées en 2018 à l'IPC pour les DCI les plus prescrite (>250 préparations), classées par ordre décroissant

En 2018, 3 904 patients ont reçu un traitement provenant de l'URC. En moyenne pour l'année 2018, le nombre de préparations par personne est de 15,3 (minimum : 1 ; maximum : 126).

C. STATUT DES PREPARATIONS DE DS

A l'IPC, l'organisation et le process de production des DS mis en place ne permettent pas de considérer les DS comme des préparations hospitalières mais plutôt comme des préparations magistrales. En effet, chaque DS correspond à une préparation unique avec un identifiant unique (numéro d'ordonnancier) associé à son contrôle en cours et post production. Ce process ne correspond pas à la production par lot des préparations hospitalières qui imposent différents contrôles définis par les BPP et dont les monographies correspondantes sont présentes dans la Pharmacopée européenne, comprenant d'une part un contrôle de teneur et d'autre part un contrôle de stérilité. Les préparations hospitalières doivent alors être stockées en quarantaine en attendant les résultats de ces contrôles et une échantillothèque est établie. Dans notre process, chaque lot correspond à une préparation unique pour laquelle un contrôle et une libération sont réalisées de la même façon que pour une préparation nominative. D'autre part, si l'étiquetage initial n'est pas nominatif, le volume de production des DS est bien corrélé aux prescriptions nominatives planifiées et chaque préparation est alors dispensée nominativement, après attribution de la DS, au moment de la prescription.

Le terme « extemporanéité » empêcherait toutefois de rattacher totalement les préparations en DS à des préparations magistrales puisque les préparations sont fabriquées à l'avance. Cependant, l'extemporanéité « se dit d'un médicament qui doit être préparé juste avant son emploi » [108]. Si on considère qu'une préparation est extemporanée lorsqu'elle est réalisée dans les minutes précédant son administration, peu de préparations de chimiothérapie peuvent être qualifiées ainsi. En effet, la centralisation de la production pour certains établissements impose de fait des délais plus conséquents. De plus, l'anticipation des préparations de chimiothérapie sur la base d'une anticipation de la prescription, nous éloigne encore davantage du caractère extemporané.

Enfin, l'ARS PACA a été sollicitée à ce sujet avant le démarrage du projet en présentant l'organisation mise en place autour de la préparation, le contrôle et la dispensation des doses standard. L'absence d'objection nous a permis de démarrer en production fin janvier 2019.

D. CRITERES DE CHOIX

Une réunion pluridisciplinaire entre pharmacien, cadre de l'UDJ, médecins oncologues et hématologues a eu lieu en octobre 2018 lors de laquelle la mise en place des préparations standardisées à l'IPC a été discutée, et des arrondis de dose proposés.

Après concertation, 4 critères majeurs (consommation, homogénéité des dosages, stabilité, et pourcentage de préparation en DS) et 3 critères mineurs (DCI à mise à disposition rapide, DCI destinées majoritairement à l'UDJ, et production contraignante pour les PPH) ont été définis pour choisir les candidats à la mise en place des DS. Dans notre établissement le coût des DCI ne rentre pas dans les critères de choix à la standardisation.

D. 1. Méthode de calcul des doses standards

La méthode d'attribution des DS choisie par l'IPC est la méthode de Plumridge, consistant à calculer la dose théorique selon la SC et à la remplacer par une DS si la dose théorique est comprise dans l'intervalle de la DS. Cette méthode permet de ne pas changer les pratiques de nos prescripteurs et est adaptée au module « dose standard » de notre logiciel Chimio®.

Pour les calculs permettant de construire les « bandes » de dose, l'objectif est de fixer un intervalle qui couvre toutes les doses les plus fréquemment prescrites d'un anticancéreux. La bande correspond alors à un intervalle de dose et la DS est le point médian de l'intervalle. Nous avons fixé les DS en fonction de la concentration de l'anticancéreux afin d'obtenir des DS correspondant à des volumes précis, faciles et rapides à prélever. Selon la définition première du DB la dose standard x doit avoir un arrondi de 5% donc un minimum de $x-5\%x$ et un maximum de $x+5\%x$. Cependant afin de limiter le nombre de DS, et en accord avec la définition de « doses rading » mise en place dans plusieurs établissements [10] [72] [73], nous avons fait le choix de nous écarter des schémas de DB classiques. En effet certaines doses s'écartent de plus de 5% de la dose calculée. Cependant les doses standardisées sont spécifiques à un anticancéreux et l'écart entre la dose calculée et la dose standardisée a été validé par les oncologues et hématologues référents.

D. 2. Fréquence de prescription

Un volume de préparation important est nécessaire pour maintenir un turn-over suffisant. Nous avons décidé de fixer la limite à 250 préparations produites d'un anticancéreux par an.

Comme le stipule la définition des DS, nous avons exclu les préparations d'essai clinique. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

<u>DCI</u>	<u>Nombre de préparation total par DCI</u>	<u>Nombre de doses différentes</u>	<u>Médiane de dose [min;max]</u>	<u>Dose avec le max de préparation en mg et (nbr)</u>
PACLITAXEL	6675	54	132 [54;510]	138 (1046)
FLUOROURACILE	5098	136	4050 [460;9050]	4800 (273)
CYCLOPHOSPHAMIDE	3025	164	1040 [260;8280]	100 (209)
AZACITIDINE Sc	2852	34	120 [32,5;165]	140 (360)
OXALIPLATINE	2707	45	140 [33;400]	130 (235)
CYTARABINE	2402	101	1200 [20; 7600]	190 (110)
GEMCITABINE	2326	27	1700 [820;2900]	1700 (377)
ETOPOSIDE	2273	50	160 [38;420]	200 (125)
DOXORUBICINE	2140	73	48 [10;148]	40 (111)
IRINOTECAN	1958	29	208 [64;440]	280 (287)
CARBOPLATINE	1936	80	440 [1070;2]	800 (148)
TRASTUZUMAB	1838	30	378 [130,2;378]	357 (314)
CISPLATINE	1805	115	50 [24;233]	50 (159)
BORTEZOMIB 2,5 mg/ml (SC)	1674	34	2,5 [2,1;3]	2,1 (323)
VINCRIStINE	1548	40	2 [0,5;2]	1 (245)
RITUXIMAB	1425	52	700 [66;1200]	700 (566)
EPiRUBICINE	1299	56	152 [24;220]	152 (108)
NIVOLUMAB	1296	29	230 [110;480]	265 (240)
TRASTUZUMAB Sc	1289	1	600 [600;600]	600 (1289)
BEVACIZUMAB	959	57	525 [210;1875]	375 (77)
PERTUZUMAB	894	2	420 [420;840]	420 (866)
RITUXIMAB Sc	827	1	1400 [1400; 1400]	1500 (827)
ERIBULINE	715	35	1,94 [0,88;2,464]	2,2 (76)
DOCETAXEL	682	43	120 [38;220]	140 (68)
FLUDARABINE	629	21	52,5 [17;80]	85 (55)
METHOTREXATE IT	586	2	15 [15 ; 10]	15 (583)
METHYLPREDNISOLON IT	566	1	40 [40 ; 40]	40 (566)
PEMETREXED	500	20	825 [400 ; 1000]	900 (61)
PEMBROLIZUMAB	466	24	200 [80 ; 200]	200 (254)
IFOSFAMIDE	460	82	4320 [800 ; 10720]	2920 (20)
VINOReLBINE	446	15	38 [21 ; 50]	38 (99)
BLEOMYCINE	441	19	19,2 [10,2 ; 30]	30 (97)
CETUXIMAB	431	102	645 [245 ; 1095]	1000 (21)
DARATUMUMAB	408	35	1080 [640 ; 2040]	1000 (69)
DACARBAZINE	402	52	680 [370;2000]	720 (33)
AZACITIDINE IV	396	8	130 [100 ; 170]	130 (108)
VINBLASTINE	389	31	11 [3,2 ; 14]	11 (114)
BENDAMUSTINE	383	50	157,5 [65 ; 260]	167,5 (38)
IDARUBICINE	349	13	15 [7,8 ; 23]	15 (87)
CARFILZOMIB	332	23	104 [30 ; 124]	110 (66)
ARSENIc Trioxyde	304	16	19 [11 ; 29]	24 (49)
CYTARABINE IT	292	1	40 [40 ; 40]	40 (292)
METHOTREXATE IV	270	105	114 [5 ; 10800]	57 (12)
DOXO LIPO PEG (CAELYX)	269	36	72 [26 ; 104]	80 (18)
...	< 250			
TOTAL	60803			

Tableau 17 : caractéristiques des DCI ayant plus de 250 préparations par ans en 2018 à l'IPC

La vincristine est principalement administrée par perfusion de 2 mg, le trastuzumab Sc à 600 mg et le rituximab Sc à 1400 mg. Ce sont donc des médicaments faciles à utiliser pour la standardisation.

Selon le critère de fréquence, 44 molécules sont candidates à la mise en place des DS.

Il faudra par la suite vérifier que ce même critère de fréquence s'applique à chaque DS choisie pour chaque DCI.

D. 3. Stabilité

La seconde condition à l'implantation des DS est une stabilité étendue de la molécule après reconstitution et dilution. Nous avons décidé de nous référer aux publications du site Stabilis [99] ayant un niveau de preuve des données fournies élevé, à l'article des recommandations mises à jour en 2012 de la SFPO et de l'ESOP [100] et aux différentes données fournies par les laboratoires.

D'après la littérature, les molécules ayant une stabilité inférieure à 14 jours sont éliminées des molécules éligibles aux DS pour que les stocks préparés à l'avance ne se périment pas avant de pouvoir être utilisés. Cependant, nous avons dans un premier temps éliminé seulement les molécules dont la stabilité est inférieure à 5 jours. Nous étudierons, pour la suite de notre analyse, les molécules ayant une durée de stabilité inférieure à 14 jours au cas par cas. Selon ce critère, les 30 molécules présentées dans le tableau suivant sont toujours éligibles à la mise en place des DS dans notre établissement.

<u>DCI</u>	<u>Solvant</u>	<u>Concentration (mg/ml)</u>	<u>Stabilité</u>	<u>Conservation</u>	<u>Abri lumière</u>	<u>Réf</u>
AZACITIDINE Sc	Aucun	25	5j		non	[100][109] = ref 3246/A+
BEVACIZUMAB	Nacl 0,9%	2,0 – 16,0	30j	 / TA	non	[100] [110] = ref 2882/B+
BORTEZOMIB SC	Nacl 0,9%	2,5	30j			[100] [111] = ref 3447/B
CARBOPLATINE	G5%	0,1 - 10	21j	TA		Ref 486/A [112]
CARFILZOMIB	G5%	0,5 - 1	28j		non	[113] = ref 3986/B 4047/B
CISPLATINE	Nacl 0,9%	0,1 – 0,6	28j	TA		[114] = ref 3183/A+
CYCLOPHOSPHAMIDE	Nacl 0,9%	0,1 - 10	7j	 / TA		[100] [115] = ref 172/A
CYTARABINE	Nacl 0,9% ou G5%	0,1 - 25	28j	TA	non	Fab (2255)
DACARBAZINE	G5%	0,2 - 4	7j			[100] [116]
DOCETAXEL	Nacl 0,9% ou G5%	0,24 - 1	28j	TA	non	[100] [117] = ref 3215/A

DOXORUBICINE	Nacl 0,9% ou G5%	0,05 - 5	7j	TA		Fab (1520)
EPIRUBICINE	Nacl 0,9% ou G5%	1 - 2	30j			Fab (2257) ref 525/D= [118]
ERIBULINE	Nacl 0,9%	0,016- 0,044	14j	/ TA	non	[100] [119] = ref 3331/A
ETOPOSIDE	G5%	0,05 – 0,2	7j	TA	non	[120] = ref 1722/A
FLUDARABINE	Nacl 0,9%	0,04 - 1	21j	TA	non	[100] [121] = ref 3306/A
FLUOROURACILE	Nacl 0,9% ou G5%	0 - 50	28j	TA	non	[122] = ref 844/A
GEMCITABINE	Nacl 0,9%	1 - 25	30j	TA	non	Fab (3596)
IDARUBICINE	Nacl 0,9%	0,01 – 0,1	28j	TA		[100] [123] = ref 632/C
IFOSFAMIDE	Nacl 0,9%	0,6 - 40	8j	TA	non	[124] = ref 489/B
IRINOTECAN	Nacl 0,9% ou G5%	0.4 – 2,8	30j		non	[100] [125] = ref 2241/A
NIVOLUMAB	Nacl 0,9%	1 - 10	28j			[126] = ref 4025/B+
OXALIPLATINE	G5%	0.2 – 1,3	30j	/ TA	non	[100] [127] = ref 2207/A
PACLITAXEL	Nacl 0,9% ou G5%	0,3 – 1,2	14j	TA		Fab (2344)
PEMETREXED	Nacl 0,9%	2 - 10	28j			[100] [128]
RITUXIMAB	Nacl 0,9% ou G5%	0,1 - 4	30j		non	[100] [129] = ref 2881/B+
RITUXIMAB Sc	Aucun	120	28j			[130] = ref 2825A+
TRASTUZUMAB	Nacl 0,9%	0,4 - 4	28j	/ TA	non	[131] = ref 3258/C
Trastuzumab Sc	Aucun	120	28j			Fab (2975)
VINCRISTINE	Nacl 0,9% ou G5%	0,025 – 0,1	30j	TA		[100] [132] = ref 3214/A+
VINORELBINE	Nacl 0,9%	0,385 - 0,5	7j	TA	non	[100] [133] = ref 1501/A

= 4°C – 8°C

TA = Température Ambiante

= Conservation à l'abri de la lumière

Nacl 0,9% = Solution de chlorure de sodium à 9%

G5% = solution de glucose à 5%

EPPI = eau pour préparation injectable

Ref xxx / Y : Numéro de la publication dans Stabilis / niveau de preuve

Fab : données de stabilité du fabricant

Tableau 18 : Données de stabilités des 30 DCI éligibles à la standardisation à l'IPC

L'azacitidine est administré sous forme de suspension à 25 mg / mL par injection Sc quotidienne. C'est un médicament très instable avec une stabilité de 45 minutes à la température ambiante, 5 jours entre 4 et 8 °C si la poudre est reconstituée avec de l'eau PPI froide [109] et 8 jours à -20°C. De récentes publications réalisées à l'Hôpital Hôtel Dieu à

Paris [134] annoncent une stabilité de 30 jours lorsque les seringues sont préparées avec de l'eau PPI froide puis congelées à -20°C. Ceci permettrait la production à l'avance. La reconstitution avec de l'eau PPI à température ambiante doit être évitée en raison d'une chute immédiate de 4% de la concentration après reconstitution. La décongélation des suspensions congelées s'effectue à température ambiante pendant 45 minutes, puis la seringue doit être placée au réfrigérateur et être utilisée dans 8 heures.

D. 4. Pourcentage de préparations en DS

Le nombre de DS pouvant être fabriquées pour chaque molécule a été fixé à un maximum 5 ou 6. Ce chiffre a été défini par l'équipe pharmaceutique pour que la production de DS soit réalisable en termes d'organisation et d'espace de stockage. Le pourcentage total de DS devra atteindre au moins 60% de notre production annuelle avec ces 5 à 6 DS pour que la DCI soit retenue. Nous allons donc dans la partie suivante pour les 30 DCI encore candidates calculer le pourcentage de standardisation possible.

D. 5. Répartition en fonction des services

L'objectif principal des DS étant la diminution du temps d'attente des patients en UDJ, le pourcentage de prescription de la DCI à l'UDJ doit être de minimum 70%. Ce critère n'a jamais été retrouvé dans la littérature mais il nous semble important de le mettre en place. Nous allons donc dans la partie suivante pour les 30 DCI encore candidates calculer le pourcentage de répartition en fonction de l'UDJ ou des services d'hospitalisation.

D. 6. Molécule à mise à disposition rapide

Les cures de chimiothérapies sont généralement composées de plusieurs molécules administrées les unes à la suite des autres selon la chronologie validée dans le protocole de chimiothérapie. Ainsi, il sera d'autant plus pertinent d'anticiper les molécules administrées en premier (Ho) (l'oxaliplatine d'un protocole FOLFOX par exemple) afin de diminuer le temps d'attente du patient et d'augmenter le taux de rotation des fauteuils en HDJ.

D. 7. Molécule contraignante à la préparation

Certaines DCI nécessitent une reconstitution du principe actif et un temps de dissolution. Cela peut augmenter significativement le temps de préparation [97]. Ce critère est rarement

exprimé dans la littérature, mais il nous a semblé important de le mettre en avant. En effet la mise en place des DS pour ces DCI permet un lissage d'activité plus conséquent que pour celles avec une reconstitution « classique » ou prêtes à l'emploi.

E. CONDITIONNEMENT – PRESENTATION

L'équipe de la pharmacie de l'IPC, contrairement au concept britannique, a choisi de ne pas modifier la présentation des chimiothérapies et de ne pas associer plusieurs DS pour atteindre la dose recherchée. Le conditionnement en une seule poche prête à administrer apparaît comme plus sécurisant et modifie moins les pratiques habituelles du personnel de soins de notre établissement. En effet, l'administration de plusieurs doses (en seringues) représente une charge de travail supplémentaire pour l'administration et pourrait augmenter le risque d'oubli, d'ajout ou de mauvaises associations. Le risque d'erreur au moment de l'injection est en effet non négligeable [135] [136].

Concernant les poches de préparation de gemcitabine prêtes à l'emploi [89], A l'IPC le gain de temps serait inférieur au résultat de l'étude. En effet le statut de « préparation magistrale » de nos DS et le contrôle video par DrugCam[®] nous dispense des contrôles de qualité (gravimétrie, spectrométrie) réalisés dans l'étude pour chaque préparation avant dispensation. De plus, nous devons rajouter au temps de manipulation des poches prêtes à l'emploi de l'étude, le temps de stérilisation permettant de les faire rentrer dans l'isolateur afin d'appliquer la tubulure et purger la poche. En effet dans cette étude les poches sont fabriquées sous une hotte à flux d'air laminaire, or nous utilisons dans notre établissement des isolateurs en surpression.

F. MOLECULES ELIGIBLES

Les 30 DCI restantes sur les 87 DCI de départ (34,5%) représentent 51 867 préparations, soit 85,3% des préparations réalisées en 2018.

Les 30 molécules suivantes remplissent donc les critères en termes de quantité totale et de stabilité. Nous avons alors, pour chacune d'entre elles, étudié en détail quelles étaient les

doses préparées sur la période considérée et en quelle quantité, dans quels protocoles elles sont majoritairement utilisées pour mettre en évidence les molécules à mise à disposition rapide, la répartition de leur consommation en fonction des services ou de l'UDJ et si ce sont des DCI à préparation contraignante. Enfin nous avons établi des schémas de DS et évalué pour la période considérée, combien de DS de chaque dosage auraient été fabriquées.

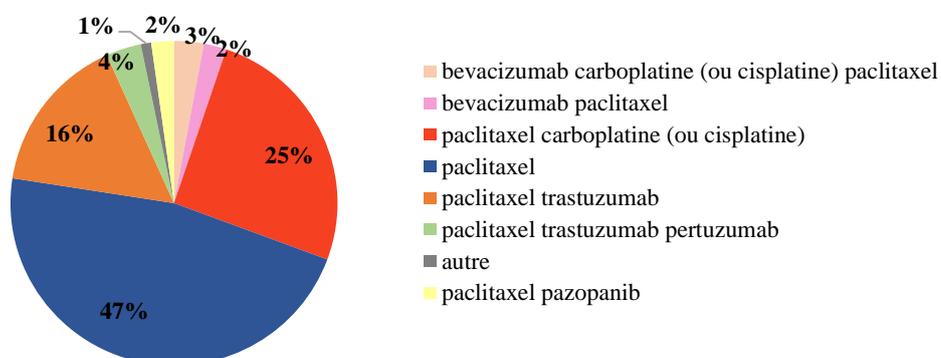
F. 1. Paclitaxel

❖ Généralités

Le paclitaxel appartient à la famille des taxanes extrait de l'if. C'est un poison du fuseau mitotique, il agit en se liant à la tubuline ce qui inhibe la dépolymérisation des microtubules et bloque le mécanisme de la mitose ce qui interrompt la réplication cellulaire. Les deux principales indications sont les cancers gynécologiques (ovaires et seins) et les cancers bronchiques (non à petites cellules).

❖ Protocoles

Lorsqu'il est utilisé avec des cycles de 3 semaines (J1 = J21), sa posologie se situe entre 175 et 200 mg/m². Il peut être utilisé de manière hebdomadaire à une posologie plus faible, de 80 à 90 mg/m².



Graphie 7 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du paclitaxel

Les schémas de prescription du paclitaxel dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
Paclitaxel carboplatine (ou cisplatine) bevacizumab	Gynécologies	175mg/m ²	J1	J1 = J21	Oui
	Pneumologie	200mg/m ²	J1	J1 = J21	Oui
Paclitaxel hebdo carboplatine (ou cisplatine) bevacizumab	Gynécologie	80mg/m ²	J1 J8 J15	J1 = J21	Oui

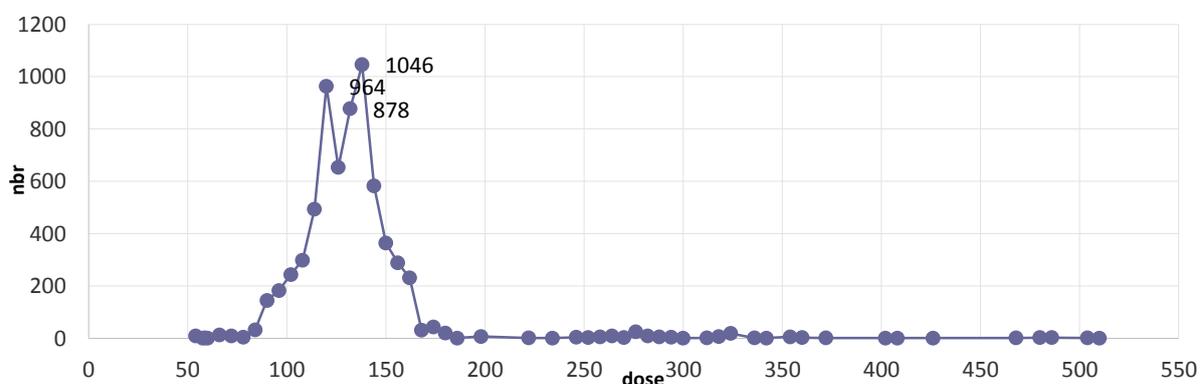
Paclitaxel bevacizumab	Sein	90mg/m ²	J1 J8 J15	J1 = J28	Oui
Paclitaxel hebdo bevacizumab	Gynécologie	80 mg/m ²	J1 J8 J15 J22	J1 = J28	Oui
Carboplatine (ou cisplatine) paclitaxel	Gynécologie	175 mg/m ²	J1	J1 = J21	Oui
	Pneumologie	200mg/m ²	J1	J1 = J21	Oui
Carboplatine (ou cisplatine) paclitaxel hebdo	Gynécologie	80mg/m ²	J1 J8 J15 J22	J1 = J21 J1 = J28	Oui
	Pneumologie	90mg/m ²	J1 J8 J15	J1 = J28	Oui
Paclitaxel hebdo	Gynécologie Sein Digestif Uro	80mg/m ²	J1 J8 J15	J1 = J28 (ou J1=J21 gyneco et sein)	Oui
Paclitaxel trastuzumab	Sein	80mg/m ²	J1 J8 J15	J1 = J21	Oui
Pacli hebdo pertuzumab trastuzumab	Sein	80mg/m ²	J1 J8 J15	J1 = J21	Oui
Paclitaxel pazopanib	Digestif gynécologie sein urologie	65mg/m ²	J1 J8 J15	J1 = J28	Oui

Tableau 19 : Principaux schémas de prescription du paclitaxel à l'IPC en 2018

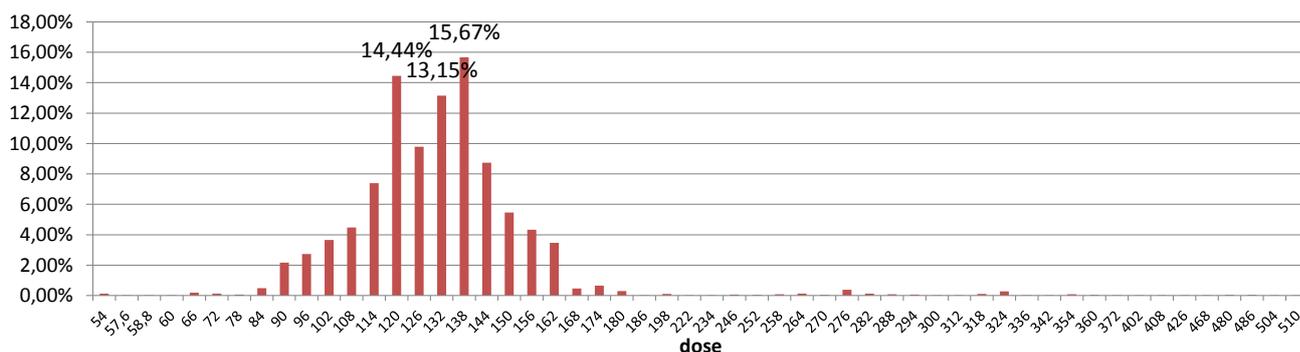
Le paclitaxel est donc prescrit dans différents domaines et dans différents protocoles ; cependant les posologies sont comparables, ce qui est un avantage pour la mise en place des DS car les doses préparées devraient être relativement homogènes. De plus, dans chacun des protocoles, le paclitaxel est la molécule administrée à Ho : c'est donc la première molécule du protocole à être administrée : elle satisfait donc le critère « une molécule à mise à disposition rapide ».

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations de Paclitaxel, tous dosages confondus, représentent 11% du nombre total des préparations réalisées en 2018. Le nombre de préparations réalisées en fonction de la dose de paclitaxel est présenté ci-dessous.



Graphique 8 : Répartition des doses de paclitaxel (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graph 9 : Répartition des doses de paclitaxel (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 132,85 mg (médiane : 132 mg ; minimum : 54 mg ; maximum : 510 mg)

Le graphique ci-dessus montre que 90% des doses fabriquées sont comprises entre 102 et 162 mg. Il semble donc possible de pouvoir standardiser une grande partie de la fabrication au moyen d'un nombre de DS restreint.

❖ Préparation

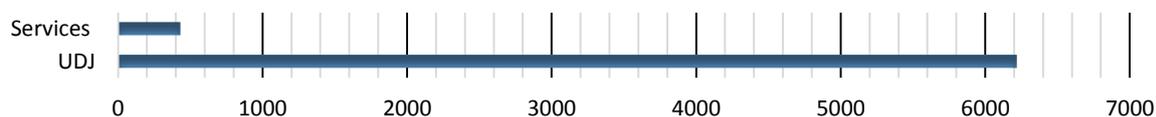
Les préparations de paclitaxel ne sont pas des préparations longues ni compliquées, les flacons sont des solutions déjà reconstituées. La solution est visqueuse mais nous avons à l'IPC des spikes adaptés. Ce n'est donc pas une molécule à production contraignante.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
PACLITAXEL	Nacl 0,9% ou G5%	0,3 – 1,2 mg/ml	14j	TA		Fab (2344)

La stabilité des préparations de paclitaxel est de 14 jours, elle est donc favorable à la mise en place de DS. En effet au vu du nombre de prescriptions par semaine (126 en moyenne) le turn over est assez important pour éviter les pertes.

❖ Répartition en fonction des services



Graph 10 : Répartition des préparations de Paclitaxel en fonction des services, en 2018, à l'IPC
Plus de 96% des préparations de paclitaxel sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches.

Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (6 mg/ml) afin d'obtenir un volume plus facile, précis et rapide à prélever.

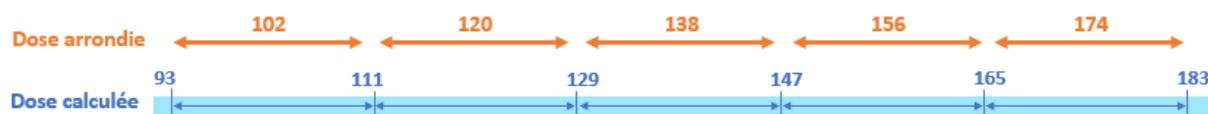


Figure 13 : Intervalles choisis pour le Paclitaxel

Doses arrondies	min calculée	min prescrite	max calculé	max prescrite	erreur sur dose calculées min	erreur dose prescrite min	erreur dose calculées max	erreur dose prescrite max
102 (17ml)	93,1	96	111	108	9,56%	6,25%	8,11%	5,56%
120 (20ml)	111,1	114	129	126	8,01%	5,26%	6,98%	4,76%
138 (23ml)	129,1	132	147	144	6,89%	4,55%	6,12%	4,17%
156 (26ml)	147,1	150	165	162	6,05%	4,00%	5,45%	3,70%
174 (29ml)	165,1	168	183	180	5,39%	3,57%	4,92%	3,33%

Tableau 20 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le paclitaxel et pourcentages d'erreurs.

Les doses calculées correspondent aux doses exactes calculées en fonction de la SC du patient. Les doses prescrites sont les doses qui ont été préparées.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées avec chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
102	725	10,86%	14
120	2111	31,63%	40
138	2507	37,56%	47
156	884	13,24%	17
174	94	1,41%	2
TOTAL	6227	93,29%	118

Tableau 21 : Nombre de préparations de paclitaxel réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Selon nos critères seuls les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l'avance. Les préparations qui remplissent ce critère sont écrites en **gras** dans le tableau précédent et représentent 6227 préparations de paclitaxel (12 dosages différents) qui auraient donc pu être préparées à l'avance sous forme de DS en seulement 4 dosages différents. Ces préparations représentent plus de 93% du nombre total de préparations de paclitaxel sur l'année 2018.

La DS à 174 mg aurait fait l'objet d'un nombre réduit de préparations par rapport aux autres (2 par semaine). La stabilité du paclitaxel n'étant que de 14 jours, la probabilité de pouvoir réattribuer la poche en cas d'annulation est trop faible.

❖ Conclusion

Sur les 6675 préparations de paclitaxel réalisées en 2018, il apparaît que 54 dosages différents ont été réalisés. 93% de ces préparations auraient pu être préparées à l'avance. Par conséquent, pour le paclitaxel, les 4 DS pour lesquelles la préparation à l'avance est réalisable sont : 102 mg ; 120 mg ; 138 mg et 156 mg.

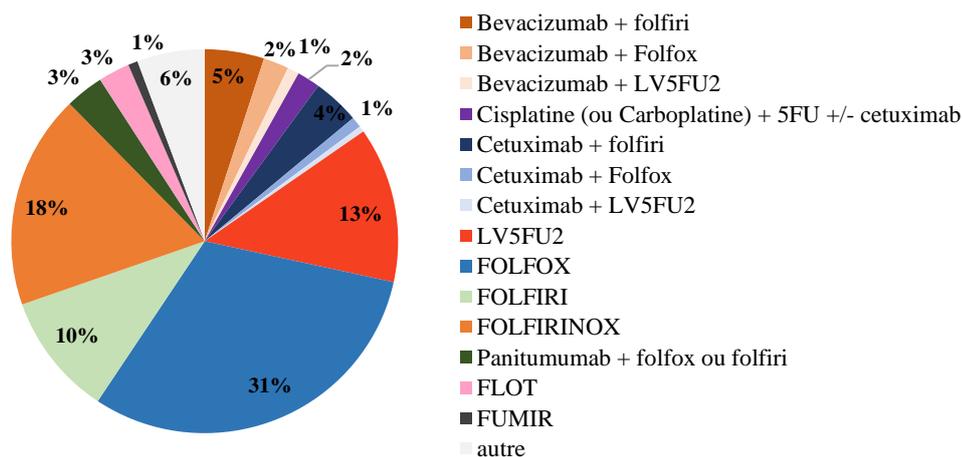
F. 2. Fluorouracile

❖ Généralités

Le 5-fluorouracile (5-FU) est un cytotoxique de la classe des anti-métaboliques analogues de la pyrimidine. Il agit par inhibition de la synthèse de l'ADN. Il est largement prescrit par les oncologues dans le cadre de protocole de chimiothérapie associant souvent plusieurs molécules. Il est indiqué majoritairement dans les adénocarcinomes digestifs évolués, les cancers colorectaux après résection en situation adjuvante, et les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes.

❖ Protocoles

Dans la majorité des cas, le 5-FU est administré, dans un premier temps, sous forme de dose de charge : bolus à la posologie de 400mg/m² en poche de 100 ml de NaCl 0.9% sur 5 min puis, en dose d'entretien, à la posologie de 1200 mg/m²/jour tous les 15 jours sur 2 jours. A l'IPC le bolus est souvent annulé (réalisé dans moins de 7% des cas).



Graphique 11 : Répartition des protocoles prescrits à l'IPC en 2018 contenant du 5-FU

Les schémas de prescription du FU dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

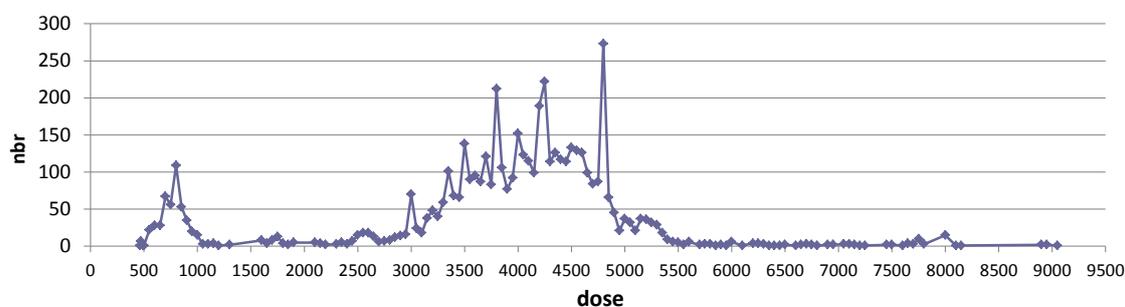
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
LV5-FU2	Digestif	2400mg/m ²	J1 (sur 2j)	J1 = J15	Oui (Ho+2h post levofolinate)
FOLFOX - FOLFIRI	Digestif	2400mg/m ²	J1 (sur 2j)	J1 = J15	Non (Ho+2h)
FOLFIRINOX	Digestif	2400mg/m ²	J1 (sur 2j)	J1 = J15	Non (Ho+4h)
Bevacizumab + FOLFIRI FOLFOX ou LV5-FU	Digestif	2400mg/m ²	J1 (sur 2j)	J1 = J15	Non (Ho +1h45 à 2h25)
Cisplatine (ou carboplatine) + 5-FU ± cetuximab	ORL	1000mg/m ²	J1 (sur 4j)	J1 = J21	Non (Ho+2h)
Cetuximab + FOLFIRI FOLFOX ou LV5-FU	Digestif	2400mg/m ²	J1 (sur 2j)	J1 = J15	Non (Ho+3h à 5h)
Panitumumab + FOLFOX ou FOLFIRI	Digestif	2400mg/m ²	J1 (sur 2j)	J1 = J15	Non (Ho+2h30 à 3h)
FLOT	Digestif	2600mg/m ²	J1	J1 = J15	Non (Ho+2h)
FUMIR	Digestif	1000mg/m ²	J1 (sur 4j)	J1 = J28	Non (Ho+10min)

Tableau 22 : Principaux schémas de prescription du 5-FU à l'IPC en 2018

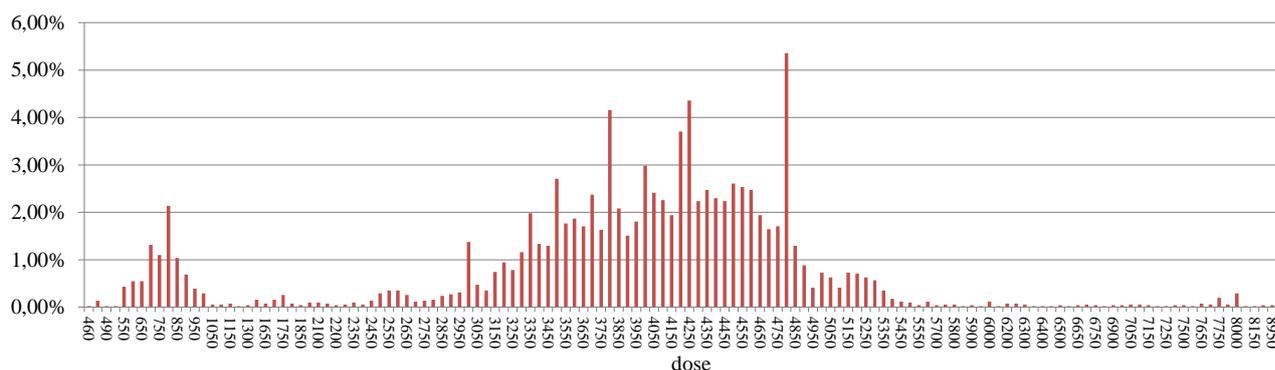
Le 5-FU est donc prescrit dans différents domaines et dans différents protocoles en dose de charge ou en dose d'entretien sur plusieurs jours. Cependant, les posologies sont comparables, ce qui est un avantage pour la mise en place des DS car les doses préparées devraient être relativement homogènes. De plus, dans chacun des protocoles le FU n'est pas la molécule administrée à Ho, ce n'est la première molécule du protocole à être administrée, ce n'est donc pas une molécule à mise à disposition rapide. La standardisation du 5-FU ne sera donc pas une de nos priorités.

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations de 5-FU, tous dosages confondus, représentent 8,4% du nombre total des préparations réalisées en 2018. Le nombre de préparations réalisées en fonction de la dose de 5-FU est présenté ci-dessous



Graphique 12 : Répartition des doses de FU (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graphe 13 : Répartition des doses de paclitaxel (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 3744,32 mg (médiane : 4050 mg ; minimum : 460 mg ; maximum : 9050 mg)

La représentation graphique ci-dessus montre que la plupart (80,5%) des doses fabriquées sont comprises entre 3000 et 5000 mg. Il semble donc possible de pouvoir standardiser une grande partie de la fabrication au moyen d'un nombre de doses standards restreint.

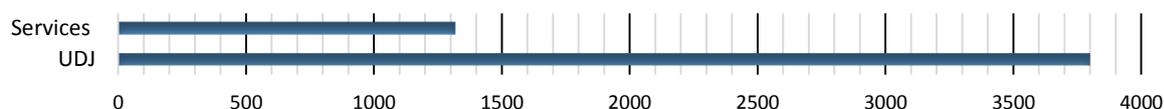
❖ Préparation

Les préparations de diffuseurs ou de poches de FU ne sont pas des préparations longues ni compliquées, les flacons de principe actif sont des solutions. Ce n'est donc pas une molécule à production contraignante.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
FLUOROURACILE	Nacl 0,9% ou G5%	0 - 50 mg/ml	28j	TA	OK	[122] = ref 844/A

❖ Répartition en fonction des services



Graphe 14 : Répartition des préparations de 5-FU en fonction des services, en 2018, à l'IPC

Plus de 74% des préparations de 5-FU sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (50mg/ml) afin d'obtenir un volume plus facile et rapide à prélever.



Figure 14 : Intervalles choisis pour le 5-FU

Doses arrondies	min calculée	min prescrite	max calculé	max prescrite	erreur sur dose calculées min	erreur dose prescrite min	erreur dose calculées max	erreur dose prescrite max
800 (16ml)	726	750	875	850	10,19%	6,67%	8,57%	5,88%
3000 (60ml)	2826	2850	3175	3150	6,16%	5,26%	5,51%	4,76%
3350 (67ml)	3176	3200	3575	3550	5,48%	4,69%	6,29%	5,63%
3800 (76ml)	3576	3600	4025	4000	6,26%	5,56%	5,59%	5,00%
4250 (85ml)	4026	4050	4525	4500	5,56%	4,94%	6,08%	5,56%
4800 (96ml)	4526	4550	5075	5050	6,05%	5,49%	5,42%	4,95%

Tableau 23 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le 5-FU et pourcentages d'erreurs.

Les doses prescrites correspondent aux doses qui ont été préparées

Le pourcentage d'erreurs sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
800	218	4,28%	4
3000	192	3,77%	4
3350	610	11,97%	12
3800	1025	20,11%	19
4250	1352	26,52%	26
4800	999	19,60%	19
TOTAL	3986	78,19%	76

Tableau 24 : Nombre de préparations réalisées pour le 5-FU en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Selon nos critères seuls les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l'avance. Les préparations qui remplissent ce critère sont écrites en **gras** dans le tableau précédent et représentent 4204 préparations de 5-FU (38 dosages différents) qui auraient donc pu être préparées à l'avance sous forme de DS en seulement 4 dosages différents. Ces préparations représentent plus de 78% du nombre total de préparations de 5-FU sur l'année 2018.

❖ Conclusion

Sur les 5098 préparations de 5-FU réalisées en 2018, il apparaît que 136 dosages différents ont été réalisés. 78% de ces préparations auraient pu être préparées à l'avance. Par conséquent, pour le 5-FU, la mise en place des DS préparées à l'avance serait réalisable pour :

3350 mg ; 3800 mg ; 4250 mg et 4800 mg. Cependant ce n'est pas une molécule prioritaire du fait qu'elle n'est pas à mise à disposition rapide et que sa production n'est pas contraignante.

F. 3. Cyclophosphamide

❖ Généralités

Le cyclophosphamide est un anticancéreux alkylant bifonctionnel appartenant à la famille des moutardes à l'azote de la classe des oxazophosphorines. Il agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ceci entraîne la formation de "ponts" intra ou inter-brins dans la structure de l'ADN, inhibant ainsi la transcription et la réplication de l'ADN et aboutissant à la destruction de la cellule. C'est une molécule ancienne possédant de nombreuses indications et souvent utilisée en association en oncologie dans les cancers gynécologiques (adénocarcinomes mammaires, cancer de l'ovaire, du testicule, de la vessie) les cancers du poumon à petites cellules, les sarcomes, les neuroblastomes et dans les hémopathies malignes (lymphome non hodgkinien (LNH), lymphome hodgkinien (LH), leucémie aiguë (LA), conditionnement des greffes, etc.) [137]

❖ Protocoles

A l'IPC, le cyclophosphamide est utilisé principalement dans le cadre des protocoles R-CHOP, COP (LNH), BEACOPP (LH), dans les cancers du sein dans le protocole EC ainsi que dans les protocoles de conditionnement de greffe (auto ou allo greffe).



Graphique 15 : Répartition des protocoles prescrits à l'IPC en 2018 contenant du cyclophosphamide

Les schémas posologiques utilisés sont très variables et peuvent aller de 500 à 4000 mg/m² chez l'adulte, nous nous attendons donc à obtenir des doses fabriquées non homogènes. Le mode d'administration peut être sur 1 à 3 jours tous les 21 ou 28 jours.

Les schémas de prescription du cyclophosphamide dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

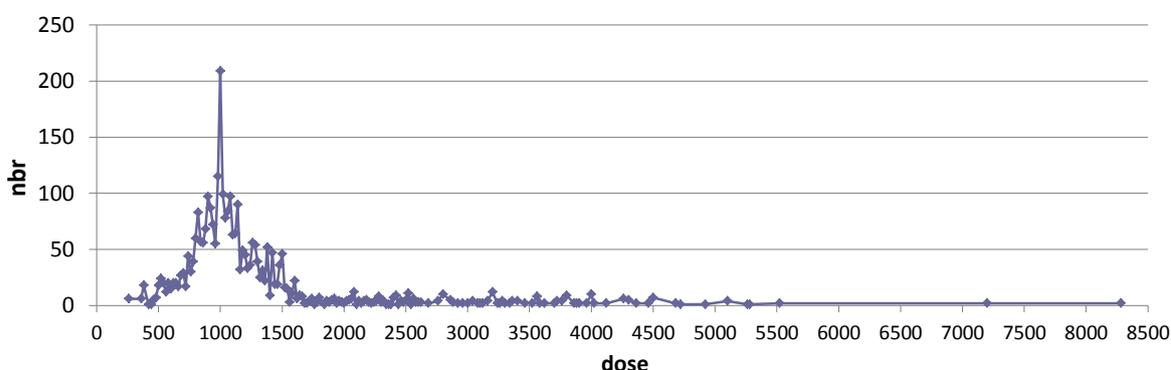
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
EC – FEC	Sein	600mg/m ² Ou 500mg/m ²	J1 J15 J1	J1 = J28 J1 = J21	non
R-CHOP, CHOP, R-COP et COP RminiCHOP, mini CHOP,	LNH	750mg/m ² 500mg/m ² 400mg/m ²	J1 ou J2	J1 = J21	Oui sans R Non si R : Ho+6h C1 Ou H0+1h C≥2
BEACOPP	LH	650mg/m ²	J1	J1 = J21	Non Ho+1h15

Tableau 25 : Principaux schémas de prescription du cyclophosphamide à l'IPC en 2018

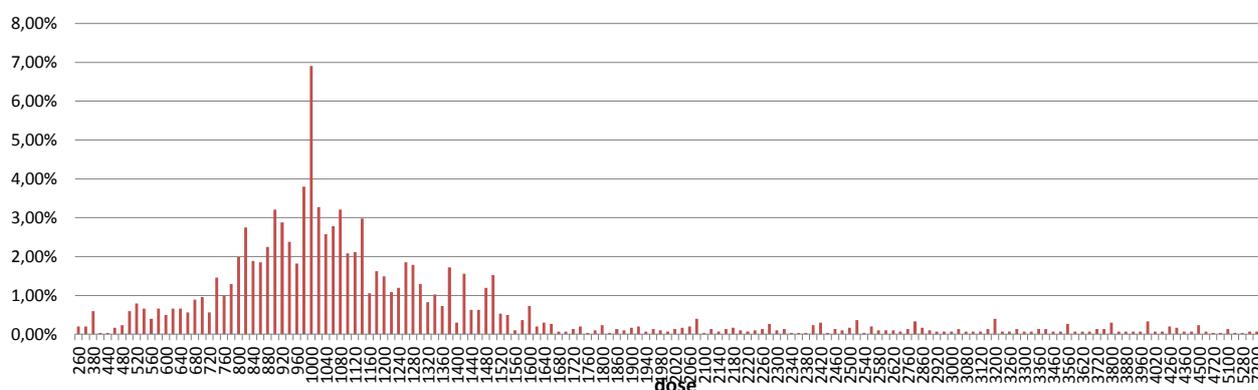
Dans les protocoles contenant du rituximab c'est la seconde molécule à être administrée après celui-ci. Le rituximab s'administre en 6h lors de la première cure (C1) pour prévenir les réactions allergiques puis en 1h lors des cures suivantes (C≥2) ou 5 minutes s'il est administré en Sc. Le cyclophosphamide satisfait donc le critère de molécule à mise à disposition rapide.

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations de Cyclophosphamide, tous dosages confondus, représentent 5% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graph 16 : Répartition des doses de cyclophosphamide (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graph 17: Répartition des doses de cyclophosphamide (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 1251,9 mg (médiane : 1040 mg ; minimum : 260 mg ; maximum : 8280 mg)

Les nombreuses indications du cyclophosphamide expliquent les 164 dosages fabriqués en 2018. On peut constater que la majorité des préparations est comprise entre 800 et 1420 mg.

❖ Préparation

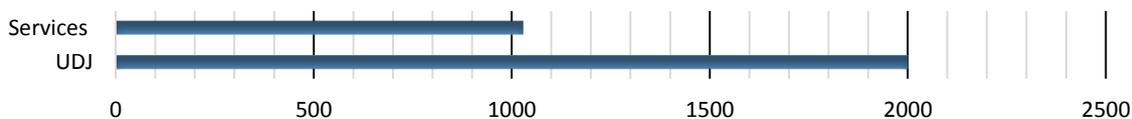
Les préparations de doses comprises entre 800 et 1420 mg représentent moins de 70% de la production. Cependant, la standardisation d'au moins une partie de la production est à envisager. En effet, l'Endoxan[®] étant un produit particulièrement difficile et long à reconstituer, sa préparation est chronophage. Une préparation à l'avance pendant les heures « creuses » permettrait de libérer du temps durant les pics d'activité pour d'autres préparations devant être réalisées extemporanément. Le cyclophosphamide est donc une molécule à production contraignante.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
CYCLOPHOSPHAMIDE	Nacl 0,9%	0,1 – 10 mg/ml	7j	TA/☼	☼	[100][115] = ref 172/A

La stabilité des préparations de cyclophosphamide est seulement de 7 jours, cependant la reconstitution difficile et longue de cette molécule la rend favorable à la mise en place de la préparation à l'avance de DS. Au vu du nombre de prescriptions par semaine (57 en moyenne) le turn over est assez important pour éviter les pertes si le nombre de préparations à l'avance n'est pas trop important.

❖ Répartition en fonction des services



Graph 18 : Répartition des préparations de cyclophosphamide en fonction des services, en 2018, à l'IPC

66% des préparations de cyclophosphamide sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (20 mg/ml) afin d'obtenir un volume plus facile et rapide à prélever.



Figure 15 : intervalles choisis pour le cyclophosphamide

Doses arrondies	min calculée	min prescrite	max calculé	max prescrite	erreur sur dose calculées min	erreur dose prescrite min	erreur dose calculées max	erreur dose prescrite max
500 (25ml)	471	480	530	520	6,16%	4,17%	5,66%	3,85%
560 (28ml)	531	540	590	580	5,46%	3,70%	5,08%	3,45%
620 (31ml)	591	600	650	640	4,91%	3,33%	4,62%	3,13%
700 (35ml)	651	660	750	740	7,53%	6,06%	6,67%	5,41%
800 (40ml)	751	760	850	840	6,52%	5,26%	5,88%	4,76%
900 (45ml)	851	860	950	940	5,76%	4,65%	5,26%	4,26%
1000 (50ml)	951	960	1070	1060	5,15%	4,17%	6,54%	5,66%
1140 (57ml)	1071	1080	1210	1200	6,44%	5,56%	5,79%	5,00%
1280 (64ml)	1211	1220	1350	1340	5,70%	4,92%	5,19%	4,48%
1420 (71ml)	1351	1360	1510	1500	5,11%	4,41%	5,96%	5,33%
1600 (80ml)	1511	1520	1690	1680	5,89%	5,26%	5,33%	4,76%

Tableau 26 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le cyclophosphamide et pourcentages d'erreurs.

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
500	49	1,62%	1
560	52	1,72%	1
620	55	1,82%	1
700	134	4,43%	3
800	269	8,89%	5
900	380	12,56%	7
1000	640	21,16%	12
1140	440	14,55%	8
1280	274	9,06%	5
1420	250	8,26%	5
1600	92	3,04%	2
TOTAL	2252	74,48%	42

Tableau 27 : Nombre de préparations réalisées de cyclophosphamide en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Selon nos critères seuls les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l'avance. Les préparations qui remplissent ce critère sont écrites en **gras** dans le tableau précédent et représentent 2252 préparations de cyclophosphamides (32 dosages différents) qui auraient donc pu être préparées à l'avance sous forme de DS en seulement 6 dosages différents. Ces préparations représentent plus de 74% du nombre total de préparations de cyclophosphamide sur l'année 2018. (Le critère > 60

% est donc respecté). Les DS inférieures à 700 mg auraient fait l'objet d'un nombre réduit de préparations (entre 1 et 3 par mois). La stabilité du cyclophosphamide n'étant que de 7 jours, la faible production génère un risque de perte non négligeable.

❖ Conclusion

Sur les 3025 préparations de cyclophosphamide réalisées en 2018, il apparaît que 164 dosages différents ont été réalisés. 74,5% de ces préparations auraient pu être préparées à l'avance. Par conséquent, pour le cyclophosphamide, les 6 DS pour lesquelles la préparation à l'avance est réalisable sont : 800 mg ; 900 mg ; 1000 mg ; 1140 mg ; 1280 mg et 1420 mg. Le temps de préparation important (reconstitution) de la cyclophosphamide est le point fort pour la standardisation de cette molécule qui permettrait de lisser l'activité, la faible durée de stabilité est le point négatif car peut entraîner une contrainte de gestion drastique.

F. 4. Azacitidine Sc

❖ Généralités

L'azacitidine est un agent antinéoplasique analogue de la pyrimidine. Les effets cytotoxiques pourraient résulter de mécanismes multiples comprenant une cytotoxicité directe à l'encontre des cellules hématopoïétiques anormales de la moelle osseuse et une hypométhylation de l'ADN. Les deux principales indications sont le traitement des syndromes myélodysplasiques (SMD) et de la leucémie aigüe myéloïde (LAM).

❖ Protocoles

L'azacitidine Sc est administrée sous forme de suspension à 25 mg/mL par injections Sc quotidiennes pendant une semaine (cycles de 28 jours). La posologie est de 75 mg/m² quelle que soit l'indication. Dans le cas de l'administration Sc si le volume de la dose est supérieur à 2,8ml la préparation doit être répartie dans 2 seringues (37,5 mg/m² par seringue)



Graphie 19 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de l'azacitidine

Le schéma de prescription de l'azacitidine est résumé dans le tableau suivant.

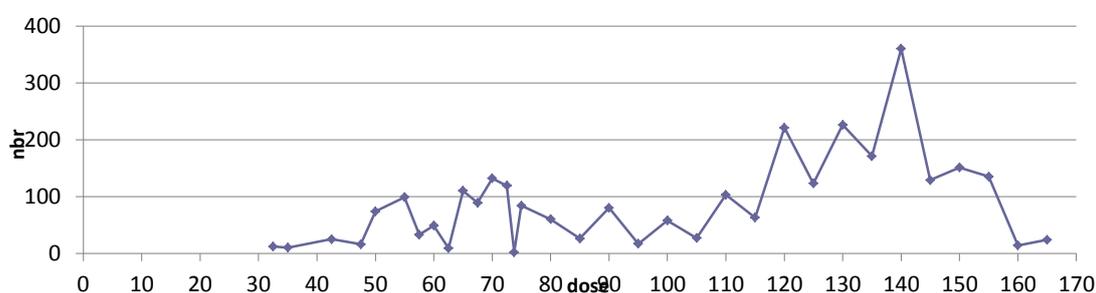
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
Azacitidine Sc	LAM SMD	37,5mg/m ² *2	J1 à J7	J1 = J28	Oui

Tableau 28 : Schéma de prescription de l'azacitidine à l'IPC en 2018

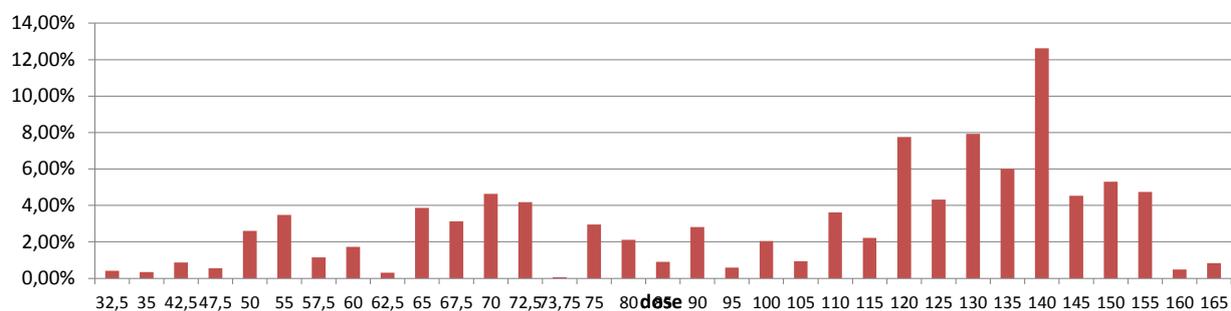
L'azacitidine est donc prescrit dans 2 indications cependant les posologies sont identiques ce qui est un avantage pour la mise en place des DS car les doses préparées devraient être relativement homogènes. De plus, l'azacitidine étant administrée seule elle satisfait donc le critère Ho.

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations d'azacitidine, tous dosages confondus, représentent 4,7% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graphie 20 : Répartition des doses de d'azacitidine (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graphie 21 : Répartition des doses d'azacitidine (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est 109 mg (médiane : 120 mg ; minimum : 32,5 mg ; maximum : 165 mg) Le graphique ci-dessus montre que la répartition des doses d'azacitidine fabriquées en 2018 est assez hétérogène avec tout de même un pic de production pour la dose à 140 mg. Il semble donc compliqué de pouvoir envisager la standardisation de cette molécule car la plage de doses est très étendue, le critère de minimum 5 préparations par semaine pour une DS semble peut réalisable.

❖ Préparation

La réalisation des préparations de seringues d'azacitidine est contraignante. En effet le médicament doit dans un premier temps être reconstitué. De plus il doit l'être avec de l'eau

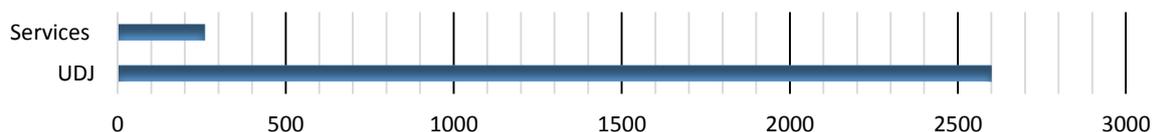
PPI froide pour éviter la dégradation du produit. Par ailleurs, l'azacitidine doit être administrée à une concentration de 25 mg/ml, elle doit donc être administrée au moyen de 2 seringues Sc lorsque la dose totale à administrer est supérieure à 70 mg (2,8 ml). Cette molécule remplit donc le critère de « molécule à production contraignante ».

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
AZACITIDINE	Aucun	25 mg/ml	30j	 -20°C	ok	[24]

La stabilité des préparations d'azacitidine est de 5 jours, elle est donc défavorable à la mise en place de préparation à l'avance de DS. En effet, au vu du nombre de prescriptions par semaine (53 en moyenne) le turn-over ne semble pas être assez important pour éviter les pertes.

❖ Répartition en fonction des services



Graphie 22 : Répartition des préparations d'azacitidine en fonction des services, en 2018, à l'IPC

Près de 91% des préparations de d'azacitidine sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de seringues. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (25 mg/ml) afin d'obtenir un volume plus facile et rapide à prélever. Au vu de l'étendue importante des doses, et du fait que 2 seringues doivent être combinées pour atteindre la dose prescrite, nous avons étudié toutes les combinaisons de seringues possibles pour couvrir un maximum de doses.

Doses arrondies	min prescrite	max prescrite	erreur dose prescrite min	erreur dose prescrite max	Combinaison de seringue
40 (1,6ml)	42,5	42,5	-5,88%	5,88%	40
50 (2,0ml)	46	55	8,70%	9,09%	50
60 (2,4ml)	56	62,5	7,14%	4,00%	60
70 (2,8ml)	63	75	11,11%	6,67%	70
80	76	85	5,26%	5,88%	40+40
90	86	95	4,65%	5,26%	50+40
100	96	105	4,17%	4,76%	50+50
110	106	115	3,77%	4,35%	50+60
120	116	125	3,45%	4,00%	60+60
130	126	135	3,17%	3,70%	60+70
140	136	145	2,94%	3,45%	70+70

150	146	155	2,74%	3,23%	50+50+50
160	156	165	2,56%	3,03%	50+50+60
80	42,5	42,5	-5,88%	5,88%	40
90	46	55	8,70%	9,09%	50

Tableau 29 : Doses prescrites minimales et maximales correspondant à chaque DS pour l'azacitidine et pourcentages d'erreurs.

Le pourcentage d'erreur est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparation en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
40 (1,6ml)	25	0,88%	0
50 (2,0ml)	189	6,63%	4
60 (2,4ml)	91	3,19%	2
70 (2,8ml)	536	18,79%	10
80	86	3,02%	2
90	97	3,40%	2
100	85	2,98%	2
110	166	5,82%	3
120	344	12,06%	6
130	397	13,92%	7
140	489	17,15%	9
150	286	10,03%	5
160	38	1,33%	1
80	25	0,88%	0
90	189	6,63%	4
TOTAL	2829	99,20%	99



Doses arrondies	nombre de prep / an	nbr de prep par semaine
40	294	6
50	1656	31
60	1380	26
70	1911	36
total	5241	99

Tableau 30 : Nombre de préparations d'azacitidine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Selon notre critère, seul les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l'avance. Grâce à la combinaison de seringues préparées à l'avance de 4 DS différentes, près de 100% des préparations d'azacitidine auraient pu être préparées à l'avance. En effet 2829 préparations d'azacitidine (31 dosages différents) auraient donc pu être préparées à l'avance sous formes de DS en seulement 4 dosages différents.

❖ Conclusion

Sur les 2852 préparations d'azacitidine réalisées en 2018, il apparait que 33 dosages différents ont été réalisés. 99,2% de ces préparations auraient pu être préparées à l'avance. Par conséquent, pour l'azacitidine, les 4 DS pour lesquelles la préparation à l'avance est réalisable sont : 40 mg ; 50 mg ; 60 mg et 70 mg, et ces différentes seringues devront être combinées afin d'obtenir la dose souhaitée. Le point négatif à la mise en place de la préparation à

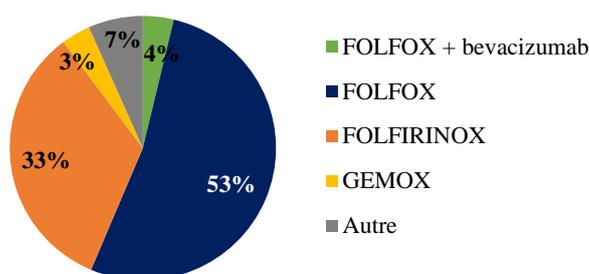
l'avance des solutions d'azacitidine est sa stabilité (5 jours). Cependant, de récentes publications réalisées à l'Hôpital Hôtel Dieu à Paris [134] annoncent une stabilité de 30 jours lorsque les seringues sont préparées avec de l'eau PPI froide puis congelées à -20°C. La congélation pourrait donc nous permettre de mettre en place la préparation à l'avance des seringues d'azacitidine.

F. 5. Oxaliplatine

❖ Généralités

L'oxaliplatine est un cytotoxique de la classe des sels de platine, agissant par formation d'adduits bifonctionnels sur l'ADN.

❖ Protocoles



Graphique 23 : Répartition des protocoles prescrits à l'IPC en 2018 contenant de l'oxaliplatine

Les schémas de prescription de l'oxaliplatine dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
FOLFOX – FOLFIRINOX	Digestif	85mg/m ²	J1	J1 = J15	Oui
FOLFOX + bevacizumab	Digestif	85mg/m ²	J1	J1 = J15	Non Ho+10min
GEMOX	Digestif Gyneco	100mg/m ²	J2 J1	J1 = J14 J1=J21	Oui

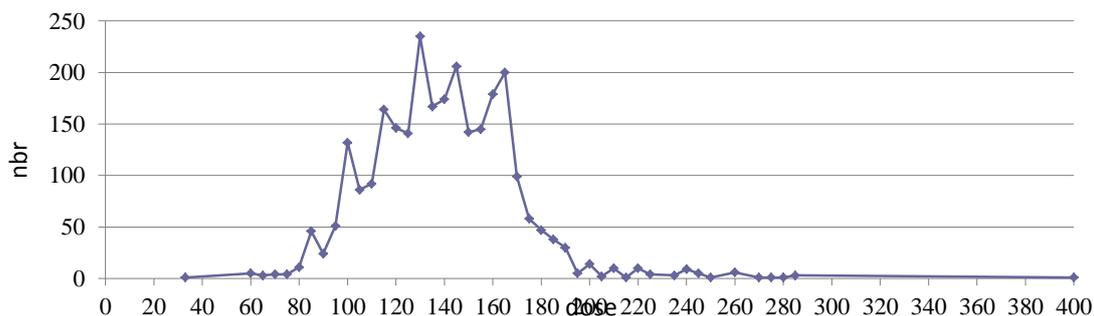
Tableau 31 : Principaux schémas de prescription de l'oxaliplatine à l'IPC en 2018

L'oxaliplatine est donc prescrit dans différents domaines et dans différents protocoles cependant les posologies sont comparables. De plus l'oxaliplatine remplit le critère Ho.

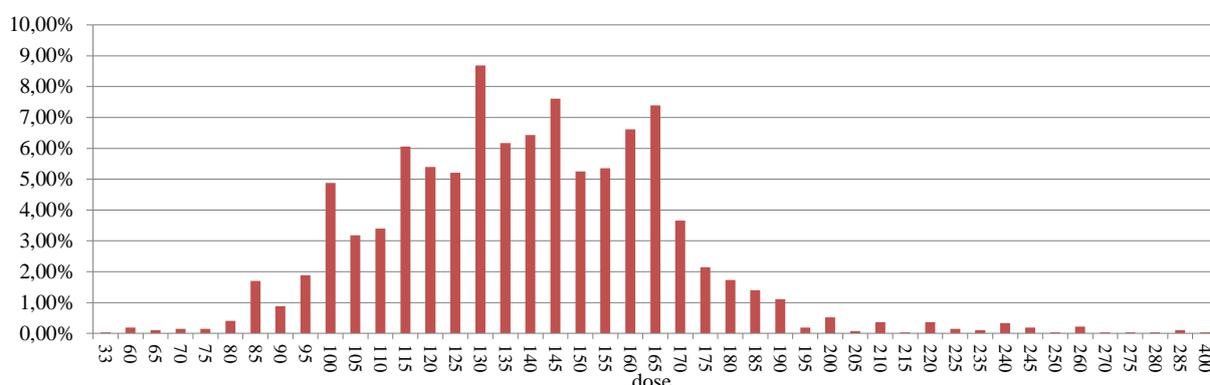
❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations de d'oxaliplatine, tous dosages

confondus, représentent 4,5% du nombre total des préparations réalisées en 2018. Le nombre de préparations réalisées en fonction de la dose d'oxaliplatine est présenté ci-dessous.



Graph 24 : Répartition des doses d'oxaliplatine (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graph 25 : Répartition des doses d'oxaliplatine (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 139,5 mg (médiane : 140 mg ; minimum : 33 mg ; maximum : 400 mg)

Le graphique ci-dessus montre que 90% des doses fabriquées sont comprises entre 95 et 175 mg. Il semble donc possible de pouvoir standardiser une grande partie de la fabrication au moyen d'un nombre de doses standards restreint.

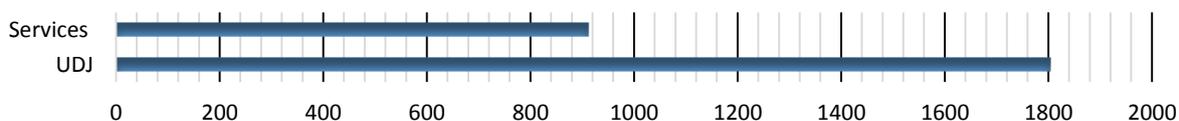
❖ Préparation

Les préparations d'oxaliplatine ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
OXALIPLATINE	G5%	0,2 – 1,3 mg/ml	30j	☼ / TA	Ok	[100] [127] 2207/A

❖ Répartition en fonction des services



Graph 26 : Répartition des préparations d'oxaliplatine en fonction des services, en 2018, à l'IPC

66% des préparations d'oxaliplatine sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (5 mg/ml) afin d'obtenir un volume plus facile et rapide à prélever.



Figure 16 : Intervalles choisis pour l'oxaliplatine

Doses arrondies	min calculée	min prescrite	max calculé	max prescrite	erreur d. calculées min	erreur d. prescrite min	erreur d. calculées max	erreur dose prescrite max
85 (17ml)	78	80	92	90	8,97%	6,25%	7,61%	5,56%
100 (20ml)	93	95	107	105	7,53%	5,26%	6,54%	4,76%
115 (23ml)	108	110	122	120	6,48%	4,55%	5,74%	4,17%
130 (26ml)	123	125	137	135	5,69%	4,00%	5,11%	3,70%
145 (29ml)	138	140	152	150	5,07%	3,57%	4,61%	3,33%
165 (33ml)	153	155	177	175	7,84%	6,45%	6,78%	5,71%
190 (38ml)	178	180	202	200	6,74%	5,56%	5,94%	5,00%

Tableau 32 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour l'oxaliplatine et pourcentages d'erreurs.

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparation en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
85	81	2,99%	2
100	269	9,94%	5
115	402	14,85%	8
130	543	20,06%	10
145	522	19,28%	10
165	681	25,16%	13
190	134	4,95%	3
TOTAL	2417	89,29%	46

Tableau 33 : Nombre de préparations d'oxaliplatine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Selon nos critères seuls les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l'avance. Les préparations qui remplissent ce critère sont écrites en **gras** dans le tableau précédent et représentent 2417 préparations d'oxaliplatine (17 dosages différents) qui auraient pu être préparées à l'avance sous forme de DS en seulement 5

dosages différents. Ces préparations représentent près de 90% du nombre total de préparations d'oxaliplatine sur l'année 2018.

❖ Conclusion

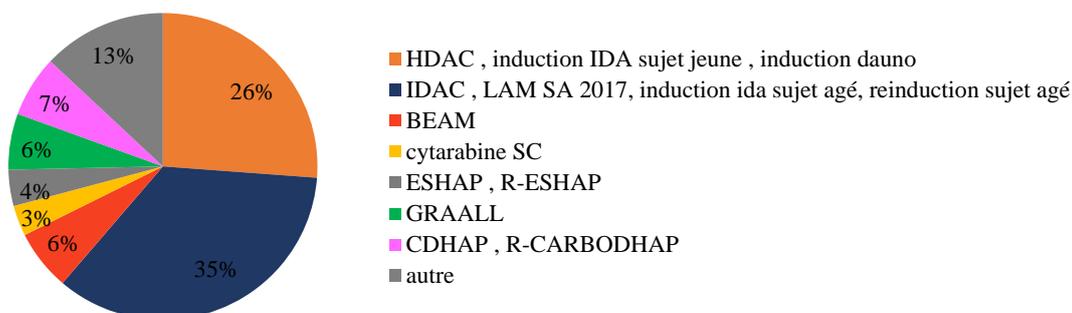
Sur les 2707 préparations d'oxaliplatine réalisées en 2018, il apparaît que 45 dosages différents ont été réalisés. 90% de ces préparations auraient pu être préparées à l'avance. L'oxaliplatine fait fréquemment l'objet de réduction de dose à cause de sa toxicité neurologique. Cependant, compte-tenu de sa stabilité étendue et d'une production de 5 à 13 préparations par semaine selon le dosage considéré, ceci ne constitue pas un obstacle à la pratique des DS. Par conséquent, pour l'oxaliplatine, les 5 DS pour lesquelles la préparation à l'avance est réalisable sont : 100 mg ; 115 mg ; 130 mg ; 145 mg et 156 mg.

F. 6. Cytarabine

❖ Généralités

La Cytarabine est un anticancéreux de la classe des analogues de la pyrimidine, agissant par inhibition de la synthèse de l'ADN. Elle est indiquée dans les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et lymphoblastiques (LAL).

❖ Protocoles



Graphique 27 : Répartition des protocoles prescrits à l'IPC en 2018 de la cytarabine

Les schémas de prescription de la cytarabine dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
HDAC Induction dauno sujet jeune Induction ida sujet jeune	LAM	3000mg/m ² *2/j 200mg/m ² 200mg/m ²	J1 J2 J3 J1 à J7 J1 à J7	J1 = J28 J1 = J14 J1=J21	Oui ou Ho+15 min
IDAC Induction ida sujet âgé	LAM	1500mg/m ² *2/j 100mg/m ²	J1 J2 J3 J1 à J7	J1 = J28 J1 = J21	Oui ou Ho+15 min

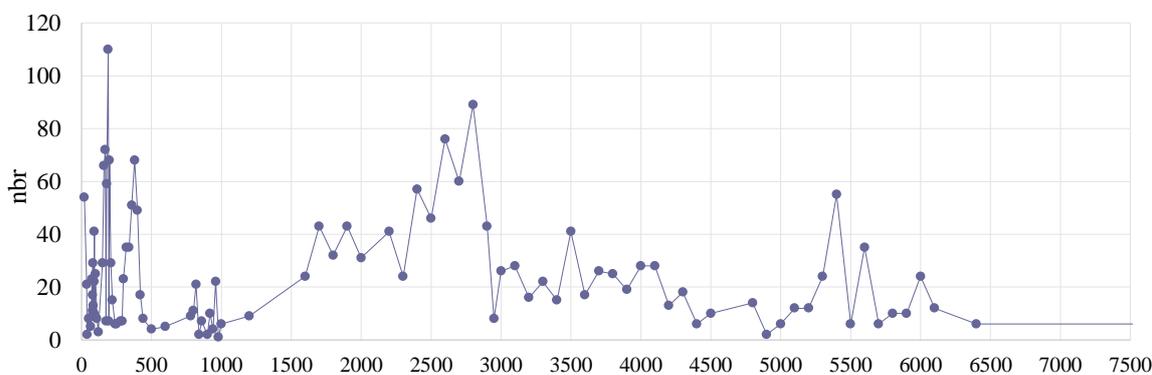
Réinduction sujet agé		50mg/m ² *2/j	J1 à J5	J1 = J28	
BEAM	LA / LNH	100mg/m ² *2/j	J-5, J-4, J-3, J-2	J1 = J14 J1=J21	Non Ho+2h

Tableau 34 : Principaux schémas de prescription de la cytarabine à l'IPC en 2018

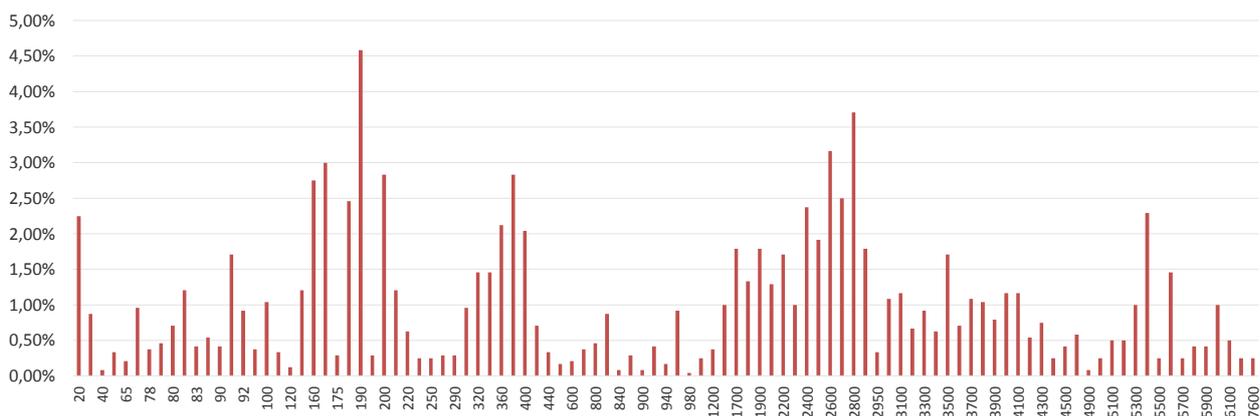
La cytarabine est donc prescrite dans différents protocoles à des posologies très variables (de 100 à 2000 mg/m²) on s'attend donc à obtenir une plage de dose très étendue. La cytarabine remplit le critère de « molécule à mise à disposition rapide ».

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations de cytarabine, tous dosages confondus, représentent 4% du nombre total des préparations réalisées en 2018. Le nombre de préparations réalisées en fonction de la dose de cytarabine est présenté ci-dessous.



Graph 28 : Répartition des doses de cytarabine (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graph 29 : Répartition des doses de cytarabine (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 1815,5 mg (médiane : 1200 mg ; minimum : 20 mg ; maximum : 7600 mg)

Le graphique ci-dessus montre que même si « seulement » 101 dosages différents ont été fabriqués, les doses de cytarabine fabriquées s'étendent sur une plage très étendue. Il semble

donc peu possible de pouvoir standardiser une grande partie de la fabrication au moyen d'un nombre de doses standards restreint.

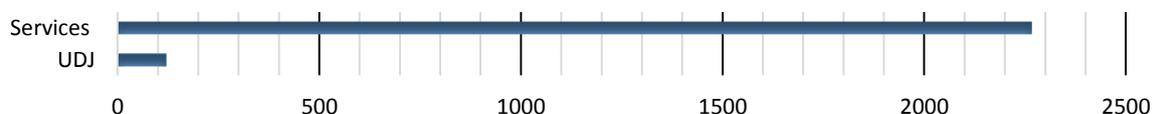
❖ Préparation

Les préparations de cytarabine ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

<u>DCI</u>	<u>Solvant</u>	<u>Concentration</u>	<u>Stabilité</u>	<u>Conservation</u>	<u>Lumière</u>	<u>Réf</u>
CYTARABINE	Nacl 0,9%	0,1 – 0,6 mg/ml	28j	TA	Ok	Fab (2255)

❖ Répartition en fonction des services



Graph 30 : Répartition des préparations de cytarabine en fonction des services, en 2018, à l'IPC

Seulement 5% des préparations de cytarabine sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS / Nombre de DS fabriquées

Selon nos critères seuls les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l'avance. Au vu de la répartition des doses trop étendue, nous n'avons pas effectué de simulation.

❖ Conclusion

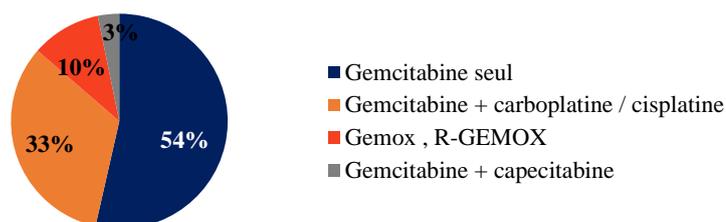
Sur les 2402 préparations de cytarabine réalisées en 2018, il apparaît que 101 dosages différents ont été réalisés. Ainsi, malgré une forte production de préparations de cytarabine, au vu de la répartition des doses très étendue, du critère de fabrication contraignante non rempli, et, que plus que 90% des préparations ne sont pas destinées à l'UDJ, il est difficile de d'envisager la préparation à l'avance de ces préparations.

F. 7. Gemcitabine

❖ Généralités

La Gemcitabine est un cytotoxique de la classe des antimétabolites qui inhibe la synthèse de l'ADN et ses processus de réparation. Elle est utilisée dans les cancers de la vessie, les adénocarcinomes du pancréas, les cancers bronchiques non à petites cellules, de l'ovaire du sein inopérables.

❖ Protocoles



Graphique 31 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de la gemcitabine

Les schémas de prescription de la gemcitabine dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

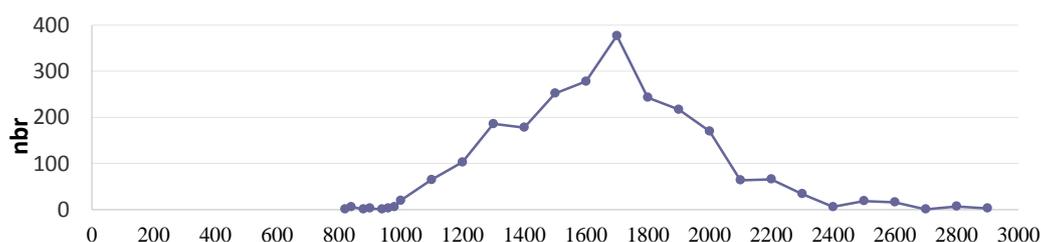
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
Gemcitabine seule	Pneumologie	1000mg/m ²	J1 J15	J1 = J28	Oui
	Gyneco / uro	1000mg/m ²	J1 J8	J1 = J21	Oui
	Digestif sarcome	1000mg/m ²	J1 J8 J15	J1 = J28	Oui
	Digestif	1000mg/m ²	1/sem	7 sem puis 1 sem de repos	Oui
	Pneumo / sein	1250mg/m ²	J1 J8	J1 = J21	Oui
Gemcitabine + cisplatine/carboplatine	Ovaire	1000mg/m ²	J1 J8	J1 = J21	Oui
	Pneumologie sein				
GEMOX, R-GEMOX(hemato)	Digestif	1000mg/m ²	J1	J1 = J14	Oui
	Gyneco	1000mg/m ²	J1 J8	J1 = J21	Oui
	hemato	1200mg/m ²	J1 J8	J1 = J21	Oui
Gemcitabine + capecitabine	Digestif	1000mg/m ²	J1 J8 J15	J1 = J28	Oui

Tableau 35 : Principaux schémas de prescription de la gemcitabine à l'IPC en 2018

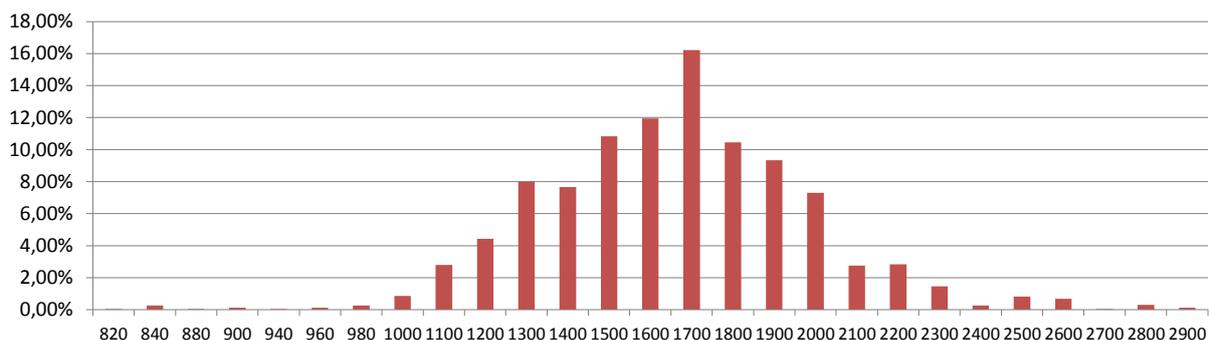
La gemcitabine est donc prescrit dans différents domaines et dans différents protocoles cependant les posologies sont comparables. De plus le critère Ho est rempli.

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations de Gemcitabine, tous dosages confondus, représentent 3,8% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graphique 32 : Répartition des doses de gemcitabine (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graph 33 : Répartition des doses de gemcitabine (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 1664,2 mg (médiane : 1700 mg ; minimum : 820 mg ; maximum : 2900 mg)

Le graphique ci-dessus montre que 69% des doses fabriquées sont comprises entre 1500 et 2100 mg. Il semble donc possible de pouvoir standardiser une grande partie de la fabrication au moyen d'un nombre de doses standards restreint.

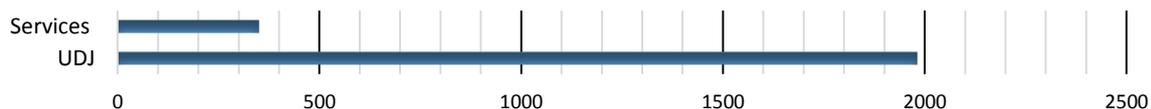
❖ Préparation

Les préparations de gemcitabine ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

<u>DCI</u>	<u>Solvant</u>	<u>Concentration</u>	<u>Stabilité</u>	<u>Conservation</u>	<u>Lumière</u>	<u>Réf</u>
GEMCITABINE	Nacl 0,9%	1 – 25 mg/ml	30j	TA		Fab (3596)

❖ Répartition en fonction des services



Graph 34 : Répartition des préparations de Gemcitabine en fonction des services, en 2018, à l'IPC

85% des préparations de gemcitabine sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de préparations. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (100 mg/ml) afin d'obtenir un volume plus facile et rapide à prélever.



Figure 17 : Intervalles choisis pour la gemcitabine

Doses arrondies	min calculée	min prescrite	max calculé	max prescrite	erreur d. calculées min	erreur d. prescrite min	erreur d. calculées max	erreur dose prescrite max
1500 (15ml)	1451	1500	1550	1500	3,38%	0,00%	3,23%	0,00%
1700 (17ml)	1551	1600	1850	1800	9,61%	6,25%	8,11%	5,56%
2000 (20ml)	1851	1900	2150	2100	8,05%	5,26%	6,98%	4,76%
2300 (13ml)	2151	2200	2450	2400	6,93%	4,55%	6,12%	4,17%
2600 (26ml)	2451	2500	2750	2700	6,08%	4,00%	5,45%	3,70%

Tableau 36 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour la gemcitabine et pourcentages d'erreurs.

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
1500	252	10,83%	5
1700	898	38,61%	17
2000	451	19,39%	9
2300	106	4,56%	2
2600	36	1,55%	1
TOTAL	1601	68,83%	31

Tableau 37 : Nombre de préparations de gemcitabine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Selon nos critères seuls les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l'avance. Les préparations qui remplissent ce critère sont écrites en **gras** dans le tableau précédent et représentent 1601 préparations de gemcitabine qui auraient donc pu être préparées à l'avance sous forme de DS en seulement 3 dosages différents.

❖ Conclusion

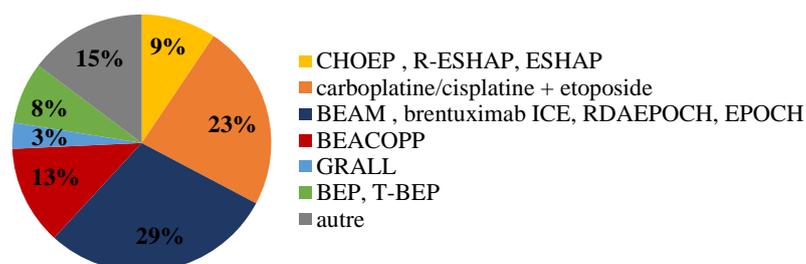
Sur les 2326 préparations de gemcitabine réalisées en 2018, il apparaît que 27 dosages différents ont été réalisés. 70% de ces préparations auraient pu être préparées à l'avance. La gemcitabine est une molécule qui présente des effets indésirables digestifs, hématologiques et pulmonaires fréquents. En raison de ces effets nocifs, les diminutions de doses sont courantes, tout comme les reports de cure. Les quantités de production et la stabilité de 30 jours nous semblent suffisantes pour éviter les pertes. Par conséquent, pour la Gemcitabine, les 3 DS pour lesquelles la préparation à l'avance est réalisable sont : 1500 mg ; 1700 mg et 2000 mg.

F. 8. Etoposide

❖ Généralités

L'étoposide est un anticancéreux inhibiteur de la topoisomérase II humaine. Il est utilisé dans les cancers du poumon, des testicules, et les cancers hématologique (lymphome, LA...)

❖ Protocoles



Graphique 35 : Répartition des protocoles prescrits à l'IPC en 2018 contenant de l'étoposide

Les schémas de prescription de l'étoposide dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

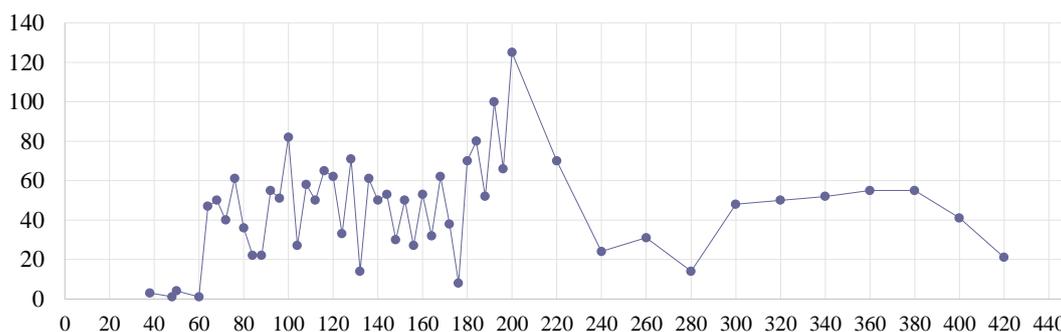
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
CHOEP RESHAP, ESHAP	LNH	100mg/m ²	J1 à J3	J1 = J21	Oui
		40mg/m ²	J1 à J5	J1 = J21	Non Ho + 6h
R-DA EPOCH	LNH	50 à 124mg/m ²	J1 à J4	J1	Non Ho + 6h
BEAM		100mg/m ²	J-4 à J-1	J1 = J21	non
Brentuximab ICE		100mg/m ²	J2 J3	J1 = J21	oui
BEACOPP	Maladie hodgkin	200mg/m ²	J1 J2 J3	J1 = J21	Oui
Carboplatine/cisplatine + etoposide	Pneumologie	100mg/m ²	J1 J2 J3	J1 = J21	Non Ho+1h
	Urologie	80mg/m ²			
	Neuroendocrine	100mg/m ²			
BEP, T-BEP	urologie	100mg/m ²	J1 à J5	J1 = J21	non

Tableau 38 : Principaux schémas de prescription de l'étoposide à l'IPC en 2018

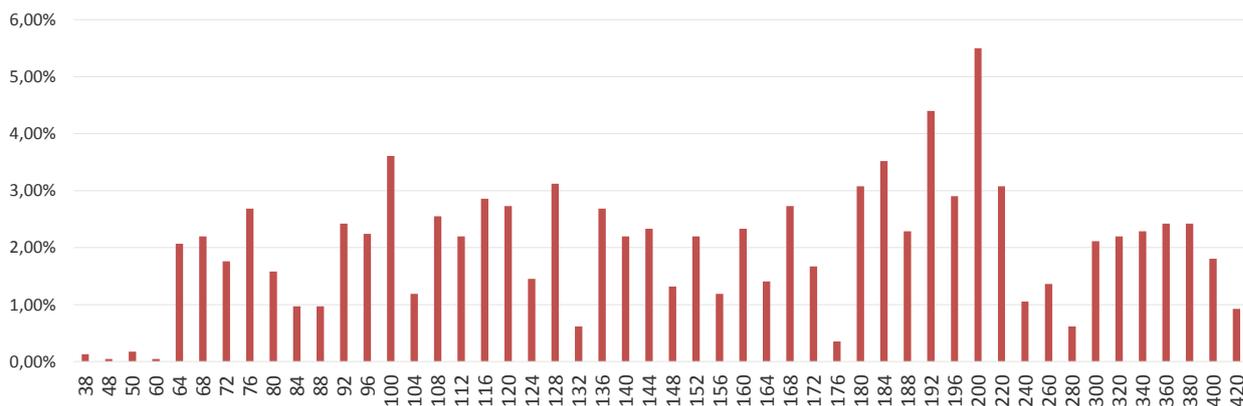
L'étoposide est prescrit dans différents domaines et dans différents protocoles avec des posologies très variables (de 40 à 200 mg/m²) on s'attend donc à obtenir une plage de dose très étendue. De plus l'étoposide ne remplit pas le critère Ho

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations de l'étoposide, tous dosages confondus, représentent 3,7% du nombre total des préparations réalisées en 2018. Le nombre de préparations réalisées en fonction de la dose est présenté ci-dessous.



Graph 36 : Répartition des doses d'etoposide (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graph 37 : Répartition des doses d'etoposide (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 174,4mg (médiane : 160 mg ; minimum : 38 mg ; maximum : 420 mg)

Le graphique ci-dessus montre que 50 dosages différents ont été fabriqués, les doses s'étendent sur une plage très étendue. Il semble donc peu possible de pouvoir standardiser une grande partie de la fabrication au moyen d'un nombre de doses standards restreint.

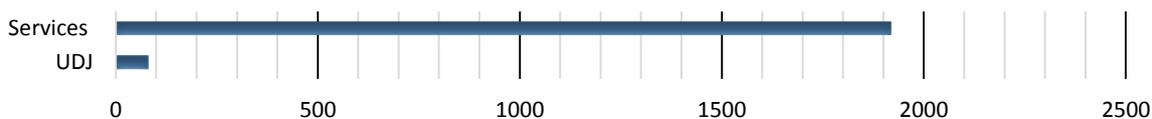
❖ Préparation

Les préparations d'etoposide ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
ETOPOSIDE	G5%	0,016 – 0,044 mg/ml	7j	TA	ok	[120] = ref 1722/A

❖ Répartition en fonction des services



Graph 38 : Répartition des préparations d'etoposide en fonction des services, en 2018, à l'IPC

Moins de 5% des préparations d'etoposide sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Selon nos critères seuls les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l'avance. Au vu de la répartition des doses très étendue mais de la présence de pics de doses préparées plus importante nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (20 mg/ml) afin d'obtenir un volume plus facile et rapide à prélever.

Doses arrondies	min prescrite	max prescrite	erreur d. prescrite min	erreur dose prescrite max
76 (3,8ml)	72	84	5,56%	7,69%
96 (4,8ml)	88	104	9,09%	6,45%
116 (5,8ml)	108	124	7,41%	8,11%
136 (6,8ml)	128	148	6,25%	8,89%
164 (8,2ml)	152	180	7,89%	9,09%
200 (10ml)	184	220	8,70%	7,14%
260 (13ml)	240	280	8,33%	5,88%
320 (16ml)	300	340	6,67%	7,69%

Tableau 39: Doses prescrites minimales et maximales correspondant à chaque DS pour l'étoposide et pourcentages d'erreurs.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
76	159	7,00%	3
96	237	10,43%	4
116	268	11,79%	5
136	279	12,27%	5
164	340	14,96%	6
200	493	21,69%	9
260	69	3,04%	1
320	150	6,60%	3
TOTAL	1380	60,71%	25

Tableau 40: Nombre de préparations d'étoposide réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Selon nos critères seuls les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l'avance. Les préparations qui remplissent ce critère sont écrites en **gras** dans le tableau précédent et représentent 1380 préparations d'étoposide (25 dosages différents) qui auraient donc pu être préparées à l'avance sous forme de DS en seulement 4 dosages différents. Ces préparations représentent 60% du nombre total de préparations d'étoposide sur l'année 2018 (limite de réalisation des DS)

❖ Conclusion

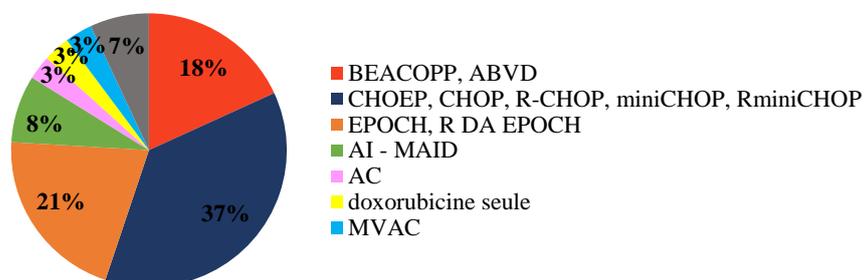
Sur les 2273 préparations d'etoposide réalisées en 2018, il apparait que 50 dosages différents ont été réalisés. Ainsi, malgré l'étendue des dosages préparés, le pourcentage de préparation en DS dépasse les 60%, la standardisation est donc envisageable mais non prioritaire (les autres critères ne sont pas remplis)

F. 9. Doxorubicine

❖ Généralités

La Doxorubicine est un anticancéreux de la classe des anthracyclines, qui agit par intercalation entre deux paires de bases de l'ADN, entraînant des coupures de la molécule. Il existe des formulations liposomales pegylées (Caelyx®), qui ne sont pas incluses ici. La doxorubicine est indiquée dans les carcinomes mammaires, pulmonaires, vésicaux, ovariens et stomacaux, ainsi que dans les sarcomes, les lymphomes, et les LA. A l'IPC, elle est principalement utilisée en hématologie dans les protocoles RCHOP et EPOCH (traitement des LNH) ainsi que BEACOPP et ABVD (traitement des LH).

❖ Protocoles



Graphique 39 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de la doxorubicine

Les schémas de prescription de la doxorubicine dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
CHOEP CHOP ; R-CHOP Mini CHOP OCHOP	LNH	50mg/m ² (mini : 25mg/m ²)	J1	J1 = J21	Non Ho + 2h30 Non Ho + 30 min Ou 50 min Non Ho + 5h
EPOCH R DA EPOCH	LNH	10mg/m ² De 10 à 24mg/m ²	J1 à J4	J1 = J21	Non Ho + 1h
ABVD BEACOPP	Maladie de hodgkin	25mg/m ²	J1 J15 J1	J1 = J28 J1 = J21	Oui Non Ho + 2h

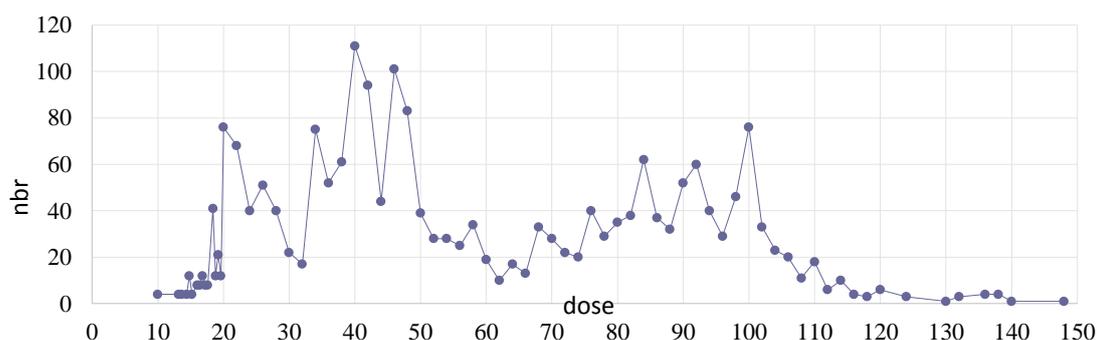
AI ; MAID	Sarcome	20mg/m ²	J1 à J3	J1 = J21	Oui
Doxorubicine monothérapie	Endomètre	60mg/m ²	J1	J1 = J21	Oui
		20mg/m ²	J1 J8 J15		
MVAC	Vessie	30mg/m ²	J2	J1 = J28	Oui

Tableau 41 : Principaux schémas de prescription de doxorubicine à l'IPC en 2018

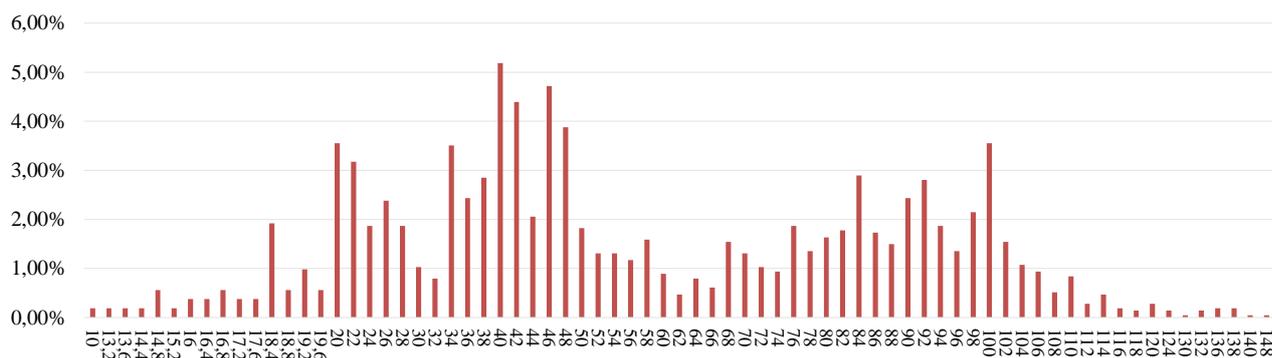
La Doxorubicine est donc prescrite dans différents domaines et dans différents protocoles à des posologies très variables. De plus, dans les protocoles les plus prescrits ce n'est pas la première molécule du protocole à être administrée, le critère Ho n'est donc pas rempli.

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations de Doxorubicine, tous dosages confondus, représentent 3,5% du nombre total des préparations réalisées en 2018. Le nombre de préparations réalisées en fonction de la dose de doxorubicine est présenté ci-dessous.



Graph 40 : Répartition des doses de doxorubicine (en nombre) préparées de janv à décembre 2018



Graph 41 : Répartition des doses de doxorubicine (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 57,6 mg (médiane : 48 mg ; minimum : 10 mg ; maximum : 148 mg).

Le graphique ci-dessus montre que 38% de la production concerne des dosages entre 32 et 60 mg et 28% entre 74 et 100 mg. Ceci rend difficilement envisageable la standardisation du produit, en raison du risque de turn-over insuffisant

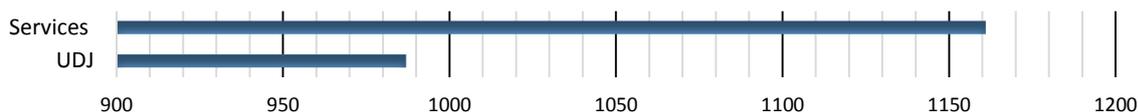
❖ Préparation

Les préparations de doxorubicine ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
DOXORUBICINE	NaCl 0,9% ou G5%	0,05 – 5 mg/ml	7j	TA		Fab (1520)

❖ Répartition en fonction des services



Graph 42 : Répartition des préparations de doxorubicine en fonction des services, en 2018, à l'IPC

Seulement 46% des préparations de doxorubicine sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses très étendue mais de la présence de zones de doses préparées plus importante nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (2 mg/ml) afin d'obtenir un volume plus facile et rapide à prélever.



Figure 18 : Intervalles choisis pour la doxorubicine

Doses arrondies	min prescrite	max prescrite	erreur d. prescrite min	erreur dose prescrite max
34 (17ml)	32	36	6,25%	5,56%
40 (40ml)	38	42	5,26%	4,76%
46 (23ml)	44	50	4,55%	8,00%
56 (28ml)	52	60	7,69%	6,67%

Tableau 42: Doses prescrites minimales et maximales correspondant à chaque DS pour la doxorubicine et pourcentages d'erreurs.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
34	144	6,73%	3
40	266	12,43%	5

46	267	12,48%	5
56	134	6,26%	3
TOTAL	533	24,91%	10

Tableau 43 : Nombre de préparations de doxorubicine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Selon nos critères seuls les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l’avance. Les préparations qui remplissent ce critère sont écrites en **gras** dans le tableau précédent et représentent seulement 533 préparations de doxorubicine (moins de 25% du nombre total de préparations de doxorubicine sur l’année 2018) qui auraient pu être préparées à l’avance sous forme de DS en 2 dosages différents.

❖ Conclusion

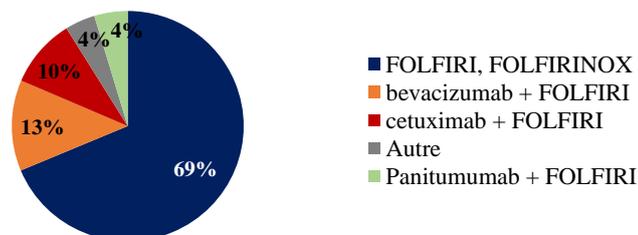
Sur les 2140 préparations de doxorubicine réalisées en 2018, il apparaît que 73 dosages différents ont été réalisés. Seul 25% de ces préparations auraient pu être préparées à l’avance vu l’étendue des dosages préparés. De plus, la stabilité de 7 jours rend difficilement envisageable la standardisation du produit en raison du risque de turn-over insuffisant. Par ailleurs, la doxorubicine est majoritairement fabriquée dans le cadre de protocoles réalisés en services d’hospitalisations, et c’est souvent une des dernières molécules du protocole à être administrée. L’intérêt d’une standardisation est donc moindre.

F. 10. Irinotecan

❖ Généralités

L’irinotecan est un cytotoxique de la classe des inhibiteurs des topoisomérases. Il agit par inhibition de la topoisomérase I, provoquant des coupures de l’ADN. Il est indiqué dans le cancer colorectal avancé ou métastatique.

❖ Protocoles



Grphe 43 : Répartition des protocoles prescrit à l’IPC en 2018 contenant de l’irinotecan

Les schémas de prescription de l’irinotecan dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

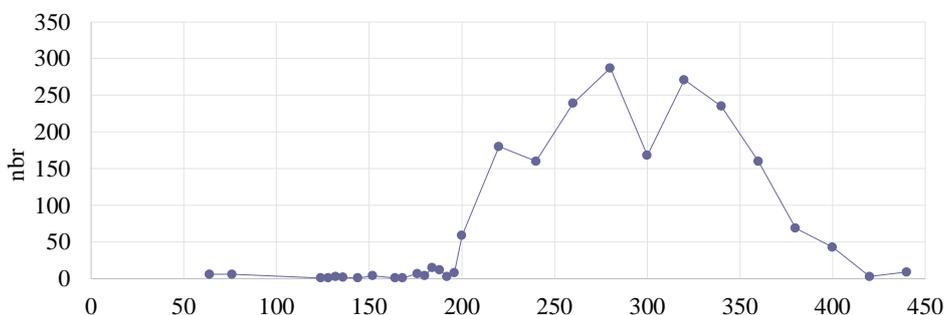
Nom protocole	Domaine	Posologie	Jour	Rythme	Adm en Ho ?
FOLFIRI FOLFIRINOX	Digestif	180mg/m ²	J1	J1 = J15	Oui Non Ho + 2h15
bevacizumab + FOLFIRI			J1		Non Ho + 20 min puis 10 min dès C2
Cétuximab + FOLFIRI			J1		Non Ho + 3h puis 2h dès C2
Panitumumab + FOLFIRI			C1 = J2 C _≥ 2 = J1		C1 = oui C _≥ 2 = non Ho+30min

Tableau 44 : Principaux schémas de prescription de l'irinotecan à l'IPC en 2018

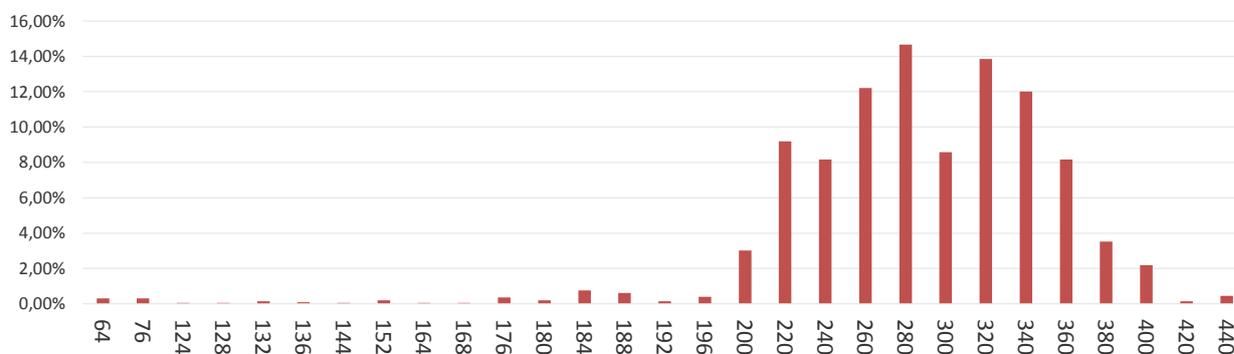
L'Irinotecan est donc prescrit dans un seul domaine et dans différents protocoles cependant la posologie est identique quel que soit le protocole. L'irinotecan ne remplit pas toujours le critère de « molécule à mise à disposition rapide ».

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations d'Irinotecan, tous dosages confondus, représentent 3,2% du nombre total des préparations réalisées en 2018. Le nombre de préparations réalisées en fonction de la dose d'Irinotecan est présenté ci-dessous.



Graphie 44: Répartition des doses d'irinotecan(en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graphie 45 : Répartition des doses d'irinotecan (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 289,9 mg (médiane : 280 mg ; minimum : 64 mg ; maximum : 440 mg)

Le graphique ci-dessus montre que 96% des doses fabriquées sont comprises entre 192 et 400 mg. Il semble donc possible de pouvoir standardiser une grande partie de la fabrication au moyen d'un nombre de DS restreint.

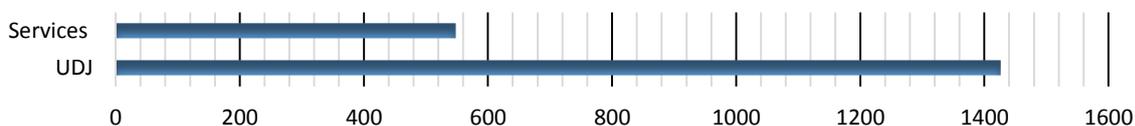
❖ Préparation

Les préparations d'irinotécan ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
IRINOTECAN	NaCl 0,9% G5%	0,4 – 2,8 mg/ml	30j	☼ / TA	ok	[100] [125] 2241/A

❖ Répartition en fonction des services



Graphique 46 : Répartition des préparations d'irinotécan en fonction des services, en 2018, à l'IPC

72% des préparations d'irinotécan sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (20 mg/ml) afin d'obtenir un volume plus précis, facile et rapide à prélever.



Figure 19 : Intervalles choisis pour l'irinotécan

Doses arrondies	min calculée	min prescrite	max calculé	max prescrite	erreur d. calculées min	erreur d. prescrite min	erreur d. calculées max	erreur dose prescrite max
200 (10ml)	189	190	209	200	5,82%	5,26%	4,31%	0,00%
220 (11ml)	210	210	229	220	4,76%	4,76%	3,93%	0,00%
240 (12ml)	230	230	249	240	4,35%	4,35%	3,61%	0,00%
260 (13ml)	250	250	269	260	4,00%	4,00%	3,35%	0,00%
280 (14ml)	270	270	290	280	3,70%	3,70%	3,45%	0,00%
320 (16ml)	291	300	350	340	9,97%	6,67%	8,57%	5,88%
380 (19ml)	351	360	410	400	8,26%	5,56%	7,32%	5,00%

Tableau 45: Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour l'irinotécan et pourcentages d'erreurs.

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
200	70	3,58%	1
220	180	9,19%	3
240	160	8,17%	3
260	239	12,21%	5
280	287	14,66%	5
320	674	34,42%	13
380	272	13,89%	5
TOTAL	1472	75,18%	28

Tableau 46 : Nombre de préparations d'irinotecan réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Selon nos critères seuls les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l'avance. Les préparations qui remplissent ce critère sont écrites en **gras** dans le tableau précédent et représentent 1472 préparations d'Irinotecan (7 dosages différents) qui auraient donc pu être préparées à l'avance sous forme de DS en seulement 4 dosages différents. Ces préparations représentent près de 75% du nombre total de préparations d'irinotecan sur l'année 2018.

❖ Conclusion

Sur les 1858 préparations d'irinotecan réalisées en 2018, il apparaît que 29 dosages différents ont été réalisés. 75% de ces préparations auraient pu être préparées à l'avance. Malgré le fait que ce ne soit pas toujours une molécule Ho et que la préparation ne soit pas contraignante, compte-tenu de sa stabilité étendue et d'une production de 5 à 13 poches par semaine selon le dosage considéré, les DS sont donc envisageable pour 260mg ; 280mg ; 320mg et 380mg.

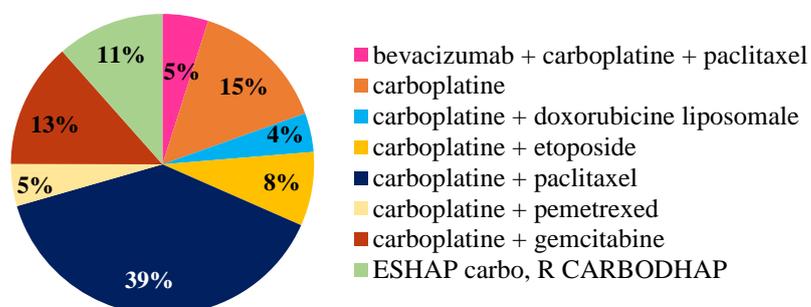
F. 11. Carboplatine

❖ Généralités

La carboplatine est un agent alkylant appartenant à la classe des sels de platine, elle agit par fixation sur la molécule d'ADN. Elle est indiquée dans les formes épithéliales du cancer de l'ovaire, les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et les carcinomes bronchiques à petites cellules. Elle est également utilisée en hématologie dans certains protocoles du traitement des LNH.

❖ Protocoles

La dose de la carboplatine n'est pas déterminée en fonction de la SC ou du poids comme pour les autres anticancéreux mais selon la formule de Calvert, qui tient compte du DFG. L'efficacité clinique et la myélotoxicité de la molécule sont directement liées à ce paramètre. Les doses sont prescrites en fonction de l'aire sous la courbe (AUC) exprimée en mg/ml/min.



Graphique 47 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du carboplatine

Les schémas de prescription de la carboplatine dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
Carboplatine + paclitaxel	Gynécologie pneumologie	AUC 5 AUC 5 ou 6	J1	J1 = J21 Ou J1 = J28	Non Ho + 3h Ou Ho + 1h (si paclitaxel hebdo)
Bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	Gynécologie pneumologie	AUC 5	J1	J1 = J21	Non Ho + 3h Ou Ho + 1h
Carboplatine	Urologie	AUC 7	J1	J1 = J21	Oui
	Gynéco – ORL – pneumo - uro	AUC 2 + RT	J1	J1 = J7	Oui
Carboplatine + gemcitabine	Ovaire urologie	AUC 4 AUC 4,5	J1	J1 = J21	Ho + 30 min
ESHAP Carboplatine	LNH	AUC 5 (chatelut)	J1	J1 = J21	Ho + 1h
R CARBODHAP CARBODHAP		AUC1 (chatelue)			

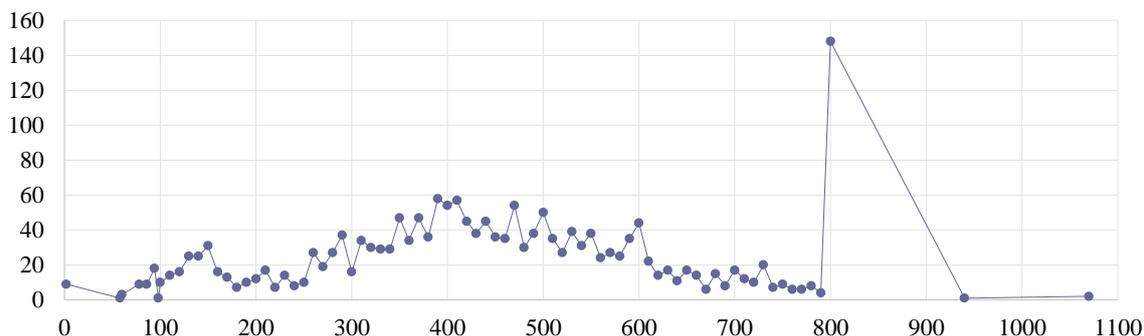
Tableau 47 : Principaux schémas de prescription de la carboplatine à l'IPC en 2018

La carboplatine est donc prescrite dans différents domaines et dans différents protocoles à des AUC variables. De plus ce n'est majoritairement pas la première molécule du protocole à être administrée, le critère Ho n'est donc pas rempli.

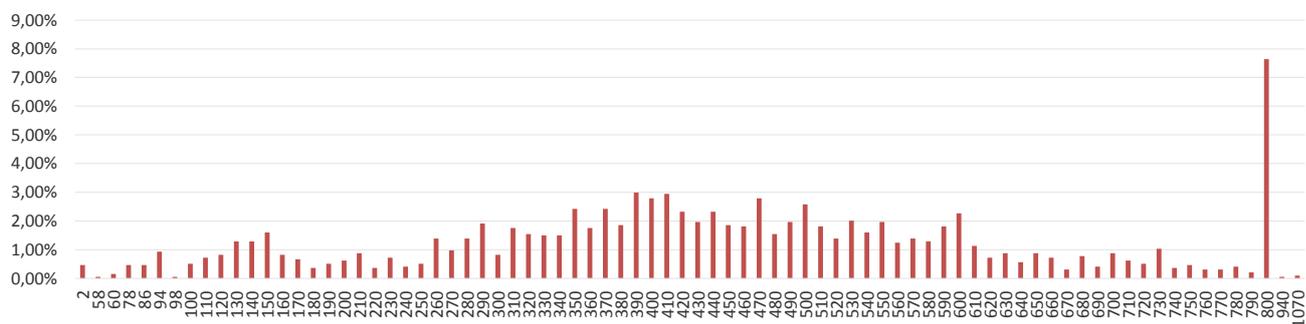
❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations de carboplatine, tous dosages

confondus, représentent 3,2% du nombre total des préparations réalisées en 2018. Le nombre de préparations réalisées en fonction de la dose est présenté ci-dessous.



Graph 48 : Répartition des doses de carboplatine (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graph 49 : Répartition des doses de carboplatine (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 449,4mg (médiane : 440 mg ; minimum : 2 mg ; maximum : 1070 mg).

Les graphiques ci-dessus montrent une production de dose très hétérogène. Ceci rend difficilement envisageable la standardisation, en raison du risque de turn-over insuffisant.

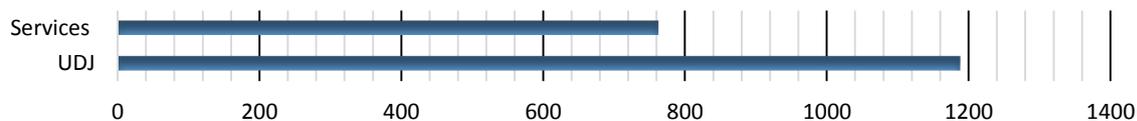
❖ Préparation

Les préparations de carboplatine sont des préparations longues et contraignantes car il y a un temps de pause important.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
CARBOPLATINE	G5%	0,1 – 10 mg/ml	21j	TA		Ref 486/A [112]

❖ Répartition en fonction des services



Graph 50 : Répartition des préparations de Carboplatine en fonction des services, en 2018, à l'IPC

Seulement 61% des préparations de carboplatine sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses très étendue, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (10 mg/ml) afin d'obtenir un volume fiable facile et rapide à prélever.

Doses arrondies	min calculée	min prescrite	max calculé	max prescrite	erreur d. calculées min	erreur d. prescrite min	erreur d. calculées max	erreur dose prescrite max
340	326	330	355	350	4,29%	3,03%	4,23%	2,86%
380	356	360	405	400	6,74%	5,56%	6,17%	5,00%
430	406	410	455	450	5,91%	4,88%	5,49%	4,44%
450	426	430	475	470	5,63%	4,65%	5,26%	4,26%
480	456	460	505	500	5,26%	4,35%	4,95%	4,00%

Tableau 48 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le carboplatine et pourcentages d'erreurs.

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
340	105	5,42%	2
380	229	11,83%	4
430	221	11,42%	4
450	208	10,74%	4
480	207	10,69%	4
TOTAL	0	0%	0

Tableau 49 : Nombre de préparations de carboplatine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Selon nos critères seuls les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l'avance. Aucune préparation ne remplit ce critère. Même le pic de production observé à 800 mg représente seulement 148 préparations sur 2018.

❖ Conclusion

Sur les 1936 préparations de carboplatine réalisées en 2018, il apparaît que 80 dosages différents ont été réalisés. L'intérêt de la standardisation de la carboplatine est moindre. En effet, le pourcentage de dose réalisable en DS est trop faible de par la répartition des doses très étendue. De plus, la stabilité étant de 10 jours, le risque de perte est trop élevé en raison du risque de turn-over insuffisant. Par ailleurs, la carboplatine est utilisée en UDJ dans

seulement 60% des cas et compte-tenu de la spécificité du calcul de posologie, l'acceptabilité de la standardisation pour cette molécule par les prescripteurs pourrait être moindre.

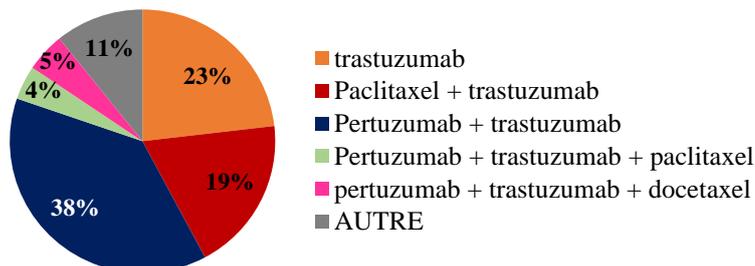
F. 12. Trastuzumab

❖ Généralités

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il est indiqué dans certaines formes de cancer du sein HER2 surexprimé et les adénocarcinomes gastriques métastatiques.

❖ Protocoles

La dose du trastuzumab n'est pas déterminée en fonction de la SC du patient mais en fonction du poids (mg/kg). La posologie est la même quel que soit le protocole dans lequel il est prescrit : 8 mg/kg lors de la première cure (administré sur 1h30) puis 6 mg/kg pour les cures suivantes (administré en 30 min)



Graphie 51 : Répartition des protocoles prescrits à l'IPC en 2018 contenant du trastuzumab

Les schémas de prescription du trastuzumab dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

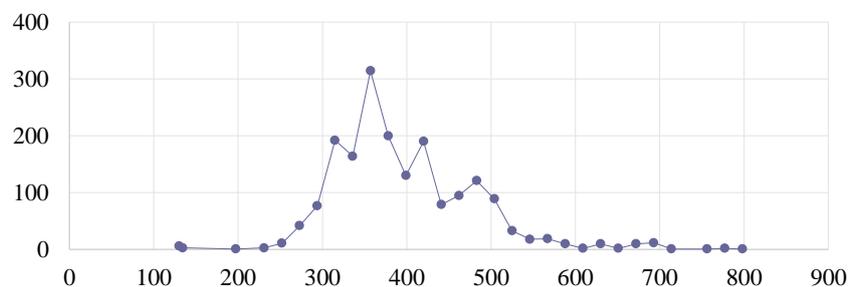
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
Trastuzumab	Sein	C1 = 8mg/kg C>1 = 6mg/kg	J1	J1 = J21	Oui
Paclitaxel + trastuzumab					Oui
Pertuzumab + trastuzumab					Non Ho + 1h
Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel					
Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel					

Tableau 50 : Principaux schémas de prescription du trastuzumab à l'IPC en 2018

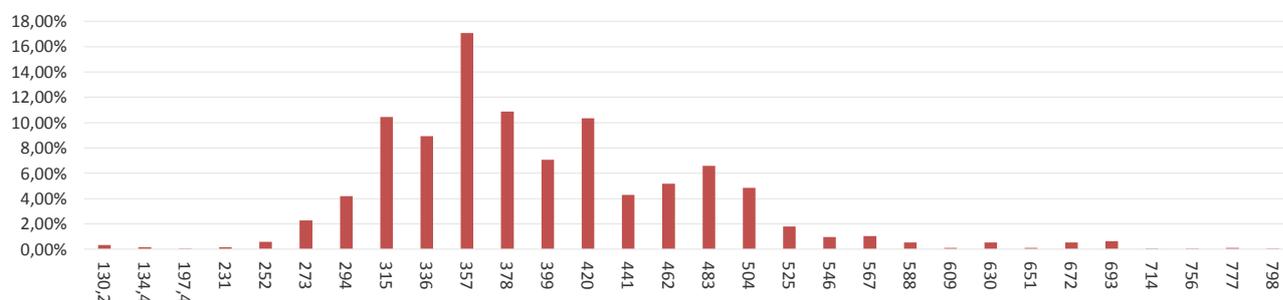
Le trastuzumab est donc prescrit dans différents protocoles, cependant la posologie est identique. Lorsqu'il n'est pas associé au pertuzumab, c'est la première molécule administrée au patient. Associé au pertuzumab, elle est administrée seulement après 1h. Elle remplit donc critère Ho.

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations de trastuzumab, tous dosages confondus, représentent 3,0% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graphie 52 : Répartition des doses de trastuzumab (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graphie 53 : Répartition des doses de trastuzumab (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 395,8 mg (médiane : 378 mg ; minimum : 130,2 mg ; maximum : 798 mg)

Le graphique ci-dessus montre que 92% des doses fabriquées sont comprises entre 273 et 504mg. Il semble donc possible de pouvoir standardiser une grande partie de la fabrication au moyen d'un nombre de doses standards restreint.

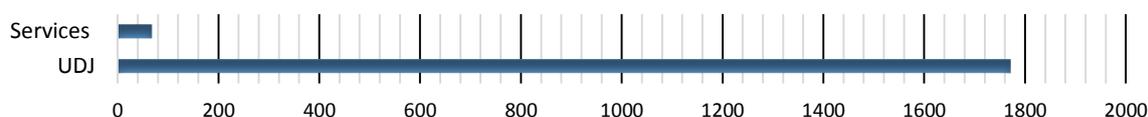
❖ Préparation

Les préparations de trastuzumab ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

<u>DCI</u>	<u>Solvant</u>	<u>Concentration</u>	<u>Stabilité</u>	<u>Conservation</u>	<u>Lumière</u>	<u>Réf</u>
TRASTUZUMAB	NaCl 0,9%	0,4 – 4 mg/ml	28j	☼ / TA	ok	[131] Ref 3258 / C

❖ Répartition en fonction des services



Graphie 54 : répartition des préparations de trastuzumab en fonction des services, en 2018, à l'IPC
96% des préparations de trastuzumab sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (21 mg/ml) afin d'obtenir un volume plus précis, facile et rapide à prélever.

Doses arrondies	min calculée	min prescrite	max calculé	max prescrite	erreur d. calculées min	erreur d. prescrite min	erreur d. calculées max	erreur dose prescrite max
294 (14ml)	263	273	325	315	11,79%	7,69%	9,54%	6,67%
357 (17ml)	326	336	388	378	9,51%	6,25%	7,99%	5,56%
420 (20ml)	389	399	451	441	7,97%	5,26%	6,87%	4,76%
483 (23ml)	452	462	514	504	6,86%	4,55%	6,03%	4,17%
546 (26ml)	515	525	577	567	6,02%	4,00%	5,37%	3,70%

Tableau 51: Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le trastuzumab et pourcentages d'erreurs

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
294	311	16,92%	6
357	678	36,89%	13
420	399	21,71%	8
483	305	16,59%	6
546	70	3,81%	1
TOTAL	1693	92,11%	32

Tableau 52 : Nombre de préparations de trastuzumab réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Les préparations qui remplissent nos critères (plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine) sont écrites en **gras** dans le tableau précédent et représentent 1693 préparations (12 dosages différents) qui auraient donc pu être préparées à l'avance sous forme de DS en seulement 4 dosages différents. Ces préparations représentent près de 92% du nombre total de préparation de transtuzumab sur l'année 2018.

❖ Conclusion

Sur les 1838 préparations de trastuzumab réalisées en 2018, il apparaît que 30 dosages différents ont été réalisés. 92% de ces préparations auraient pu être préparées à l'avance. Le trastuzumab réunit donc assez de critères, la pratique du dose-banding est envisageable pour 4 dosages : 294 mg, 357 mg, 420 mg et 483 mg.

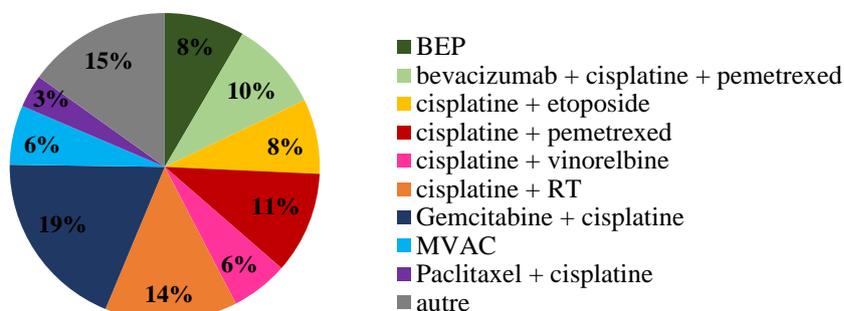
F. 13. Cisplatine

❖ Généralités

Le Cisplatine est un agent antinéoplasique cytostatique appartenant à la famille des sels de platine. Il agit comme un agent alkylant par interaction directe sur l'ADN. Il est indiqué dans de traitement de plusieurs cancers tels que les sarcomes, les cancers du poumon à petite cellule, de l'ovaire, des testicules et dans certains lymphomes.

❖ Protocoles

La posologie de cisplatine pour une cure peut être administrée en un seul jour (J1) ou être fractionné sur 2 ou 3 jours pour une meilleure tolérance hématologique et rénale.



Graphique 55 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du cisplatine

Les schémas de prescription du cisplatine dans les 3 principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

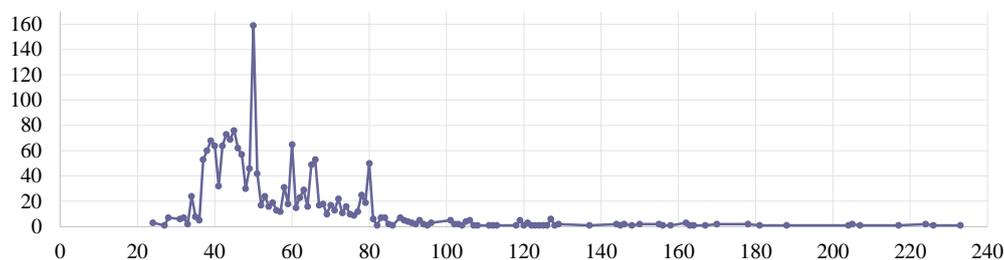
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
Cisplatine + RT	Gyneco ORL Vessie	40mg/m ²	J1	J1 = J7	Oui
	endometre	50mg/m ²		J1 = J21	Oui
Cisplatine + gemcitabine	Digestif	25mg/m ²	J1 J8	J1 = J21	J1 : Non Ho + 30 min J2 et J3 : Oui
	Vessie	70mg/m ²			
	Pneumologie Cavum	80mg/m ²	J1	J1 = J21	
		40mg/m ²	J1 J2		
25mg/m ²	J1 J2 J3				
Cisplatine + pemetrexed	Pneumologie	75mg/m ²	J1	J1 = J21	J1 : Non Ho + 10 min J2 et J3 : Oui
		40mg/m ²	J1		
		35mg/m ²	J2		
		25mg/m ²	J1 J2 J3		

Tableau 53 : Principaux schémas de prescription du cisplatine à l'IPC en 2018

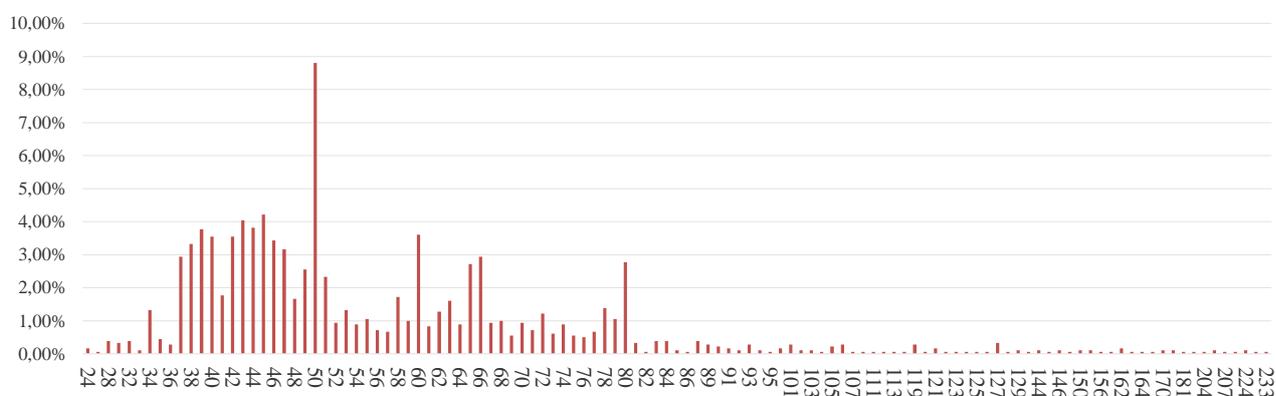
Le Cisplatine est donc prescrit dans différentes indications et dans différents protocoles à des posologies relativement variables. C'est une molécule à mise à disposition rapide.

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations de cisplatine, tous dosages confondus, représentent 3,0% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graph 56 : Répartition des doses de cisplatine (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graph 57 : Répartition des doses de cisplatine (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 57,3 mg (médiane : 50 mg ; minimum : 24 mg ; maximum : 233 mg)

Le graphique ci-dessus montre que 87% des doses fabriquées sont comprises entre 38 et 84 mg. Il semble donc possible de pouvoir standardiser au moins une partie de la fabrication.

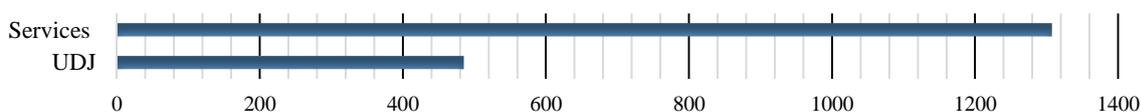
❖ Préparation

Les préparations de cisplatine ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

<u>DCI</u>	<u>Solvant</u>	<u>Concentration</u>	<u>Stabilité</u>	<u>Conservation</u>	<u>Lumière</u>	<u>Réf</u>
CISPLATINE	Nacl 0,9%	0,1 – 0,6 mg/ml	28j	TA		[114] 3183/A+

❖ Répartition en fonction des services



Graph 58 : Répartition des préparations de Cisplatine en fonction des services, en 2018, à l'IPC

Seulement 27% des préparations de Cisplatine sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (1 mg/ml) afin d'obtenir un volume plus précis, facile et rapide à prélever.

Doses arrondies	min calculée	min prescrite	max calculé	max prescrite	erreur d. calculées min	erreur d. prescrite min	erreur d. calculées max	erreur dose prescrite max
40 (40ml)	37,6	38	42,5	42	6,38%	5,26%	5,88%	4,76%
45 (45ml)	42,6	43	47,5	47	5,63%	4,65%	5,26%	4,26%
50 (50ml)	47,6	48	52,5	52	5,04%	4,17%	4,76%	3,85%
55 (55ml)	52,6	53	57,5	57	4,56%	3,77%	4,35%	3,51%
60 (60ml)	57,6	58	62,5	62	4,17%	3,45%	4,00%	3,23%
65 (65ml)	62,6	63	68,5	68	3,83%	3,17%	5,11%	4,41%
72 (72ml)	68,6	69	75,5	75	4,96%	4,35%	4,64%	4,00%
80 (80ml)	75,6	76	84,5	84	5,82%	5,26%	5,33%	4,76%

Tableau 54 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le cisplatine et pourcentages d'erreurs

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
40	288	15,96%	5
45	337	18,67%	6
50	294	16,29%	6
55	84	4,65%	2
60	152	8,42%	3
65	182	10,08%	3
72	99	5,48%	2
80	136	7,53%	3
TOTAL	919	50,91%	17

Tableau 55 : Nombre de préparations de cisplatine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Les préparations qui remplissent nos critères (plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine) sont écrites en **gras** dans le tableau précédent et représentent 919 préparations (15 dosages différents) qui auraient donc pu être préparées à l'avance sous forme de DS en seulement 2 dosages différents. Ces préparations représentent près de 51% du nombre total de préparations de cisplatine sur l'année 2018.

❖ Conclusion

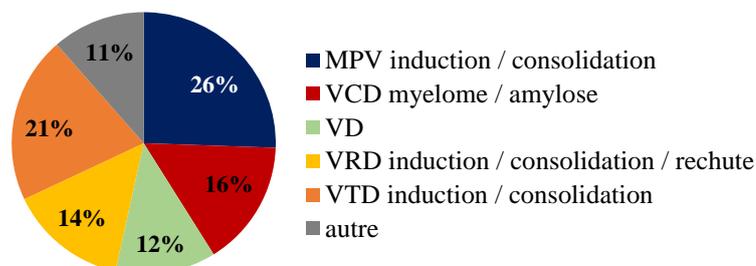
Sur les 1805 préparations de cisplatine réalisées en 2018, il apparaît que 115 dosages différents ont été réalisés. Pour 3 DS (40, 45 et 50 mg) le critère de 250 préparations annuelles est respecté. Cependant un total de moins de 60% des préparations est réalisable en DS, le cisplatine ne peut donc pas être retenue pour réaliser des DS préparées à l'avance.

F. 14. Bortezomib SC

❖ Généralités

Le bortezomib est un inhibiteur du protéasome. Il est indiqué dans le traitement du myélome multiple ou de l'amylose AL. Le bortezomib est administré sous forme de seringue en Sc.

❖ Protocoles



Graphique 59 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du bortezomib SC

Les schémas de prescription du bortezomib dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

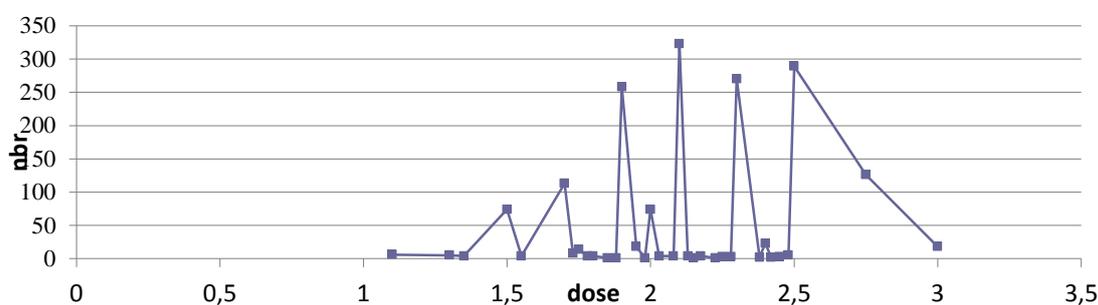
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
MPV induction MPV consolidation	Myélome	1,3mg/m ²	J1 J4 J8 J11 J21 J25 J29 J32	1 cure de 6 sem	Oui
			J1 J8 J15 J21	8 cures de 6 sem	Oui
VTD induction	Myélome	1,3mg/m ²	J1 J4 J8 J11	J1 = J21	Oui
VTD consolidation		1,3mg/m ²		J1 = J28	
VTD rechute		1 mg/m ²		J1 = J21	
VCD	Myélome	1,3mg/m ²	J1J4 J8 J11	J1 = J21	Oui
VCD amylose	Amylose	1,3mg/m ²	J1 J8 J15 J22	J1 = J8	Oui

Tableau 56 : Principaux schémas de prescription du bortezomib à l'IPC en 2018

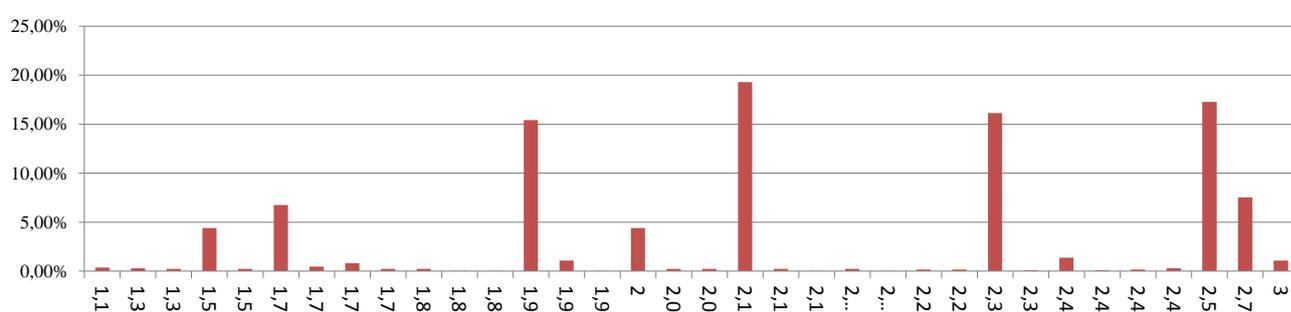
Le bortezomib est donc prescrit dans différents protocoles cependant les posologies sont comparables. De plus, le critère de « molécule à mise à disposition rapide » est rempli.

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Les préparations de bortezomib, tous dosages confondus, représentent 2,8% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graph 60 : Répartition des doses de bortezomib (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018)



Graph 61 : Répartition des doses de bortezomib (en %) préparées de janvier à décembre 2018)

La dose moyenne fabriquée est de 2,16 mg (médiane : 2,1 mg ; minimum : 1,1 mg ; maximum : 3 mg). Le graphique ci-dessus montre que les doses prescrites s'étendent seulement entre 1,1 et 3 mg avec cependant des doses prescrites plus fréquemment. Ces doses correspondent aux doses arrondies déjà mises en place dans notre établissement. Il semble donc possible de pouvoir standardiser ces doses arrondies.

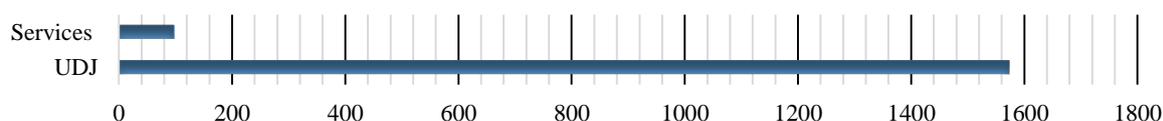
❖ Préparation

Les préparations de bortezomib ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
BORTEZOMIB SC	Nacl 0,9%	2,5 mg/ml	30j			[100] [111] Ref 3447/B

❖ Répartition en fonction des services



Graph 62 : Répartition des préparations de bortezomib en fonction des services, en 2018, à l'IPC

94% des préparations de bortezomib sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de seringues. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (2,5 mg/ml) afin d'obtenir un volume précis facile et rapide à prélever.

Doses arrondies	min prescrite	max prescrite	erreur d. prescrite min	erreur dose prescrite max
1	0,95	1,04	5,26%	3,85%
1,1	1,05	1,14	4,76%	3,51%
1,2	1,15	1,24	4,35%	3,23%
1,3	1,25	1,39	4,00%	6,47%
1,5	1,4	1,59	7,14%	5,66%
1,7	1,6	1,79	6,25%	5,03%
1,9	1,8	1,99	5,56%	4,52%
2,1	2	2,19	5,00%	4,11%
2,3	2,2	2,39	4,55%	3,77%
2,5	2,4	2,59	4,17%	3,47%
2,75	2,6	2,87	5,77%	4,18%
3	2,88	3,12	4,17%	3,85%

Tableau 57: Doses prescrites minimales et maximales correspondant à chaque pour le trastuzumab DS et pourcentages d'erreurs

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
1	0	0,00%	0
1,1	6	0,36%	0
1,2	0	0,00%	0
1,3	9	0,54%	0
1,5	78	4,66%	1
1,7	139	8,30%	3
1,9	283	16,91%	5
2,1	414	24,73%	8
2,3	279	16,67%	5
2,5	322	19,24%	6
2,75	126	753,00%	2
3	18	108,00%	0
TOTAL	1298	77,54%	24

Tableau 58 : Nombre de préparations de trastuzumab réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Les préparations de DS qui remplissent le critère de 250 préparations par an (soit 5 par semaine) sont écrites en **gras** dans le tableau précédent et représentent 1298 préparations qui auraient donc pu être préparées à l'avance sous forme de DS en seulement 4 dosages

différents. Ces préparations représentent presque 80% du nombre total de préparations de bortezomib sur l'année 2018 (le critère « plus de 60% en DS » est donc satisfait)

❖ Conclusion

Sur les 1774 préparations de bortezomib réalisées en 2018, il apparaît que 34 dosages différents ont été réalisés. Plus de 80% de ces préparations auraient pu être préparées à l'avance. Par conséquent, pour bortezomib, les 4 DS pour lesquelles la préparation à l'avance est réalisable sont : 1,9 mg ; 2,1 mg, 2,3 mg, et 2,5 mg.

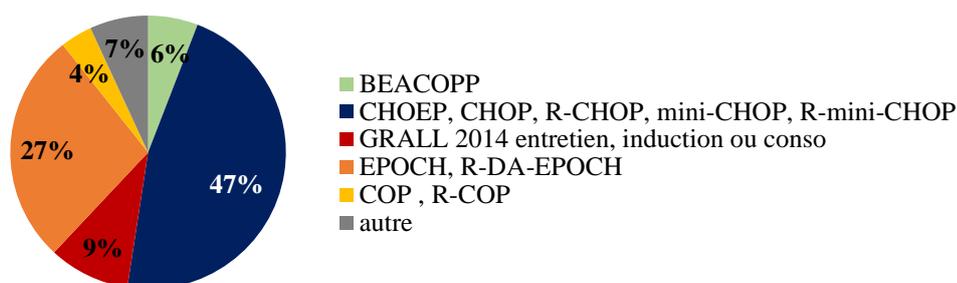
F. 15. Vincristine

❖ Généralités

La vincristine est un antinéoplasique appartenant à la classe des vinca alcaloïde. C'est un « poison du fuseau ». Elle agit en se liant à la tubuline et bloque les cellules pendant la métaphase ce qui empêche la formation des microtubules. La vincristine est indiquée dans les cancers hématologiques : LAL, LH, LNH, myélome... et en oncologie dans le cancer du sein ou du poumon à petite cellule.

❖ Protocoles

Prescription de la vincristine en dose fixe de 1 mg et 2 mg



Graphique 63 : Répartition des protocoles prescrits à l'IPC en 2018 contenant de la vincristine

Les schémas de prescription vincristine dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
CHOEP CHOP ; mini-CHOP R-CHOP ; R-mini-CHOP	LNH	1,4 mg/m ²	J1	J1 = J21	Non Ho+2h45 Non Ho + 45 min
EPOCH R-DA-EPOCH	LNH	0,4 mg/m ²	C1 : J1 C>1 : J1 J2 J3 J4	J1 = J21	Oui Non Ho + 6H (C1) puis Ho + 1h

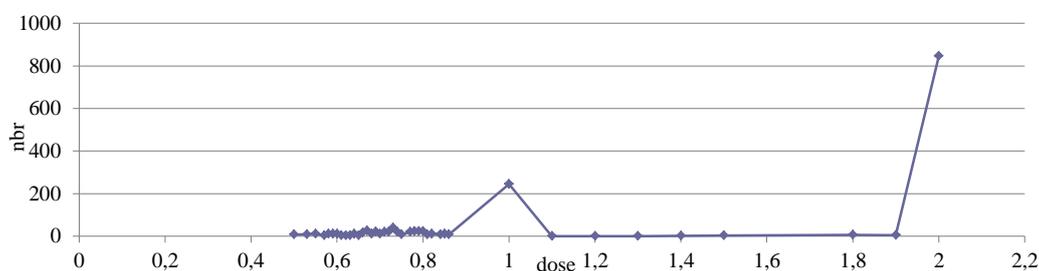
GRALL entretient	LA	2 mg	J1	J1 = J28	Oui
GRALL induction <45ans			J1 J8 J22	J1 = J28	Non Ho + 15 min
GRALL induction > 45 ans			J1 J15	J1 = J28	Non Ho + 15 min

Tableau 59 : Principaux schémas de prescription de la vincristine à l'IPC en 2018

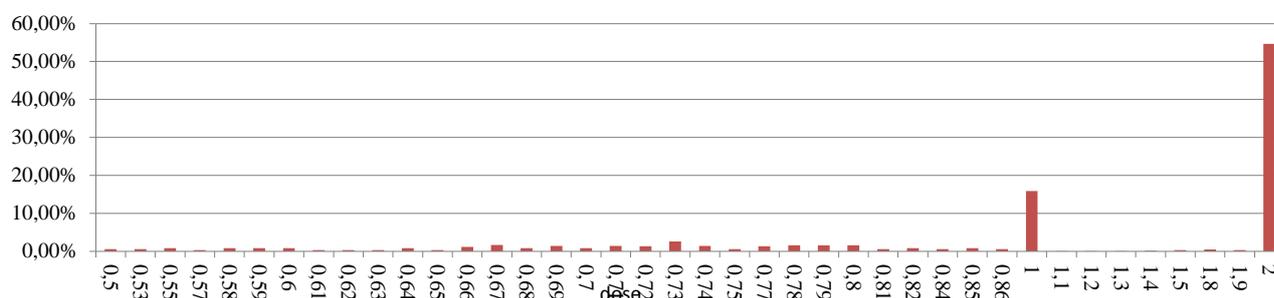
La vincristine est donc prescrit dans différents protocoles à différentes posologies. Le critère Ho n'est pas toujours rempli.

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations de vincristine, tous dosages confondus, représentent 2,5% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graph 64 : Répartition des doses de vincristine (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graph 65 : Répartition des doses de vincristine (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 1,47mg (médiane : 2 mg ; minimum : 0,5 mg ; maximum : 2 mg)

Malgré la diversité des indications la représentation graphique ci-dessus montre que la plupart des doses fabriquées sont de 1 ou 2 mg (prescription en doses fixes). Il semble donc possible de pouvoir standardiser ces doses.

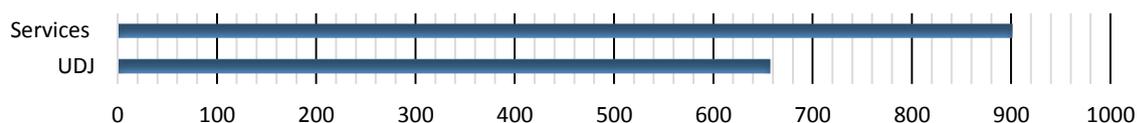
❖ Préparation

Les préparations de vincristine ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
VINCRISTINE	NaCl 0,9% ou G5%	0,025 – 0,1 mg/ml	30j	TA		[100] [132] Ref 3214/A+

❖ Répartition en fonction des services



Graphique 66 : Répartition des préparations de Vincristine en fonction des services, en 2018, à l'IPC

Seulement 42% des préparations de vincristine sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (1 mg/ml) afin d'obtenir un volume précis facile et rapide à prélever.

Doses arrondies	min prescrite	max prescrite	erreur d. prescrite min	erreur dose prescrite max
1	0,99	1,01	0%	0%
2	1,99	2,01	0%	0%

Tableau 60 : Doses prescrites minimales et maximales correspondant à chaque DS pour la vincristine et pourcentages d'erreurs

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est nul.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
1	245	15,83%	5
2	846	54,65%	16
TOTAL	1091	70,48%	21

Tableau 61 : Nombre de préparations de vincristine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

De par la mise en place de dose fixe, les préparations à 1 et 2 mg remplissent le critère de 250 préparations par an (soit 5 par semaine). Elles représentent 1091 préparations et auraient pu être préparées à l'avance sous forme de DS en seulement 2 dosages différents. Ces préparations représentent 70% du nombre total de préparations de vincristine sur l'année 2018 (le critère « plus de 60% en DS » est donc rempli)

❖ Conclusion

Sur les 1548 préparations de vincristine réalisées en 2018, il apparaît que 40 dosages

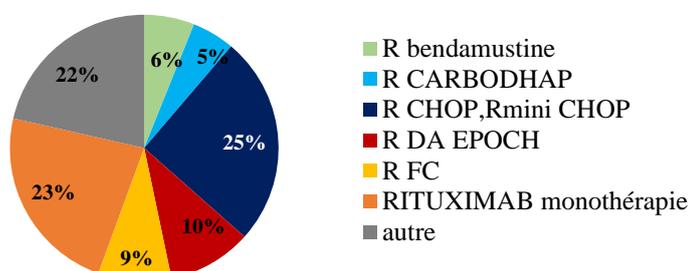
différents ont été réalisés. 70% de ces préparations auraient pu être préparées à l'avance. Les 2 DS pour lesquelles les préparations à l'avance sont réalisables sont donc 1 et 2 mg.

F. 16. Rituximab

❖ Généralités

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé spécifiquement contre l'antigène transmembranaire CD20 situé sur les lymphocytes pré-B et B matures. Le rituximab est indiqué dans les LNH dans lesquels cet antigène s'exprime dans plus de 95 % des cas [137].

❖ Protocoles



Graphique 67 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du rituximab

Les schémas de prescription du Rituximab dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

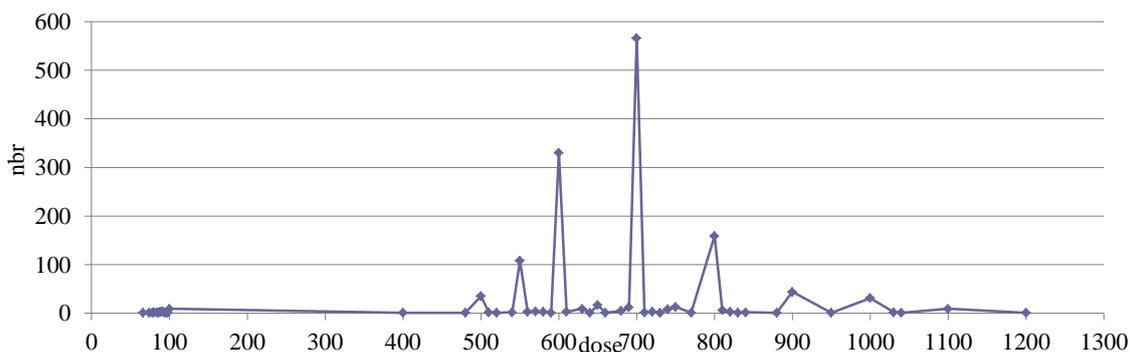
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
R-CHOP ; R-mini-CHOP R DA EPOCH R CARBO DHAP	LNH	375 mg/m ²	J1	J1 = J21	Oui
R Bendamustine R FC	LNH LLC	375 mg/m ²	J1	J1 = J28	Oui
Rituximab monothérapie	LNH	375 mg/m ²	J1	J1 = J28	Oui
	Conditionnement de greffe		J1	J1 = J56	Oui
			J1 J8 J15 J22	J1 = J28	Oui

Tableau 62 : Principaux schémas de prescription du rituximab à l'IPC en 2018

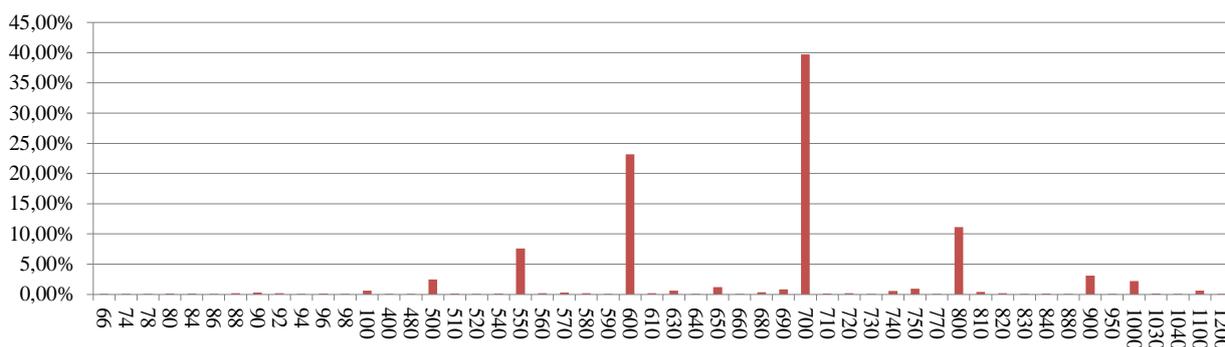
Le Rituximab est prescrit dans différents protocoles à posologie identique. De plus, c'est toujours la première molécule administrée.

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations de rituximab, tous dosages confondus, représentent 2,3% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graphe 68 : Répartition des doses de rituximab (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graphe 69 : Répartition des doses de rituximab (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 176,4 mg (médiane : 700 mg ; minimum : 66 mg ; maximum : 1200 mg)

La représentation graphique ci-dessus montre qu'il y a quelques doses qui sont fabriquées en quantités plus importantes grâce à la mise en place à l'IPC des doses arrondies. Il semble donc possible de pouvoir standardiser certaines de ces doses arrondies.

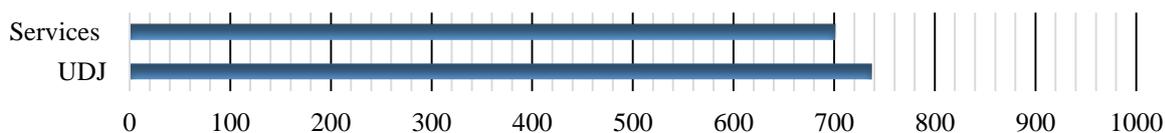
❖ Préparation

Les préparations de rituximab ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
RITUXIMAB	Nacl 0,9% ou G5%	0,1 – 4 mg/ml	30j	☼	OK	[100] [129] Ref 2881/B+

❖ Répartition en fonction des services



Graphe 70 : répartition des préparations de Rituximab en fonction des services, en 2018, à l'IPC

Seulement 51% des préparations de rituximab sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (10 mg/ml) afin d'obtenir un volume précis facile et rapide à prélever.

Doses arrondies	min calculée	min prescrite	max calculé	max prescrite	erreur d. calculées min	erreur d. prescrite min	erreur d. calculées max	erreur dose prescrite max
450 (45ml)	426	430	475	470	5,63%	4,65%	5,26%	4,26%
500 (50ml)	476	480	525	520	5,04%	4,17%	4,76%	3,85%
550 (55ml)	526	530	575	570	4,56%	3,77%	4,35%	3,51%
600 (60ml)	576	580	655	650	4,17%	3,45%	8,40%	7,69%
700 (70ml)	656	660	755	750	6,71%	6,06%	7,28%	6,67%
800 (80ml)	756	760	855	850	5,82%	5,26%	6,43%	5,88%
900 (90ml)	856	860	949	950	5,14%	4,65%	5,16%	5,26%
1000(100ml)	950	960	1049	1050	5,26%	4,17%	4,67%	4,76%

Tableau 63 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le rituximab et pourcentages d'erreurs

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparation en 2018 qui auraient pu être fabriquée à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
450	0	0,00%	0
500	39	2,74%	1
550	117	8,21%	2
600	364	25,54%	7
700	611	42,88%	12
800	172	12,07%	3
900	46	3,23%	1
1000	31	2,18%	1
TOTAL	975	68,42%	18

Tableau 64 : Nombre de préparations de rituximab réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Les préparations de DS qui remplissent le critère de 250 préparations par an sont en **gras** dans le tableau et représentent 975 préparations qui auraient donc pu être préparées à l'avance sous forme de DS en seulement 2 dosages différents. Ces préparations représentent presque 70% du total de préparations de rituximab sur 2018 (le critère « plus de 60% en DS » est rempli)

❖ Conclusion

Sur les 1425 préparations de rituximab réalisées en 2018, il apparaît que 52 dosages différents ont été réalisés. Près de 70% de ces préparations auraient pu être préparées à l'avance.

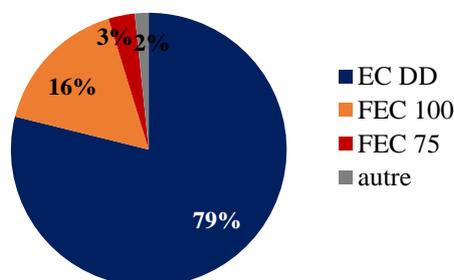
Par conséquent, pour rituximab, les 2 DS pour lesquelles les préparations à l'avance sont réalisables sont : 600 mg et 700 mg.

F. 17. Epirubicine

❖ Généralités

L'épirubicine est un agent cytotoxique appartenant à la famille des anthracyclines. Il agit par intercalation entre deux paires de bases de l'ADN, entraînant des coupures de la molécule. L'épirubicine est indiquée principalement à l'IPC dans les carcinomes mammaires.

❖ Protocoles



Graphique 71 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de l'épirubicine

Les schémas de prescription de l'épirubicine sont résumés dans le tableau suivant.

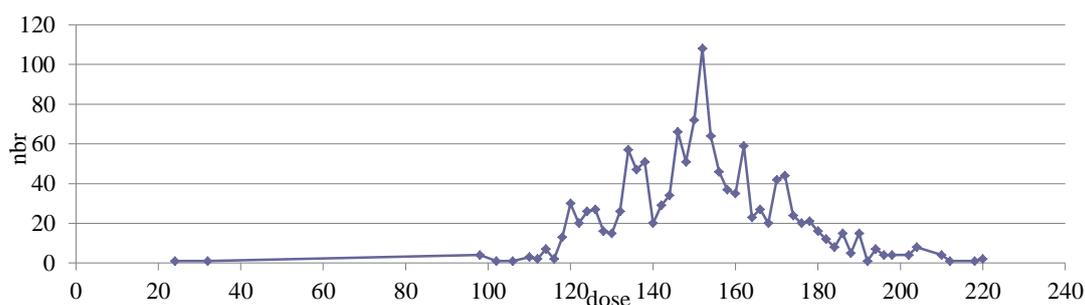
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
EC DD	Sein	90 mg/m ²	J1 J15 J29 J43	J1 = J56	Non Ho + 1h
FEC 100 (en 2019 : EC100)	Sein	100 mg/m ²	J1 J22 J3	J1 = J63	Non Ho + 1h

Tableau 65 : Principaux schémas de prescription de l'épirubicine à l'IPC en 2018

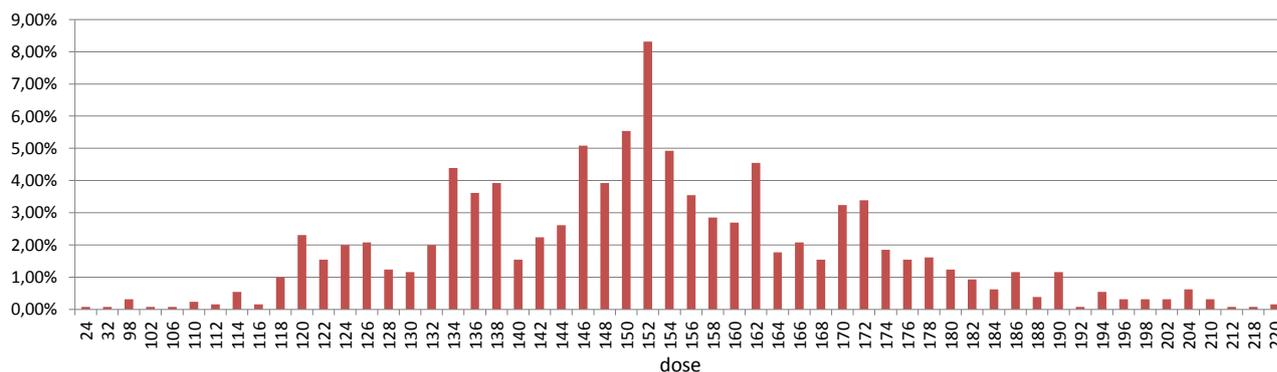
L'épirubicine ne remplit pas le critère de « molécule à mise à disposition rapide »

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations d'épirubicine, tous dosages confondus, représentent 2,1% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graphe 72 : Répartition des doses d'épirubicine (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graphe 73 : Répartition des doses d'épirubicine (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 151,9 mg (médiane : 152 mg ; minimum : 24 mg ; maximum : 220 mg)

La représentation graphique ci-dessus montre que 93% des doses fabriquées sont comprises entre 120 et 186 mg. Il semble donc possible de pouvoir standardiser une grande partie de la fabrication au moyen d'un nombre de doses standards restreint.

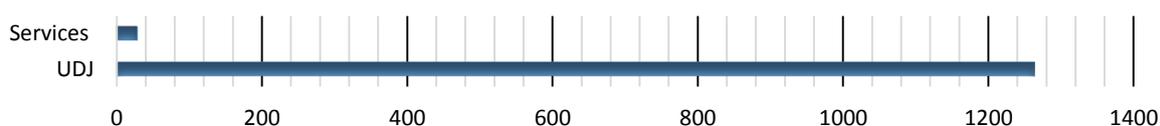
❖ Préparation

Les préparations d'épirubicine ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
EPIRUBICINE	Nacl 0,9% ou G5%	1 – 2 mg/ml	30j	☼	☼	Fab(2257) Ref 525/D=[118]

❖ Répartition en fonction des services



Graphe 74 : Répartition des préparations d'Epirubicine en fonction des services, en 2018, à l'IPC

98% des préparations d'épirubicine sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (2 mg/ml) afin d'obtenir un volume précis facile et rapide à prélever.

Doses arrondies	min calculée	min prescrite	max calculé	max prescrite	erreur d. calculées min	erreur d. prescrite min	erreur d. calculées max	erreur dose prescrite max
120	113	114	127	126	6,19%	5,26%	5,51%	4,76%
134	127,1	128	143	142	5,43%	4,69%	6,29%	5,63%
152	143,1	144	161	160	6,22%	5,56%	5,59%	5,00%
170	161,1	162	179	178	5,52%	4,94%	5,03%	4,49%
190	179,1	180	201	200	6,09%	5,56%	5,47%	5,00%

Tableau 66 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour l'épirubicine et pourcentages d'erreurs

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
120	125	9,62%	2
134	261	20,09%	5
152	513	39,49%	10
170	280	21,56%	5
190	87	6,70%	2
TOTAL	1054	81,14%	20

Tableau 67 : Nombre de préparations d'épirubicine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Les préparations de DS qui remplissent le critère de 250 préparations par an (soit 5 par semaine) sont écrites en **gras** dans le tableau précédent et représentent **1054** préparations qui auraient donc pu être préparées à l'avance sous forme de DS en seulement 3 dosages différents. Ces préparations représentent plus de 80% du nombre total de préparations d'éribuline sur l'année 2018 (le critère « plus de 60% en DS » est donc satisfait)

❖ Conclusion

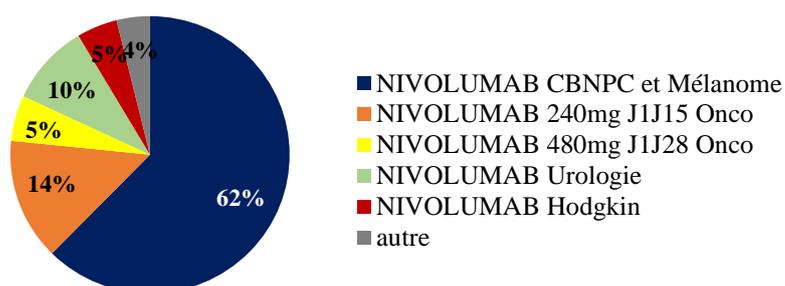
Sur les 1299 préparations d'épirubicine réalisées en 2018, il apparaît que 56 dosages différents ont été réalisés. Plus de 80% de ces préparations auraient pu être préparées à l'avance. Par conséquent, pour l'épirubicine, les 3 DS pour lesquelles les préparations à l'avance sont réalisables sont : 134 mg, 152 mg et 170 mg.

F. 18. Nivolumab

❖ Généralités

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4 qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Il est indiqué principalement à l'IPC dans les CBNPC.

❖ Protocoles



Graphique 75 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du nivolumab

Depuis novembre 2018 le nivolumab est prescrit à l'IPC sous forme de doses fixes à 240 mg et 480 mg. Le protocole « nivolumab CBNPC et mélanome » 3 mg/kg n'existe donc plus. Les schémas de prescription du nivolumab sont résumés dans le tableau suivant.

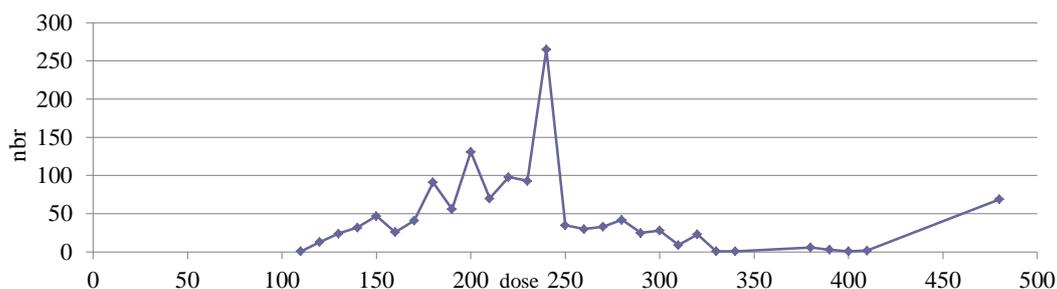
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
Nivolumab CBNPC et mélanome Nivolumab urologie	Pneumologie Dermatologie	3 mg/kg	J1 J15	J1 = J28	Oui
Nivolumab 240mg onco Nivolumab 240mg Hodgkin	Pneumologie Dermatologie ORL Urologie Hodgkin	240 mg	J1 J15	J1 = J28	Oui
Nivolumab 480mg	Dermatologie Urologie	480mg	J1	J1 = J28	Oui

Tableau 68 : Principaux schémas de prescription du nivolumab à l'IPC

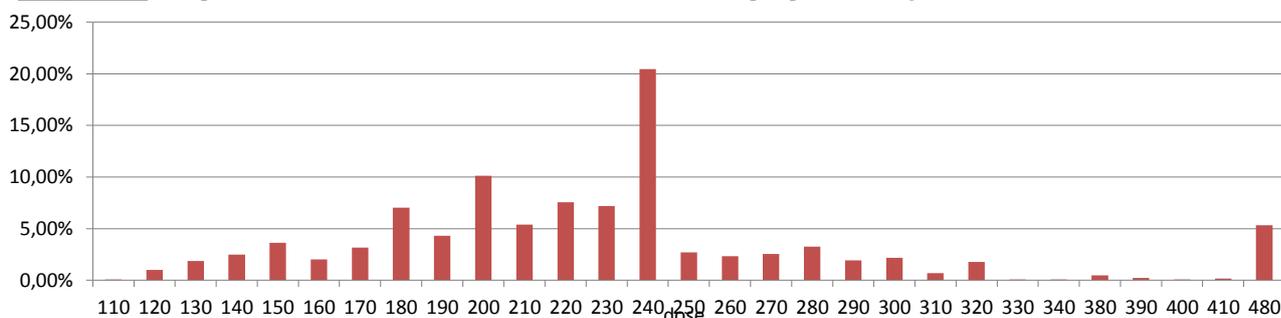
Le nivolumab, étant dans la majorité des cas prescrit en monothérapie, remplit le critère Ho.

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Les préparations de nivolumab, tous dosages confondus, représentent 2,1% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graph 76 : Répartition des doses de nivolumab (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graph 77 : Répartition des doses de nivolumab (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 234,1 mg (médiane : 230 mg ; minimum : 110 mg ; maximum : 480 mg).

La représentation graphique ci-dessus montre que seulement 20,45% des doses préparées correspondent au nivolumab 240 mg. La dose fixe ayant été mise en place en novembre 2018, nous pouvons anticiper des pourcentages beaucoup plus élevés pour 2019.

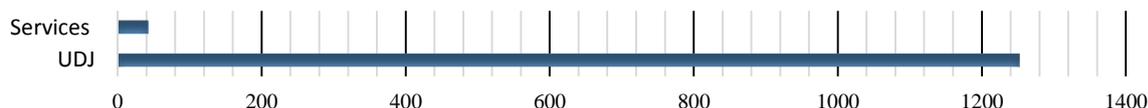
❖ Préparation

Les préparations de nivolumab ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
NIVOLUMAB	Nacl 0,9%	1 – 10 mg/ml	28j			[126] Ref 4025/B+

❖ Répartition en fonction des services



Graph 78 : répartition des préparations de nivolumab en fonction des services, en 2018, à l'IPC

97% des préparations de nivolumab sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches.

Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (2 mg/ml) afin d'obtenir un volume précis facile et rapide à prélever.

Doses arrondies	min calculée	max calculé	erreur d. calculées min	erreur d. calculées max
200 (100ml)	189	221	5,82%	9,50%
240 (120ml)	239	241	0,42%	0,41%
480 (240ml)	479	481	0,21%	0,21%

Tableau 69 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le nivolumab et pourcentages d'erreurs

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
240	265	20,45%	5
200	355	27,39%	7
480	69	5,32%	1
TOTAL	620	47,84%	12

Tableau 70 : Nombre de préparations de nivolumab réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Les préparations de DS qui remplissent le critère de 250 préparations par an (soit 5 par semaine) sont écrites en **gras** dans le tableau précédent et représentent **620** préparations qui auraient donc pu être préparées à l'avance sous forme de DS en seulement 2 dosages différents. Ces préparations représentent moins de 60% des préparations en DS, cependant ces résultats ne sont pas représentatifs des préparations qui seront réalisées en 2019 du fait de la prescription en doses fixes à 240 mg et 480 mg depuis novembre 2018.

❖ Conclusion

Sur les 1296 préparations de nivolumab réalisées en 2018, il apparaît que 29 dosages différents ont été réalisés. Les données sur 2018 ne sont pas représentatives des préparations en 2019 du fait de la mise en place de prescription en dose fixe (240 mg et 480 mg) depuis novembre 2018. Néanmoins, malgré la prescription en mg/kg le critère « plus de 5 préparations par semaine » pour la dose à 240mg était déjà atteint, nous pouvons donc sans trop de risque mettre en place des préparations à l'avance pour ce dosage.

Nous avons réalisé une extraction des données sur 2019 (01 janvier – 31 mai 2019) pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage après la mise en place des

doses fixes. Les résultats obtenus sur les 261 préparations réalisées sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Dosage (mg)	Nombre de prép	Nombre de prep / semaine
240	243	11
480	18	1

Tableau 71 : Nombre de préparations de nivolumab réalisées en 2019 pour chaque DS

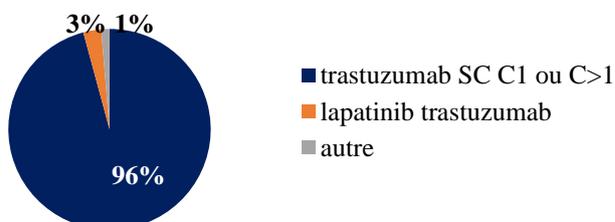
La totalité des préparations de nivolumab en 2019 est réalisée en dose fixe, un pourcentage proche de 100% est donc attendu pour ces préparations si elles sont réalisées en DS à l'avance.

F. 19. Trastuzumab Sc

❖ Généralités

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). La formulation sous-cutanée de Herceptin contient de la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), une enzyme utilisée pour augmenter la dispersion et l'absorption des médicaments lors d'une administration par voie Sc. Une surexpression de HER2 s'observe dans 20 à 30 % des cancers primitifs du sein [137]. Le trastuzumab Sc possède les mêmes indications que le trastuzumab.

❖ Protocoles



Graphique 79 : Répartition des protocoles prescrits à l'IPC en 2018 contenant trastuzumab Sc

Le principal protocole de prescription du trastuzumab Sc est résumé dans le tableau suivant.

Nom protocole	Domaine	Posologie	Jour	Rythme	Adm en Ho ?
Trastuzumab Sc C1	Sein	600 mg	J1	J1 = J21	Oui
Trastuzumab SC C>1			J1 J22 J43 J64	J1 = J84	

Tableau 72 : Principaux schémas de prescription du trastuzumab à l'IPC en 2018

Le critère de « molécule à mises à disposition rapide » est rempli

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations de trastuzumab Sc tous dosages

confondus, représentent 2,1% du nombre total des préparations réalisées en 2018. Depuis 2015, la prescription en dose fixe a été mise en place. Une seule dose de trastuzumab Sc a été préparée en 2018 : 600 mg (soit 100% des prescriptions de transtuzumab Sc)

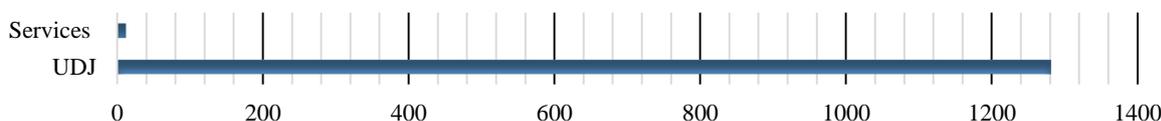
❖ Préparation

Les préparations de trastuzumab ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
TRASTUZUMAB	aucun	120 mg/ml	28j			fab (2975)

❖ Répartition en fonction des services



Graph 80 : Répartition des préparations de Trastuzumab en fonction des services, en 2018, à l'IPC
99% des préparations de trastuzumab Sc sont destinées à l'UDJ

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparation en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
600	1289	100%	24
TOTAL	1289	100%	24

Les préparations de DS de trastuzumab Sc 600 mg remplissent le critère de 250 préparations par an (soit 5 par semaine) et représentent 1289 (100%) préparations qui auraient donc pu être préparées à l'avance sous formes de DS.

❖ Conclusion

Sur les 1289 préparations de trastuzumab Sc réalisées en 2018, il apparaît qu'un seul dosage avait été réalisé. 100% de ces préparations auraient pu être préparées à l'avance.

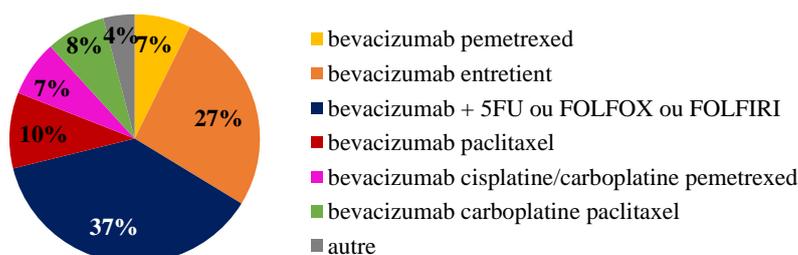
F. 20. Bevacizumab

❖ Généralités

Le bevacizumab (Avastin[®]) est un anticorps monoclonal humanisé à action spécifique sur le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), facteur clé de la vasculogénèse et de

l'angiogénèse. En se liant à ce facteur, il empêche sa fixation sur ses récepteurs, et fait ainsi régresser les vaisseaux tumoraux, inhibe la formation de nouveaux vaisseaux et donc inhibe la croissance tumorale. Il est indiqué dans les formes métastatiques du cancer colorectal en association au 5-FU, dans les formes métastatiques du cancer du sein en association au paclitaxel ou à la capécitabine, dans les cancers gynécologiques (ovaire), etc.

❖ Protocoles



Graphique 81 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du bevacizumab

Les schémas de prescription du bevacizumab sont résumés dans le tableau suivant.

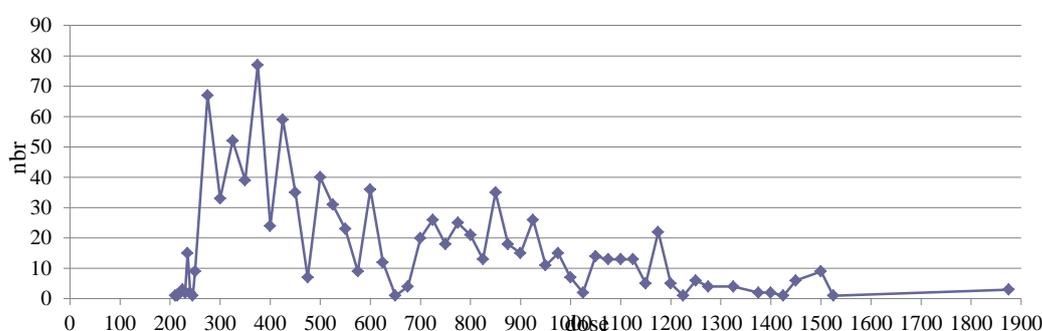
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
Bevacizumab 5-FU Bevacizumab FOLFOX Bevacizumab FOLFIRI	Digestif	5 mg/kg	J1	J1 = J15	Oui
Bevacizumab entretient	Ovaire	15 mg/kg	J1 J22 J43 J64	J1 = J84	Oui
Bevacizumab Paclitaxel	Sein	10mg/kg	J1 J15	J1 = J28	Non Ho +1h

Tableau 73 : Principaux schémas de prescription du bevacizumab à l'IPC en 2018

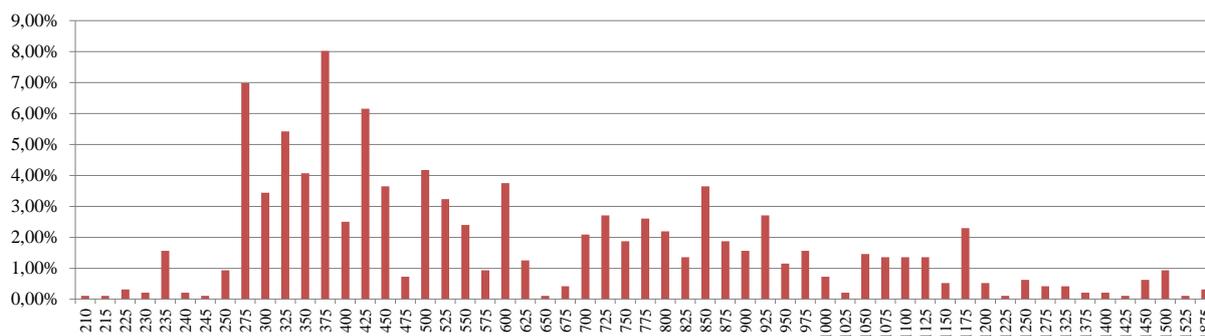
Le bevacizumab remplit donc le critère de « molécule à mises à disposition rapide »

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Les préparations de bevacizumab, tous dosages confondus, représentent 1,6% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graphique 82 : Répartition des doses de bevacizumab (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graph 83 : Répartition des doses de bevacizumab (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 622,7 mg (médiane : 525 mg ; minimum : 210 mg ; maximum : 1875 mg)

La représentation graphique ci-dessus montre que le nombre de préparations en 2018 est important (959, soit 18 par semaine), condition favorable à la standardisation. Cependant, même si « seulement » 57 dosages différents ont été réalisés, la plage de doses est très étendue. Ceci s’explique par le fait que la bevacizumab s’administre à des posologies variables (de 5 à 15 mg/kg) dans des protocoles et des indications différentes. Ainsi, il est difficile de déterminer une plage de doses plus fréquemment produites que les autres en vue d’une standardisation.

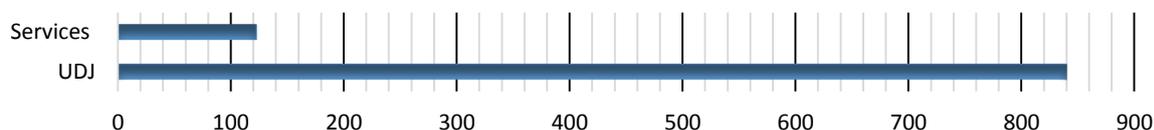
❖ Préparation

Les préparations de bevacizumab ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
BEVACIZUMAB	NaCl 0,9%	2-16 mg/ml	30j	☼/TA	ok	[100] [110] =ref2882/B+

❖ Répartition en fonction des services



Graph 84 : répartition des préparations de Bevacizumab en fonction des services, en 2018, à l’IPC

87% des préparations de bevacizumab sont destinées à l’UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches.

Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (25 mg/ml) afin d'obtenir un volume précis facile et rapide à prélever.

Doses arrondies	min calculée	min prescrite	max calculé	max prescrite	erreur d. calculées min	erreur d. prescrite min	erreur d. calculées max	erreur dose prescrite max
235	217,5	220	267	250	8,05%	6,82%	11,99%	6,00%
275	268	275	312	300	2,61%	0,00%	11,86%	8,33%
350	313	325	387	375	11,82%	7,69%	9,56%	6,67%
425	388	400	467	450	9,54%	6,25%	8,99%	5,56%
500	468	475	537	525	6,84%	5,26%	6,89%	4,76%
600	538	550	667	650	11,52%	9,09%	10,04%	7,69%
725	668	675	787	775	8,53%	7,41%	7,88%	6,45%
850	788	800	912	900	7,87%	6,25%	6,80%	5,56%
1000	913	925	1087	1075	9,53%	8,11%	8,00%	6,98%
1175	1088	1100	1267	1250	8,00%	6,82%	7,26%	6,00%

Tableau 74 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le bevacizumab et pourcentages d'erreurs

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
235	32	3,34%	1
275	100	10,43%	2
350	168	17,52%	3
425	118	12,30%	2
500	78	8,13%	1
600	81	8,45%	2
725	93	9,70%	2
850	102	10,64%	2
1000	88	9,18%	2
1175	65	6,78%	1
TOTAL	0	0%	0

Tableau 75 : Nombre de préparations de bevacizumab réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Aucune des préparations de DS ne remplit le critère de 250 préparations par an (soit 5 par semaine). La variabilité des posologies de bevacizumab implique un nombre trop important de DS.

❖ Conclusion

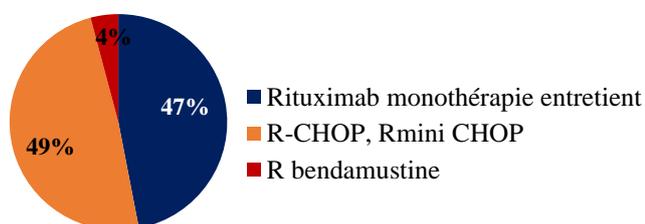
Sur les 959 préparations de bevacizumab réalisées en 2018, le pourcentage de doses réalisables en DS est trop faible, l'établissement d'un schéma de DS pour le bevacizumab n'est pas envisageable.

F. 21. Rituximab Sc

❖ Généralités

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé spécifiquement contre l'antigène transmembranaire CD20 situé sur les lymphocytes pré-B et B matures. La formulation sous-cutanée de MabThera contient de la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), une enzyme utilisée pour augmenter la dispersion et l'absorption des médicaments lors d'une administration par voie sous-cutanée. Le rituximab est indiqué dans les LNH dans lesquels cet antigène s'exprime dans plus de 95 % des cas [137].

❖ Protocoles



Graph 85 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du Rituximab Sc

Les protocoles de prescription de rituximab Sc sont résumés dans le tableau suivant.

<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
Rituximab Sc monothérapie entretient	LNH	1400 mg	J1	J1 = J21	Oui
R-CHOP Rmini-CHOP	LNH	1400 mg	J1	J1 = J21	Oui

Tableau 76 : Principaux schémas de prescription du rituximab Sc à l'IPC en 2018

Le critère de « molécule à mises à disposition rapide » est rempli

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Nous avons réalisé une extraction des données sur l'année 2018 pour connaître la répartition des prescriptions en fonction de leur dosage. Les préparations de rituximab Sc tous dosages confondus, représentent 1,4% du nombre total des préparations réalisées en 2018. Depuis 2017 la prescription du rituximab Sc en dose fixe a été mise en place. Une seule dose de rituximab Sc a été préparée en 2018 : 1400 mg (soit 100% des prescriptions de rituximab Sc)

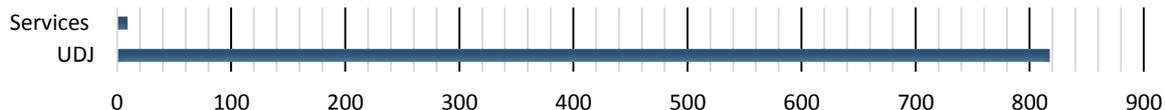
❖ Préparation

Les préparations de rituximab Sc ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
RITUXIMAB	aucun	120 mg/ml	28j			[130] = ref 2825A+

❖ Répartition en fonction des services



Graph 86 : répartition des préparations de rituximab Sc en fonction des services, en 2018, à l'IPC

Près de 99% des préparations de rituximab Sc sont destinées à l'UDJ

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
1400	827	100%	16
TOTAL	827	100%	16

Les préparations de DS de rituximab Sc 1400 mg remplissent le critère de 250 préparations par an et représentent 827 (100%) préparations qui auraient donc pu être préparées à l'avance sous forme de DS.

❖ Conclusion

Sur les 827 préparations de rituximab Sc réalisées en 2018, il apparaît qu'un seul dosage avait été réalisé. 100% de ces préparations auraient pu être préparées à l'avance.

F. 22. Eribuline

❖ Généralités

L'eribuline est un inhibiteur de la dynamique des microtubules. L'Eribuline est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie comportant une anthracycline et un taxane et dans le traitement des liposarcomes non résecables ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline.

❖ Protocoles

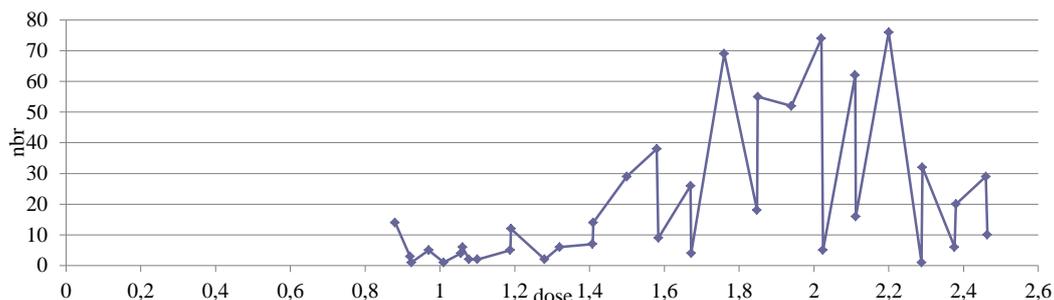
Il existe 1 seul protocole avec l'eribuline.

<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
Eribuline	Sein Sarcome	1,230 mg/m ²	J1 J8	J1 = J21	Oui

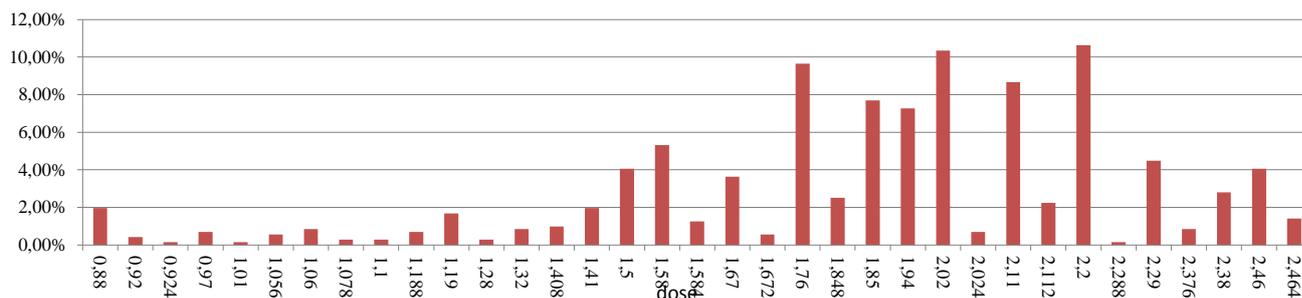
L'eribuline remplit donc le critère de molécule Ho

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Les préparations d'eribuline, tous dosages confondus, représentent 1,2% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graphe 87 : Répartition des doses d'eribuline (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graphe 88 : Répartition des doses d'eribuline (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 1,884 mg (médiane : 1,94 mg ; minimum : 0,88 mg ; maximum : 2,464 mg)

Malgré le protocole et la posologie unique, il est difficile de déterminer une plage de doses plus fréquemment produites que les autres en vue d'une standardisation.

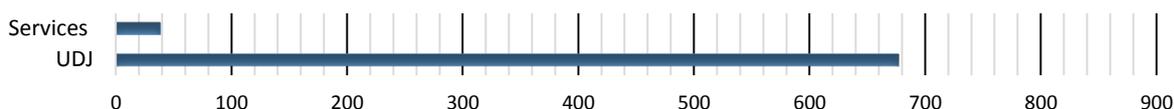
❖ Préparation

Les préparations d'eribuline ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

<u>DCI</u>	<u>Solvant</u>	<u>Concentration</u>	<u>Stabilité</u>	<u>Conservation</u>	<u>Lumière</u>	<u>Réf</u>
ERIBULINE	NaCl 0,9%	0,016-0,044 mg/ml	14j	☼/TA		[100] [119] =ref 3331/A

❖ Répartition en fonction des services



Graph 89 : Répartition des préparations d'éribuline en fonction des services, en 2018, à l'IPC
95% des préparations d'éribuline sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (25 mg/ml) afin d'obtenir un volume précis facile et rapide à prélever.

Doses arrondies	min calculée	min prescrite	max calculé	max prescrite	erreur d. calculées min	erreur d. prescrite min	erreur d. calculées max	erreur dose prescrite max
1,188	1,1264	1,144	1,254	1,232	5,47%	3,85%	5,26%	3,57%
1,32	1,2584	1,276	1,452	1,408	4,90%	3,45%	9,09%	6,25%
1,584	1,452	1,496	1,716	1,672	9,09%	5,88%	7,69%	5,26%
1,848	1,716	1,76	1,98	1,936	7,69%	5,00%	6,67%	4,55%
2,112	1,98	2,024	2,244	2,2	6,67%	4,35%	5,88%	4,00%
2,376	2,244	2,288	2,508	2,464	5,88%	3,85%	5,26%	3,57%

Tableau 77 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour l'éribuline et pourcentages d'erreurs

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
1,188	17	2,38%	0
1,32	29	4,06%	1
1,584	106	14,83%	2
1,848	194	27,13%	4
2,112	233	32,59%	4
2,376	98	27,69%	2
TOTAL	0	0%	0

Tableau 78 : Nombre de préparations d'éribuline réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Aucune des préparations de DS ne remplit le critère de 250 préparations par an.

❖ Conclusion

Sur les 715 préparations d'éribuline réalisées en 2018, il apparaît que 35 dosages différents ont été réalisés. Le critère de 5 préparations par semaine n'est pas rempli, cependant la

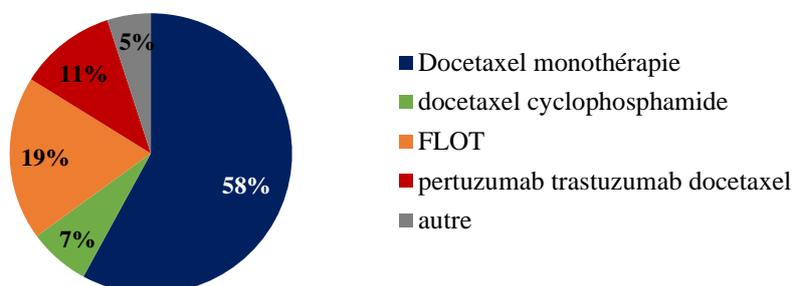
réalisation à l'avance des doses arrondies de 1,848 mg et 2,112 mg paraît envisageable et entraînerait un pourcentage de préparation en DS de 60% (427 préparations par an)

F. 23. Docetaxel

❖ Généralités

Le Docetaxel est un alcaloïde appartenant à la famille des taxanes. C'est un poison du fuseau mitotique qui agit en se liant à la tubuline, ce qui inhibe la dépolymérisation des microtubules et bloque le mécanisme de la mitose, ce qui interrompt la réplication cellulaire. Il est indiqué dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant ; dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique, en monothérapie après échec d'une chimiothérapie antérieure ; dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant en association à la prednisone ou en association avec l'oxaliplatine et le 5-FU (FLOT) dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique.

❖ Protocoles



Graphique 90 : Répartition des protocoles prescrits à l'IPC en 2018 contenant du docetaxel

Les schémas de prescription du docetaxel dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

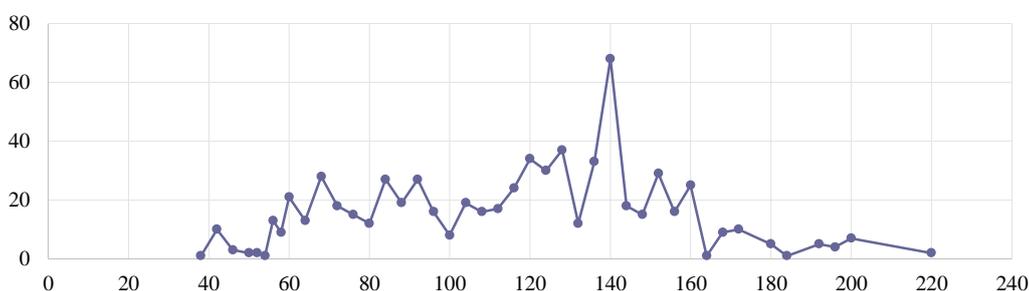
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
Docetaxel poumon	Pneumologie	75mg/m ²	J1		
Docetaxel prostate	Prostate	75mg/m ²	J1	J1 = J21	Oui
Docetaxel sein	Sein	100mg/m ²	J1		
Docetaxel hebdo	Pneumologie	38mg/m ²	J1 J8		
FLOT	Digestif	50mg/m ²	J1	J1 = J14	Non Ho + 2h

Tableau 79 : Principaux schémas de prescription de docetaxel à l'IPC en 2018

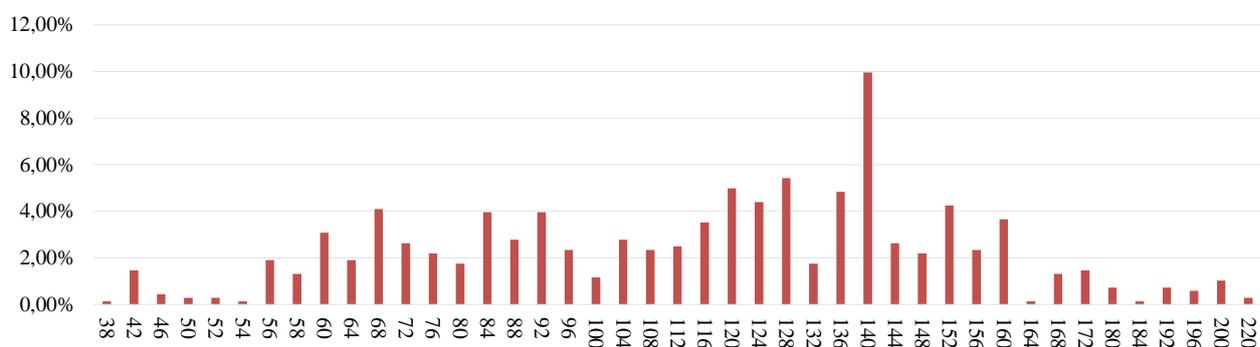
Le docetaxel remplit le critère de « molécule à mises à disposition rapide »

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Les préparations de docetaxel, tous dosages confondus, représentent 1,1% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graphique 91 : Répartition des doses de docetaxel (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graphique 92 : Répartition des doses de docetaxel (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 115,2 mg (médiane : 120 mg ; minimum : 38 mg ; maximum : 220 mg)

Les graphiques ci-dessus montrent une production de doses très hétérogènes. Ceci rend difficilement envisageable la standardisation

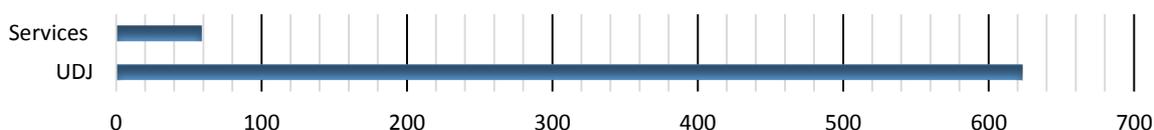
❖ Préparation

Les préparations de docetaxel ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
DOCETAXEL	Nacl 0,9% ou G5%	0,24 – 1 mg/ml	28j	TA	OK	[100] [117] Ref 3215 /A

❖ Répartition en fonction des services



Graphique 93 : Répartition des préparations de Docetaxel en fonction des services, en 2018, à l'IPC

91% des préparations de docetaxel sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (20 mg/ml) afin d'obtenir un volume précis facile et rapide à prélever.

Doses arrondies	min calculée	min prescrite	max calculé	max prescrite	erreur d. calculées min	erreur d. prescrite min	erreur d. calculées max	erreur dose prescrite max
60	57	58	66	64	5,26%	3,45%	9,09%	6,25%
72	67	68	78	76	7,46%	5,88%	7,69%	5,26%
84	79	80	90	88	6,33%	5,00%	6,67%	4,55%
96	91	92	102	100	5,49%	4,35%	5,88%	4,00%
108	103	104	114	112	4,85%	3,85%	5,26%	3,57%
122	115	116	130	128	6,09%	5,17%	6,15%	4,69%
140	131	132	150	148	6,87%	6,06%	6,67%	5,41%
160	151	152	170	168	5,96%	5,26%	5,88%	4,76%
180	171	172	190	184	5,26%	4,65%	5,26%	2,17%
200	191	192	210	200	4,71%	4,17%	4,76%	0,00%

Tableau 80 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le docetaxel et pourcentages d'erreurs

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
60	43	6,30%	1
72	61	8,94%	1
84	58	8,50%	1
96	51	7,48%	1
108	52	7,62%	1
122	125	18,33%	2
140	146	21,41%	3
160	80	11,73%	2
180	16	8,94%	0
200	16	7,33%	0
TOTAL	0	0%	0

Tableau 81 : Nombre de préparations de docetaxel réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Selon nos critères seuls les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l'avance. Aucune préparation ne remplit ce critère.

❖ Conclusion

Sur les 682 préparations de docetaxel réalisées en 2018, il apparaît que 43 dosages différents ont été réalisés. L'intérêt de la standardisation du docetaxel est moindre, en effet, aucun

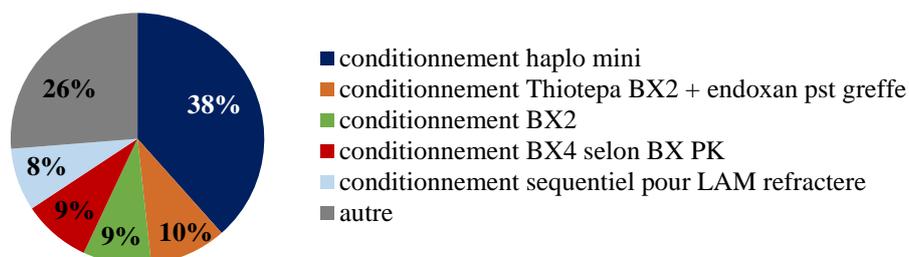
dosage ne rentre dans le critère de plus de 5 préparations par semaine. Le pourcentage de doses réalisables en DS est nul du fait de la répartition des doses très étendue.

F. 24. Fludarabine

❖ Généralités

La fludarabine est un antinéoplasique analogue de la purine, il est rapidement incorporé dans la cellule, puis subit une phosphorylation intracellulaire en triphosphate actif, le 2F-ara-ATP qui agit en inhibant la synthèse de l'ADN. De plus, en raison d'une inhibition partielle de l'ARN polymérase II, il se produit une importante inhibition de la synthèse des protéines. La fludarabine est indiquée dans le traitement de la LLC et dans les conditionnements de greffe.

❖ Protocoles



Graphique 94 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de la fludarabine

Les schémas de prescription de la fludarabine dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

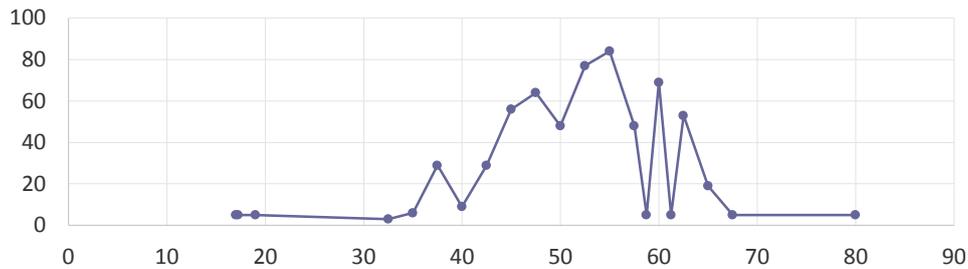
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
Conditionnement haplo mini Conditionnement BX2 et BX5	Conditionnement Greffe	30mg/m ²	J-6 J-5 J-4 J-3 et J-2	J1	Oui
Conditionnement thiotepa BX2 + endoxan post greffe	Conditionnement Greffe	30mg/m ²	J-5 J-4 J-3 et J-2	J1	Oui

Tableau 82 : Principaux schémas de prescription de la fludarabine à l'IPC en 2018

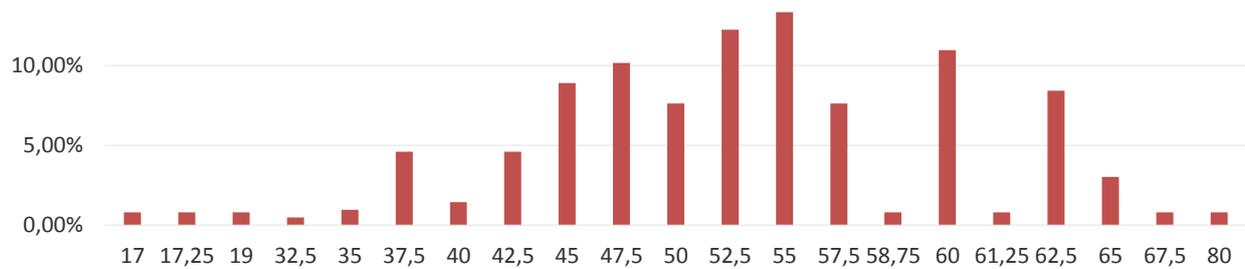
La fludarabine est la première molécule des protocoles à être administrée. Cependant dans ces protocoles de conditionnement de greffe qui sont prescrits en journée, la fludarabine est administrée à heure fixe à 3h30 dans la nuit. Ce n'est donc pas une molécule à mise à disposition rapide.

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Les préparations de fludarabine tous dosages confondus, représentent 1,0% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graph 95 : Répartition des doses de Fludarabine (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graph 96 : Répartition des doses de Fludarabine (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 51,9 mg (médiane : 52,5 mg ; minimum : 17 mg ; maximum : 80 mg)

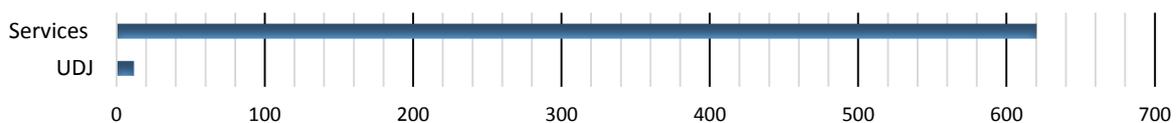
❖ Préparation

Les préparations de fludarabine ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
FLUDARABINE	Nacl 0,9%	0,04 – 1 mg/ml	21j	TA	OK	[100] [121] Ref 3306 /A

❖ Répartition en fonction des services



Graph 97 : Répartition des préparations de Fludarabine en fonction des services, en 2018, à l'IPC

Moins de 2% des préparations de fludarabine sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS / nombre de DS fabriquées

Nous n'avons pas effectué de simulation.

❖ Conclusion

Sur les 629 préparations de fludarabine réalisées en 2018, il apparaît que 21 dosages différents ont été réalisés. Ainsi, malgré une forte production de fludarabine sur un intervalle de

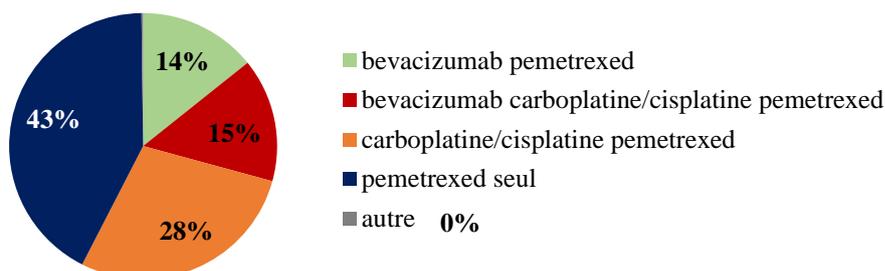
concentration peu étendu, au vu du faible pourcentage de préparations destinées à l'UDJ et de l'administration à heure fixe des conditionnements, il est difficile d'envisager la préparation à l'avance de ces préparations.

F. 25. Pémétrexed

❖ Généralités

Le Pémétrexed est un agent antinéoplasique antifolate qui agit en interrompant des processus métaboliques folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire. Il est indiqué, chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde : en première ligne en association avec le cisplatine, en monothérapie dans le traitement de maintenance immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, ou en deuxième ligne [137]

❖ Protocoles



Graphique 98 : Répartition des protocoles prescrits à l'IPC en 2018 contenant du pémétrexed

Les schémas de prescription du pémétrexed dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

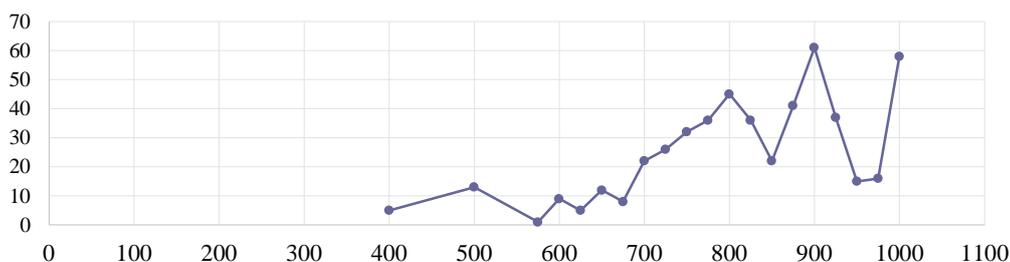
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
Pemetrexed	Pneumologie	500mg/m ²	J1	J1 = J21	Oui
Carboplatine/cisplatine pemetrexed					
Bevacizumab carboplatine/cisplatine pemetrexed					

Tableau 83 : Principaux schémas de prescription du pémétrexed à l'IPC en 2018

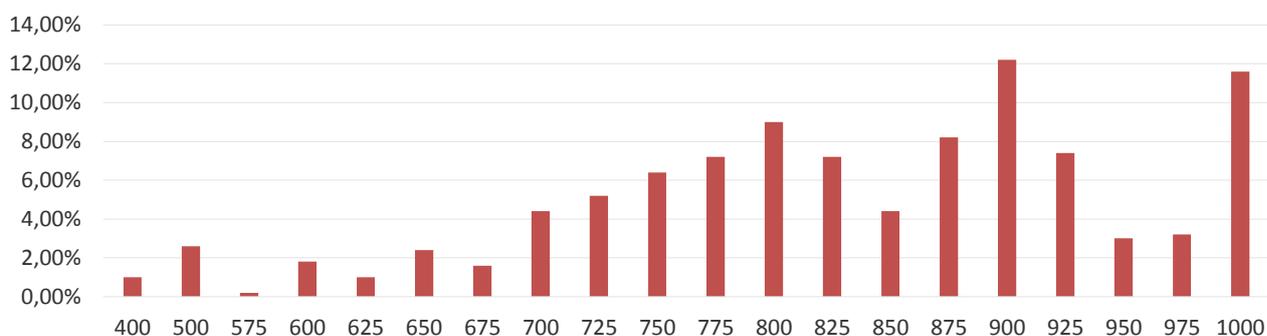
Le pémétrexed remplit le critère de « molécule à mise à disposition rapide »

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Les préparations de pémétrexed tous dosages confondus, représentent 0,8% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graph 99 : Répartition des doses de pemetrexed (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graph 100 : Répartition des doses de docetaxel (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose moyenne fabriquée est de 828,4mg (médiane : 837,5 mg ; minimum : 400 mg ; maximum : 1000 mg)

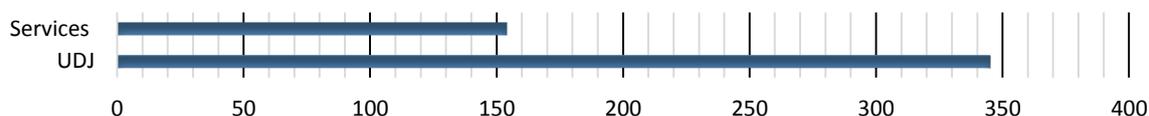
❖ Préparation

Les préparations de pemetrexed sont des préparations contraignantes. En effet une dissolution est nécessaire. Elle est cependant rapide.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
PEMETREXED	Nacl 0,9%	2 – 10 mg/ml	28j			[100] [128]

❖ Répartition en fonction des services



Graph 101 : Répartition des préparations de pemetrexed en fonction des services, en 2018, à l'IPC

70% des préparations de pemetrexed sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches.

Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (25 mg/ml) afin d'obtenir un volume précis facile et rapide à prélever.

Doses arrondies	min calculée	min prescrite	max calculé	max prescrite	erreur d. prescrite min	erreur dose prescrite max
700	668	675	737	725	3,70%	3,45%
750	738	750	817	800	0,00%	6,25%
875	818	825	937	925	6,06%	5,41%
1000	938	950	1000	1000	5,26%	0,00%

Tableau 84 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour pemetrexed et pourcentages d'erreurs

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
700	56	11,20%	1
750	113	22,60%	2
875	197	39,40%	4
1000	89	17,80%	2
TOTAL	0	0%	0

Tableau 85 : nombre de préparations de pemetrexed réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Selon nos critères seuls les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l'avance. Aucune préparation ne remplit ce critère.

❖ Conclusion

Sur les 500 préparations de pemetrexed réalisées en 2018, il apparaît que 20 dosages différents ont été réalisés. Aucune DS ne remplit le critère de 5 préparations par semaine. Cependant le dosage à 875 mg (4 préparations par semaine), au vu de la stabilité étendue, de la mise à disposition rapide et du pourcentage élevé de préparations destinées à l'UDJ, pourrait être réalisées à l'avance ce qui couvrirait 39,4% des préparations de pemetrexed sur l'année ; la préparation à l'avance de ce dosage est envisageable.

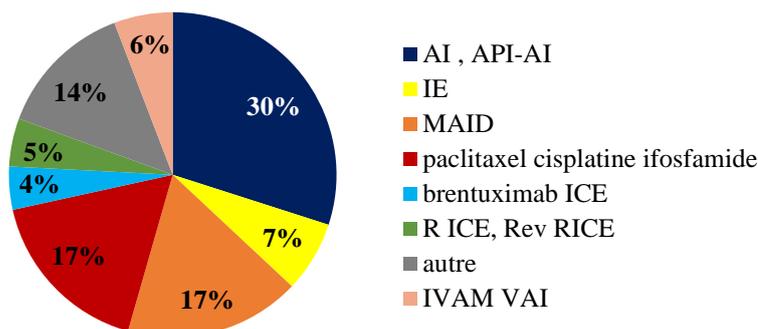
F. 26. Ifosfamide

❖ Généralités

L'ifosfamide est un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine appartenant à la famille des moutardes azotées. Il agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons

covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ceci entraîne la formation de "ponts" intra ou inter-brins dans la structure de l'ADN, inhibant ainsi la transcription et la réplication de l'ADN et aboutissant à la destruction de la cellule. Il est indiqué dans plusieurs domaines, en hématologie : sarcomes, LNH, rechute de LH ou en oncologie : cancers de l'ovaire en rechute, CBNPC, rechute de cancers testiculaires...

❖ Protocoles



Graphique 102 : Répartition des protocoles prescrits à l'IPC en 2018 contenant de l'ifosfamide

Les schémas de prescription de l'ifosfamide sont résumés dans le tableau suivant.

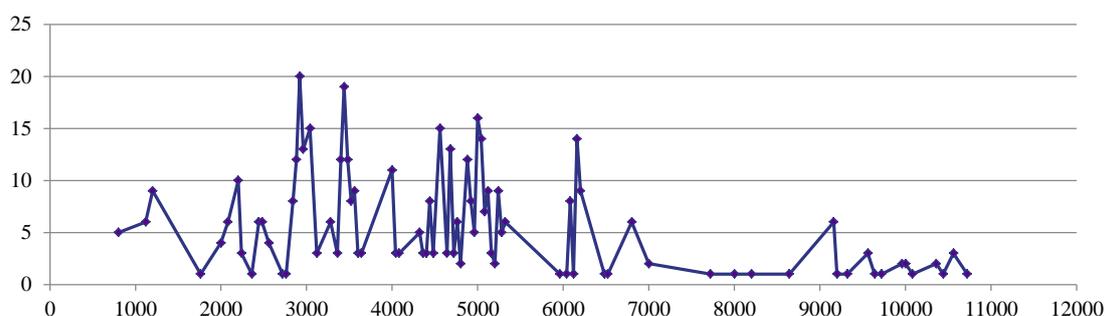
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
AI et MAID	Sarcome	2500 mg/m ²	J1 J2 J3	J1 = J21	Non Ho+15min
API-AI	Sarcome	3000 mg/m ²	J2 J3 J22 J23	J1 = J42	Oui
Paclitaxel cisplatine ifos	Testicule	1500mg/m ²	J2 J3 J4 J5	J1 = J21	Non Ho+1h
IE	Sarcome	1800mg/m ²	J1 J2 J3 J4 J5	J1 = J14	Non Ho+1h

Tableau 86 : principaux schémas de prescription de l'ifosfamide à l'IPC en 2018

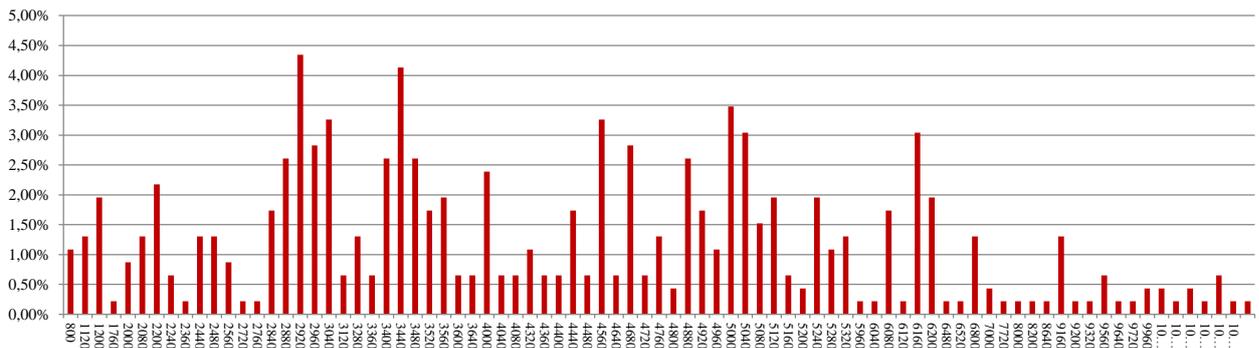
L'ifosfamide ne remplit pas toujours le critère de « molécule à mises à disposition rapide »

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Les préparations d'ifosfamide, tous dosages confondus, représentent 0,8% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graphique 103 : Répartition des doses d'ifosfamide (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graph 104 : Répartition des doses d'ifosfamide (en %) préparées de janvier à décembre 2018

La dose médiane fabriquée est 4320 mg (minimum : 800 mg ; maximum : 10720 mg)

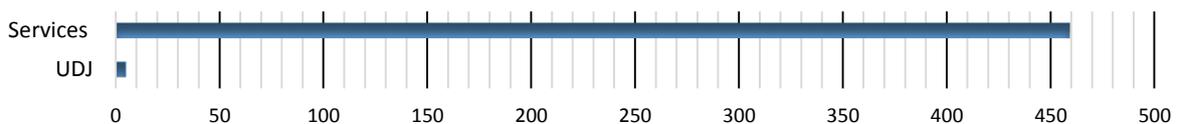
La plage de doses est très étendue. Ceci s'explique par le fait que l'ifosfamide s'administre à des posologies variables dans les différents protocoles et indications. Ainsi, il est difficile de déterminer une plage de doses plus fréquemment produites que les autres en vue d'une standardisation.

❖ Préparation

Les préparations d'ifosfamide ne sont pas des préparations contraignantes, ce sont des flacons prêt en l'emploi. Seul les flacons d'holoxan sont à reconstituer, mais très peu utilisées dans notre établissement. Rappel de stabilité :

<u>DCI</u>	<u>Solvant</u>	<u>Concentration</u>	<u>Stabilité</u>	<u>Conservation</u>	<u>Lumière</u>	<u>Réf</u>
IFOSFAMIDE	NaCl 0,9%	0,6 - 40	8j	TA	non	[124] = ref 489/B

❖ Répartition en fonction des services



Graph 105 : Répartition des préparations de d'ifosfamide en fonction des services, en 2018, à l'IPC

Seulement 1% des préparations d'ifosfamide est destiné à l'UDJ

❖ Schéma de DS / nombre de DS fabriquées

Nous n'avons pas effectué de simulation.

❖ Conclusion

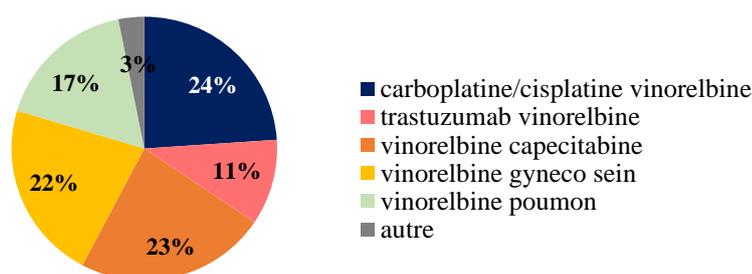
Sur les 460 préparations d'ifosfamide réalisées en 2018, il apparaît que 82 dosages différents ont été réalisés. Dans ces conditions, l'établissement d'un schéma de DS pour l'ifosfamide n'est pas envisageable.

F. 27. Vinorelbine

❖ Généralités

La vinorelbine est un agent cytotoxique de la classe des vinca alcaloïdes. Elle agit en inhibant la polymérisation de la tubuline, bloque la mitose en phase G2-M, provoquant la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante. La vinorelbine est indiquée dans le CBNPC (stade 3 ou 4) ou dans le cancer du sein métastatique.

❖ Protocoles



Graphique 106 : Répartition des protocoles prescrits à l'IPC en 2018 contenant de la vinorelbine

Les schémas de prescription de la vinorelbine dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

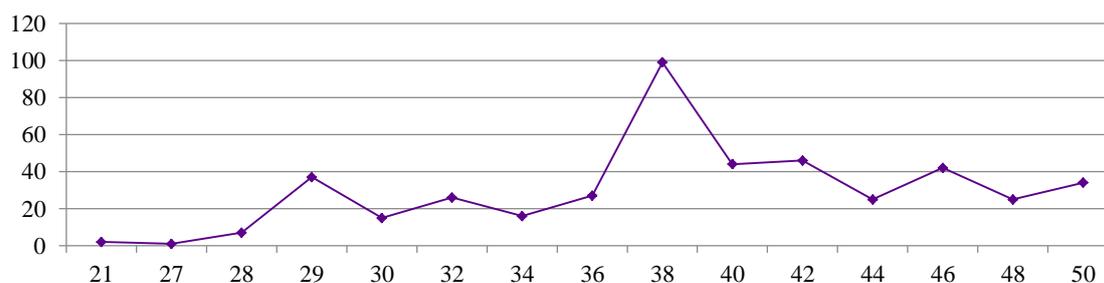
<u>Nom protocole</u>	<u>Domaine</u>	<u>Posologie</u>	<u>Jour</u>	<u>Rythme</u>	<u>Adm en Ho ?</u>
Carboplatine/cisplatine vinorelbine	Pneumologie	25mg/m ²	J1J8	J1 = J21	Oui
Vinorelbine capecitabine	Sein				
Vinorelbine gyneco sein	Sein				
Vinorelbine poumon	Pneumologie		J1 J15	J1 = J28	

Tableau 87 : Principaux schémas de prescription de la vinorelbine à l'IPC en 2018

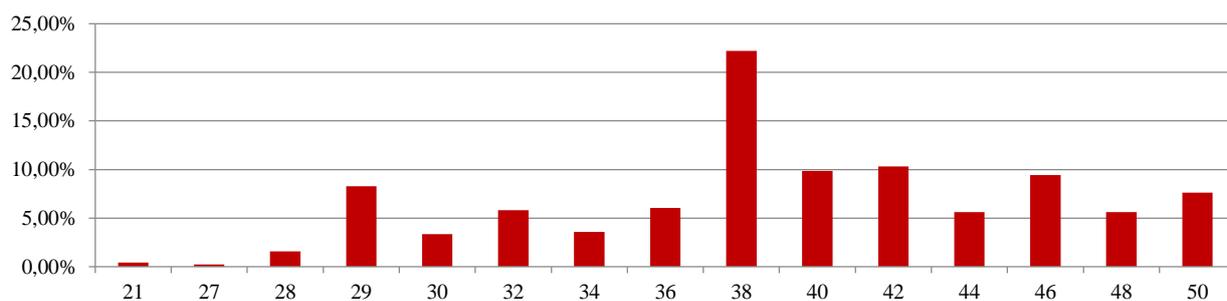
La vinorelbine remplit le critère de « molécule à mise à disposition rapide »

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Les préparations de vinorelbine tous dosages confondus, représentent 0,7% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graphique 107 : Répartition des doses de Vinorelbine (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018



Graphe 108 : Répartition des doses de vinorelbine (en %) préparées de janvier à décembre 2018
La dose médiane fabriquée est de 38 mg (minimum : 21 mg ; maximum : 50 mg).

76% des doses préparées se situent entre 36 mg et 50 mg. Il semble donc possible de pouvoir standardiser une grande partie de la fabrication au moyen d'un nombre de DS restreint.

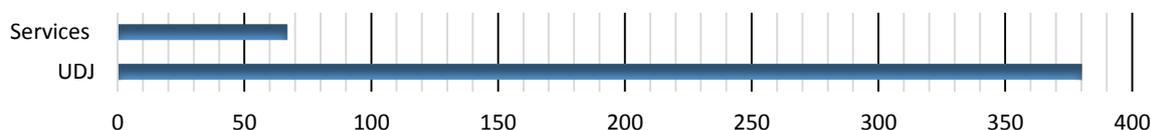
❖ Préparation

Les préparations de vinorelbine ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
VINORELBINE	Nacl 0,9%	0,385 - 0,5	7j	TA	ok	[100] [133] = ref 1501/A

❖ Répartition en fonction des services



Graphe 109 : Répartition des préparations de vinorelbine en fonction des services, en 2018, à l'IPC
85% des préparations de vinorelbine sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (50 mg/ml) afin d'obtenir un volume précis facile et rapide à prélever.

Doses arrondies	min prescrite	max prescrite	erreur d. prescrite min	erreur dose prescrite max
30 (0,6ml)	28	32	7,14%	6,25%
35 (0,7ml)	34	36	2,94%	2,78%
40 (0,8ml)	38	42	5,26%	4,76%
45 (0,9ml)	44	48	2,27%	6,25%

Tableau 88: Doses prescrites minimales et maximales correspondant à chaque DS et pourcentages d'erreurs

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations en 2018 qui auraient pu être fabriquée à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an	% prep	Nombre de prep / semaine
30	85	19,06%	2
35	43	9,64%	1
40	189	42,38%	4
45	92	20,63%	2
TOTAL	0	0%	0

Tableau 89 : Nombre de préparations réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Selon nos critères seuls les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l'avance. Aucune préparation ne remplit ce critère.

❖ Conclusion

Sur les 500 préparations de pemetrexed réalisées en 2018, il apparaît que 20 dosages différents ont été réalisés. Aucun dosage ne remplit le critère de 5 préparations par semaine. Cependant pour le dosage à 40 mg : 4 préparations par semaine pourraient être réalisées à l'avance ce qui couvrirait 42,38% des préparations de vinorelbine sur l'année. La stabilité étant de seulement 7 jours, le turn-over risque de ne pas être suffisant pour ne générer aucune perte. La standardisation des doses de vinorelbine n'est donc pas envisageable.

F. 28. Dacarbazine

❖ Généralités

La dacarbazine est un agent cytostatique appartenant à la classe des autres agents alkylants. L'effet anti-néoplasique du médicament est dû à une inhibition de la croissance cellulaire indépendante du cycle cellulaire et à une inhibition de la synthèse de l'ADN. Un effet alkylant a également été démontré et elle pourrait influencer sur d'autres mécanismes cytostatiques. La dacarbazine est indiquée dans le traitement des patients atteints de mélanome malin métastatique, ou en association dans la maladie de Hodgkin ou le sarcome des tissus mous.

La dose médiane fabriquée est de 680 mg (minimum : 370 mg ; maximum : 2000 mg)

La plage de doses est très étendue. Ceci s'explique par le fait que la dacarbazine s'administre à des posologies très variables dans des protocoles et des indications différents.

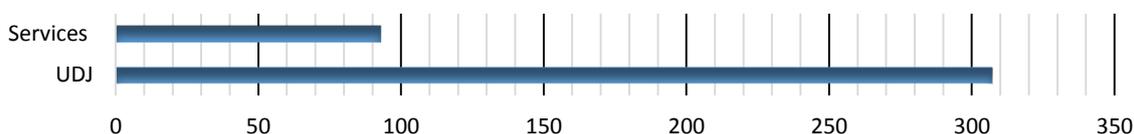
❖ Préparation

Les préparations de dacarbazine sont des préparations contraignantes. En effet, une dissolution est nécessaire. Elle est cependant rapide.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
DACARBAZINE	G5%	0,2 - 4	7j			[100] [116]

❖ Répartition en fonction des services



Graph 113 : Répartition des préparations de dacarbazine en fonction des services, en 2018, à l'IPC

76% des préparations de dacarbazine sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS / nombre de DS fabriquées

Nous n'avons pas effectué de simulation.

❖ Conclusion

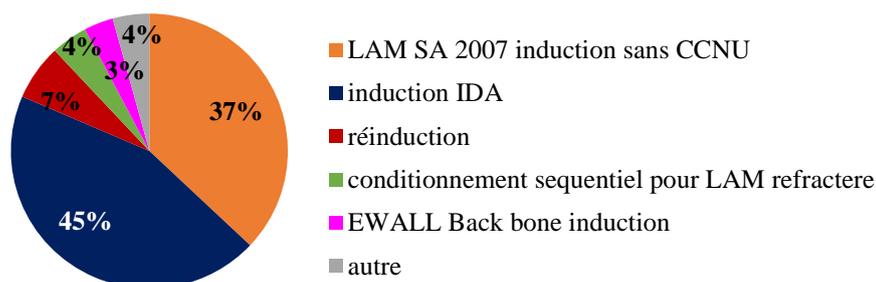
Sur les 402 préparations de dacarbazine réalisées en 2018, il apparaît que 52 dosages différents ont été réalisés. L'établissement d'un schéma de DS pour la dacarbazine n'est pas envisageable.

F. 29. Idarubicine

❖ Généralités

L'idarubicine appartient à la classe des antracyclines et apparentés il interagit avec l'ADN en s'intercalant entre 2 bases adjacentes, interagit avec la topoisomérase II, et a un effet inhibiteur sur la synthèse des acides nucléiques. Elle est indiquée dans le traitement des LAM dans l'induction d'une rémission chez les patients non traités ou en rechute ou réfractaires, et, en deuxième intention, dans le traitement de la LAL en rechute.

❖ Protocoles



Graphique 114 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de l'idarubicine

Les schémas de prescription de l'idarubicine dans les principaux protocoles prescrits sont résumés dans le tableau suivant.

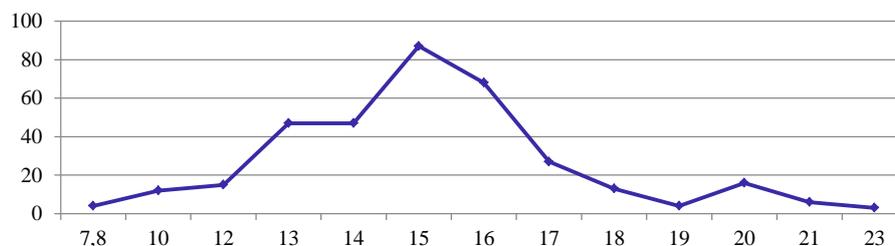
Nom protocole	Domaine	Posologie	Jour	Rythme	Adm en Ho ?
LAM SA induction sans CCNU	LA	8 mg/m ² 12 mg/m ²	J1 - J5 J1 - J3	J1 = J21	Oui
Sujet âgé induction Ida + cyta Sujet jeune	LA	8 mg/m ² 9 mg/m ²	J1 - J5	J1 = J21	Oui

Tableau 91 : Principaux schémas de prescription de l'idarubicine à l'IPC en 2018

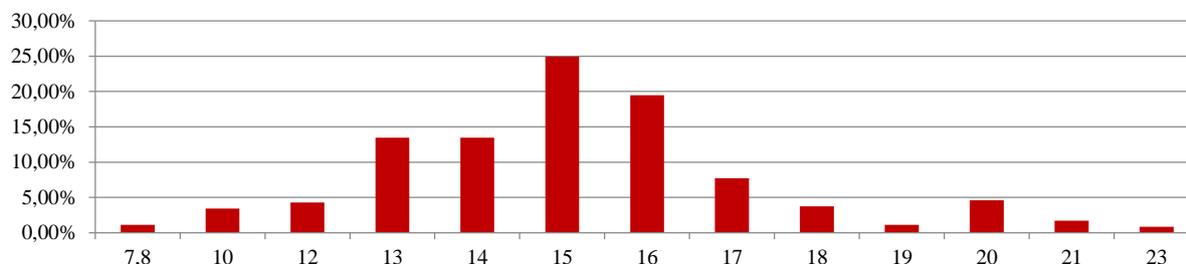
Le critère de molécule à mise à disposition rapide est rempli.

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Les préparations d'idarubicine tous dosages confondus, représentent 0,6% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graphique 115 : Répartition des doses d'idarubicine (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018)



Graphique 116 : Répartition des doses d'idarubicine (en %) préparées de janvier à décembre 2018)

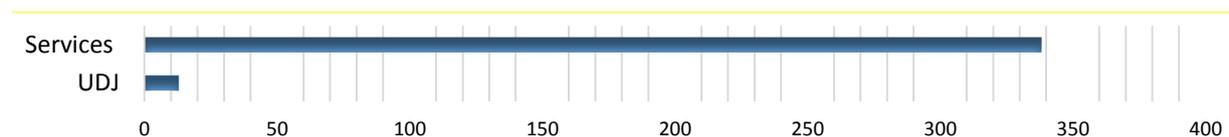
La dose médiane fabriquée est de 15 mg (minimum : 7,8 mg ; maximum : 23 mg)

❖ Préparation

Les préparations d'idarubicine ne sont pas contraignantes. Rappel de stabilité :

<u>DCI</u>	<u>Solvant</u>	<u>Concentration</u>	<u>Stabilité</u>	<u>Conservation</u>	<u>Lumière</u>	<u>Réf</u>
IDARUBICINE	NaCl 0,9%	0,01 – 0,1	28j	TA		[100] [123] = ref 632/C

❖ Répartition en fonction des services



Graphique 117 : Répartition des préparations d'idarubicine en fonction des services, en 2018, à l'IPC

Seulement 4% des préparations d'idarubicine sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS / nombre de DS fabriquées

Nous n'avons pas effectué de simulation. En effet, les doses étant faibles le pourcentage d'erreur sur les doses calculées serait supérieur à 10%.

❖ Conclusion

Sur les 349 préparations d'idarubicine réalisées en 2018, il apparaît que seulement 13 dosages différents ont été réalisés. Cependant l'établissement d'un schéma de DS n'est pas envisageable.

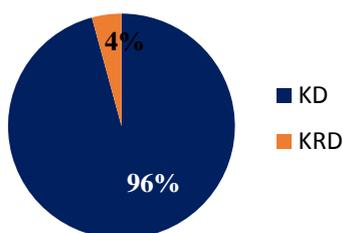
F. 30. Carfilzomib

❖ Généralités

Le carfilzomib est un tétrapeptide inhibiteur du protéasome qui se lie de façon sélective et irréversible aux sites actifs du protéasome 20S contenant une thréonine N-terminale, la particule du cœur protéolytique au sein du protéasome 26S. Le carfilzomib a des effets antiprolifératifs et pro-apoptotiques dans les modèles précliniques d'hémopathies malignes. Il est indiqué en association dans le traitement des myélomes multiples chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Le carfilzomib (Kyprolis®) a obtenu l'AMM en août 2018. Nous avons donc pour cette spécialité étudiée les données du 01 août 2018 au 01 avril 2019.

❖ Protocoles



Graphique 118 : répartition des protocoles prescrits à l'IPC en 2018 contenant du carfilzomib

Les schémas de prescription du carfilzomib sont résumés dans le tableau suivant.

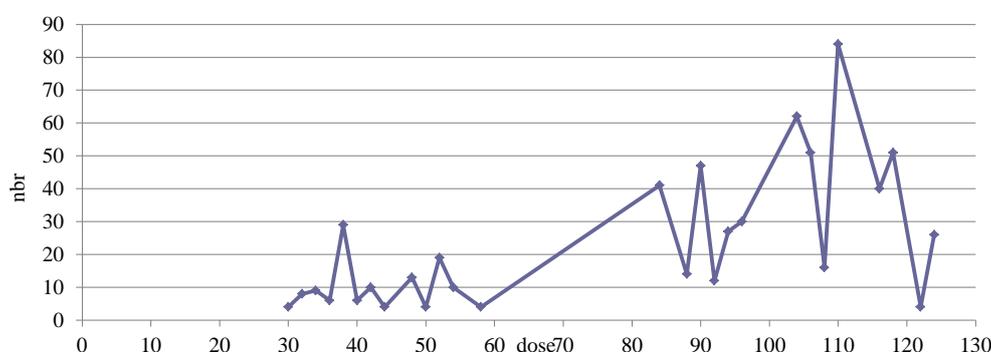
Nom protocole	Domaine	Posologie	Jour	Rythme	Adm en Ho ?
KD	Myelome	C1 : J1 J2 = 20mg/m ² puis 56mg/m ²	J1 J2 J8 J9	J1 = J28	Oui
KRD		C1 : J1 J2 20mg/m ² Puis 27mg/m ²	J15 J16		

Tableau 92 : principaux schémas de prescription du carfilzomib à l'IPC

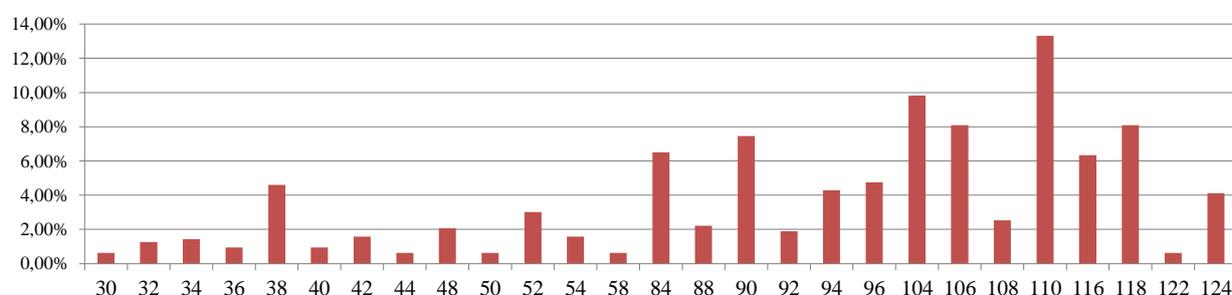
Le carfilzomib remplit le critère de « molécule à mise à disposition rapide »

❖ Fréquence de prescription en fonction des doses

Les préparations de carfilzomib tous dosages confondus, représentent 0,5% du nombre total des préparations réalisées en 2018.



Graphique 119 : Répartition des doses de carfilzomib (en nombre) préparées d'août 2018 à avril 2019



Graphique 120 : Répartition des doses de carfilzomib (en %) préparées d'août 2018 à avril 2019

La dose moyenne fabriquée est de 92 mg (médiane : 104 mg ; minimum : 30 mg ; maximum : 124 mg).

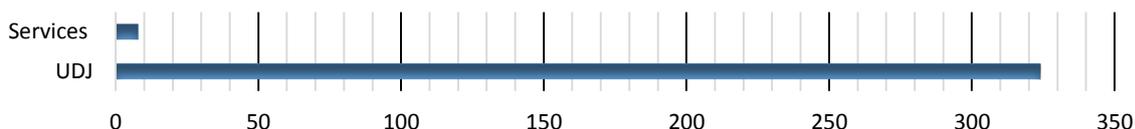
❖ Préparation

Les préparations de carfilzomib ne sont pas des préparations contraignantes.

Rappel de stabilité :

DCI	Solvant	Concentration	Stabilité	Conservation	Lumière	Réf
CARFILZOMIB	G5%	0,5 - 1	28j	☼	non	[113] = ref 3986/B 4047/B

❖ Répartition en fonction des services



Graph 121 : Répartition des préparations de Carfilzomib en fonction des services, en 2018, à l'IPC

97,6% des préparations de carfilzomib sont destinées à l'UDJ

❖ Schéma de DS

Au vu de la répartition des doses, nous avons effectué une simulation en cherchant la combinaison des DS à préparer qui nous permettrait de substituer un maximum de poches. Les doses arrondies sont définies en fonction de la concentration du principe actif (2 mg/ml) afin d'obtenir un volume précis facile et rapide à prélever.

Doses arrondies	min prescrite	max prescrite	erreur d. prescrite min	erreur dose prescrite max
34 (17ml)	32	36	6,30%	5,60%
40 (20ml)	38	42	5,30%	4,80%
46 (23ml)	44	48	4,50%	4,20%
54 (27ml)	50	58	8,00%	6,90%
90 (45ml)	84	96	7,10%	6,30%
104 (52ml)	98	110	6,10%	5,50%
108 (54ml)	112	124	5,40%	4,80%

Tableau 93 : Doses prescrites minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le carfilzomib et pourcentages d'erreurs

Le pourcentage d'erreur sur les doses calculées (en fonction de la SC) est inférieur à 10%.

❖ Nombre de DS fabriquées

Nous avons ensuite calculé le nombre de préparations sur la période étudiée (aout 2018 – avril 2019) qui auraient pu être fabriquées à chacune de ces DS. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Doses arrondies	Nombre de prep / an (est)	% prep	Nombre de prep / semaine
34	22	3,70%	0,7
40	32	5,70%	1

46	32	4,30%	1
54	64	9,70%	2
90	224	32,40%	7
104	160	23,40%	5
118	160	20,10%	5
TOTAL	544	75,9%	17

Tableau 94 : Nombre de préparations de carfilzomib réalisées pour chaque intervalle et pourcentage correspondant

Selon nos critères seuls les DS avec plus de 250 préparations par an, soit 5 préparations par semaine, pourront être préparées à l'avance.

❖ Conclusion

Sur les 631 préparations de carfilzomib réalisées sur la période étudiée (aout 2018 – avril 2019), il apparait que 27 dosages différents ont été réalisés. Pour 3 préparations (90 mg, 104 mg et 118 mg) la standardisation est envisageable.

G. DOSES STANDARD CHOISIES

Au vu des critères précédents voici un bilan dans le tableau suivant avec :

- 😊 : les critères en faveur d'une standardisation
- 😞 : les critères en défaveur d'une standardisation
- **En gras** : les DCI choisies et mises en place à ce jour à l'IPC (30 juin 2019).

Tableau 95 : Bilan des molécules éligibles à la standardisation après étude de nos critères

- MAD rapide : mise à disposition rapide : correspond aux molécules administrées en Ho c'est à dire la première molécule administrée d'un protocole.
- Nombre de dosages réalisables en DS (>5/semaine) : correspond au nombre de dosages remplissant le critère de plus de 5 préparations par semaine.
- % DS : correspond au pourcentage de préparations qui aurait pu être réalisées en DS sur la période étudiée (2018).
- Nbr de DS / an : correspond au nombre de préparations tout dosage confondu qui auraient pu être préparées et dispensées en DS sur l'année étudiée (2018).
- Nbr de DS / semaine : correspond au nombre de préparations tout dosage confondu qui auraient pu être préparées et dispensées en DS par semaine en 2018.

DCI	MAD rapide ?	Stabilité ≥ 10j ?	Production contraignante ?	UDJ majoritaire (≥70%) ?	Nbr de dosage réalisable en DS (> 5/ sem) ?	% total de DS > 60% ?	% DS	Nbr DS / an	Nbr DS /sem	Réalisable ? ≥ 3 😊
AZACITIDINE Sc	😊	😊	😊	😊	4	😊	99,2%	2829	99	OUI
BEVACIZUMAB	😊	😊	😞	😊	0	😞	0%	0	0	NON
BORTEZOMIB	😊	😊	😞	😊	4	😊	77,5%	1298	24	OUI
CARBOPLATINE	😞	😊	😊	😞	0	😞	0%	0	0	NON
CARFILZOMIB	😊	😊	😊	😊	3	😊	75,9%	544	17	OUI
CISPLATINE	😊	😊	😞	😞	3	😞	50,9%	919	17	NON
CYCLOPHOS.	😊	😞	😊	😞	6	😊	74,5%	2252	42	OUI
CYTARABINE	😊	😊	😞	😞	-	😞	-	-	-	NON
DACARBAZINE	😞	😞	😊	😊	-	😞	-	-	-	NON
DOCETAXEL	😊	😊	😞	😊	0	😞	0%	0	0	NON
DOXORUBICINE	😞	😞	😞	😞	2	😞	24,9%	533	10	NON
EPIRUBICINE	😞	😊	😞	😊	3	😊	81,1%	1054	20	OUI
ERIBULINE	😊	😊	😞	😊	0	😊	60%	427	8	OUI
ETOPOSIDE	😞	😞	😞	😞	4	😊	60,7%	1380	25	NON
FLUDARABINE	😞	😊	😞	😞	-	😞	-	-	-	NON
FLUOROURACILE	😞	😊	😞	😊	4	😊	78,2%	3986	76	OUI
GEMCITABINE	😊	😊	😞	😊	3	😊	68,9%	1601	31	OUI
IDARUBICINE	😊	😊	😞	😞	-	😞	-	-	-	NON
IFOSFAMIDE	😞	😞	😞😊	😞	-	😞	-	-	-	NON
IRINOTECAN	😞	😊	😞	😊	4	😊	75,2%	1472	28	OUI
NIVOLUMAB*	😊	😊	😞	😊	1	😊	100%	627	12	OUI*
OXALIPLATINE	😊	😊	😞	😞	5	😊	89,3%	2417	46	OUI
PACLITAXEL	😊	😊	😞	😊	4	😊	93,3%	6227	118	OUI
PEMETREXED	😊	😊	😊	😊	0	😞	39,4%	197	4	OUI
RITUXIMAB Sc	😊	😊	😞	😊	1	😊	100%	827	16	OUI
RITUXIMAB	😊	😊	😞	😞	2	😊	68,4%	975	18	OUI
TRASTUZUMAB Sc	😊	😊	😞	😊	1	😊	100%	1289	24	OUI
TRASTUZUMAB	😊	😊	😞	😊	4	😊	92,1%	1693	32	OUI
VINCRISTINE	😞	😊	😞	😞	2	😊	70,5%	1091	21	OUI
VINORELBINE	😊	😞	😞	😊	0	😞	0%	0	0	NON
TOTAL = 60 803								30816	590	

Remarques :

- Rituximab IV : le dosage à 800 mg est réalisé en DS préparée à l'avance malgré le fait que le nombre de DS par semaine soit < 5 (il y a donc 3 DS réalisées, et seulement 2 réalisables)
- Cyclophosphamide : nous avons fait le choix de réaliser seulement les dosages à 900 mg, 1000 mg et 1140mg en DS préparée à l'avance dans un premier temps. Les dosages 800 mg, 1280mg et 1420m n'ont pour le moment pas encore été mis en place.
- Vincristine : le dosage à 1 mg qui est réalisable en DS préparée à l'avance n'est pour le moment pas réalisé
- Nivolumab : * : simulation des résultats sur l'année 2019
Nivolumab 480 mg réalisé en DS préparé à l'avance malgré le nombre de fabrications par semaine <5.
- L'Irinotecan : 260 mg réalisable en DS n'est pour le moment pas mis en place.

Pour 18 molécules, la mise en place de DS préparées à l'avance est donc réalisable. Le pourcentage de préparations qui auraient pu être réalisées sous forme de DS à l'avance sur le nombre total de préparations réalisées durant l'année 2018 est de **51%** soit 30 816 préparations par an (590 par semaine). Sur les 18 molécules dont la mise en place de DS est réalisable, le pourcentage correspondant aux préparations en DS réalisables est de 82%.

Nous avons décidé de mettre en place la standardisation de façon progressive. A ce jour, les DS préparées à l'avance sont mises en place pour les 12 molécules en gras dans le tableau précédent.

G. 1. Stocks

En fonction des résultats précédents nous avons mis en place un stock optimal et minimum pour chaque molécule et dosage que nous avons décidé de standardiser. Ces stocks sont présentés dans le tableau suivant.

DCI	Dosage	Stock optimal	Stock minimum
CYCLOPHOSPHAMIDE	900mg	1	1
	1000mg	3	3
	1140mg	2	2
EPIRUBICINE	134 mg	4	3
	152 mg	8	6
	170 mg	4	2
GEMCITABINE	1500 mg	4*	2

	1700 mg	12	4
	2000 mg	8	4
IRINOTECAN	280 mg	5	3
	320 mg	13	6
	380 mg	5	3
NIVOLUMAB	240 mg	16	8
	480 mg	2	1
OXALIPLATINE	100 mg	5	1
	115 mg	8	4
	130 mg	10	4
	145 mg	10	4
	165 mg	10	4
PACLITAXEL	102 mg	5*	2
	120 mg	22	8
	138 mg	28	10
	156 mg	10	4
RITUXIMAB	600 mg	6	2
	700 mg	12	4
	800 mg	4	1
RITUXIMAB SC	1400 mg	14	7
TRASTUZUMAB	294 mg	3	1
	357 mg	5	2
	420 mg	5	2
	483 mg	5	1
TRASTUZUMAB SC	600 mg	12	6
VINCRIStINE	2 mg	14	7

* Stock ajustés en avril 2019

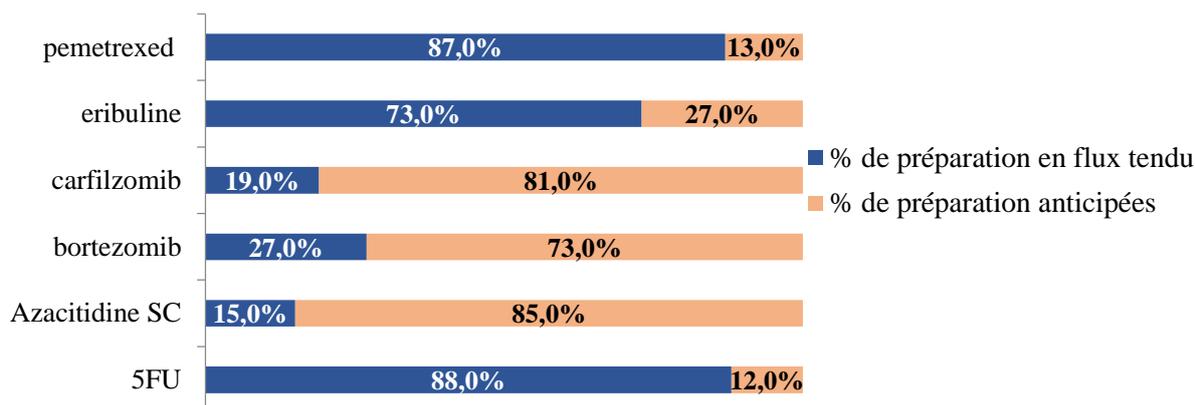
Tableau 96 : Stock optimal et minimum pour chaque DS mises en place au 30 juin 2019

Il est important de calculer et de réévaluer ces stocks afin d'éviter les pertes dues à l'expiration des poches préparées

G. 2. Futures doses standards

D'après le tableau 95, pour 6 DCI, non encore préparées à l'avance, la mise en place des DS est réalisable. Nous pouvons rajouter à nos critères de choix, le taux de préparations déjà réalisées en anticipées. Nous avons, pour chacune de ces 6 DCI, étudié le pourcentage de préparations en flux tendu et de préparations anticipées.

(Prescriptions UDJ, essais clinique exclus)



Graphie 122 : Proportion de préparations en flux tendu et anticipées pour les 6 DCI potentielles à la standardisation (données janvier – juin 2019)

Seules les DCI avec un pourcentage de préparations en flux tendu majoritaires sont intéressantes à la standardisation, soit, pemetrexed, eribuline et 5-FU.

H. INTEGRATION DES DOSES STANDARD DANS LE CIRCUIT HABITUEL DE NOTRE ETABLISSEMENT

L'activité de DS induit un changement d'organisation en introduisant en plus du processus principal des préparations magistrales, un processus annexe de préparations.

La création de procédures est indispensable afin d'assurer le bon fonctionnement de l'utilisation des DS et être en accord avec les BPP hospitalières. La création de ce document, qui a été introduit dans le référentiel de gestion documentaire en ligne de l'IPC, permet d'informer et de guider chaque acteur au niveau de la pharmacie et du principal service de soins concerné par ce changement de pratique, l'UDJ.

Lors du développement du projet, l'information des acteurs s'est faite au fur et à mesure de l'avancement du projet. Chaque acteur a pu faire part de ses remarques et proposer des solutions aux problèmes soulevés.

H. 1. Au niveau de la pharmacie

L'information a été diffusée auprès des différents personnels de la pharmacie lors de staffs et par la circulation de mails adressés à tout le personnel.

De nouveaux outils et une nouvelle organisation ont été mis en place dans l'URC par le pharmacien responsable de l'activité, pour intégrer à la production des préparations des chimiothérapies nominatives existantes, ce deuxième processus de fabrication.

Pharmaciens

Les molécules et les doses associées ont pu être déterminées à la suite de notre étude de faisabilité réalisée sur l'extraction des préparations réalisées en 2018 présentées précédemment.

L'achat du module « doses standards » du logiciel Chimio[®] de CE a été un préalable essentiel afin de disposer d'un outil informatique aidant à la gestion de cette nouvelle activité. Le logiciel possède des fonctionnalités supplémentaires et permet la programmation, la gestion et l'attribution des préparations standard.

Pour autant, la mise en place des DS avec DrugCam[®] n'a pu débuter qu'avec la mise en place du module « nouvelle fabrication » du logiciel Chimio[®]. En effet, le module « dose standard » développé par CE il y a plusieurs années ne fonctionne pas en mode dématérialisé. Après plusieurs mois de tests, le module « nouvelle fabrication » a été installé en production en novembre 2018 nous offrant une dématérialisation complète du process de préparation et du contrôle des préparations de chimiothérapies.

La mise en place dans l'URC d'emplacements de stockage pour les préparations de DS réalisées était un deuxième prérequis essentiel. Pour cela une armoire à température ambiante et un réfrigérateur spécifiques ont été ajoutés et identifiés clairement (DCI et dosage). La taille du lieu de stockage doit être en adéquation avec les quantités optimales de chaque DS déterminées par le pharmacien.

Le pharmacien doit dans un premier temps paramétrer les DS choisies dans le logiciel. Pour cela, il inscrit dans la fiche DCI de chaque molécule à standardiser les doses désirées ainsi que les limites supérieures et inférieures de l'intervalle validé au préalable par le prescripteur ainsi que le nombre optimal de préparations devant être en stock à la pharmacie.

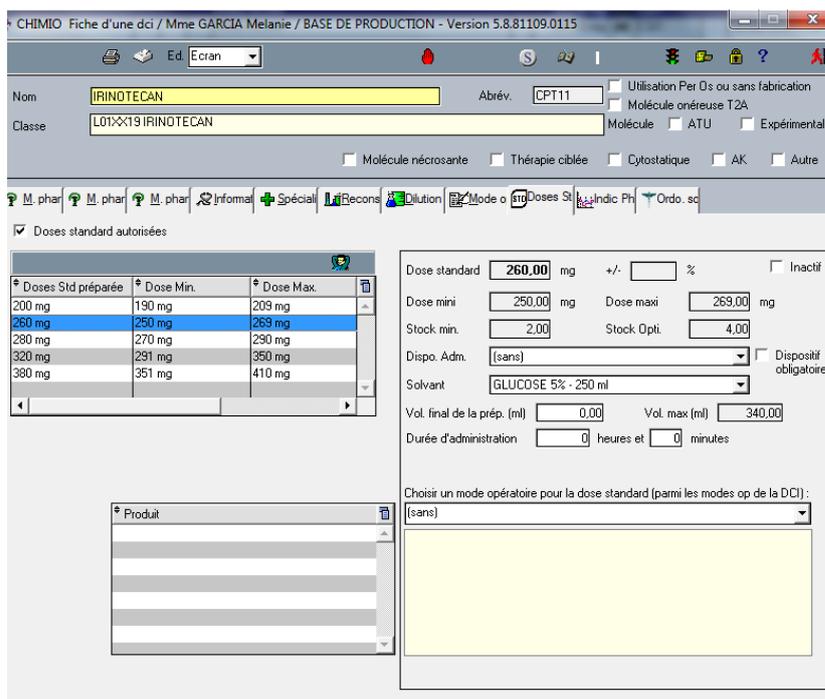


Figure 20 : Fiche DCI Chimio® de l'irinotecan – onglet « doses standards »

Par la suite, les stocks optimaux et minimaux des préparations pourront être complétés et ajustés au fur et à mesure des études de consommation et des résultats des évaluations mensuelles mises en place. Le module propose par défaut la quantité manquante entre le stock disponible et le stock optimal prédéterminé. Cette quantité peut cependant être modifiée par le pharmacien. De plus, il doit s'assurer de maintenir en permanence un stock suffisant de flacons afin de permettre la préparation des DS ainsi que celle des préparations nominatives. Lors de la validation pharmaceutique d'une prescription concernant une molécule dont la dose est comprise dans l'intervalle d'une DS préparée à l'avance, 2 possibilités se présentent au pharmacien :

- le prescripteur a accepté la proposition d'attribuer une DS : un logo  apparaît alors sur la ligne de prescription

PACLITAXEL		80,00 mg/m ²	1	149,60 mg	-4,28%	156,00	GLUCOSE 5% - 250 ml	J1,J8,J15
------------	---	-------------------------	---	-----------	--------	--------	---------------------	-----------

- le prescripteur n'a pas substitué sa prescription en DS : le pharmacien peut alors faire l'attribution d'une DS si lors des cures précédentes celle-ci était appliquée (notamment lors de réinclusion) ou si la dose est identique à la DS. Si la dose n'est pas équivalente à une DS, le pharmacien contacte le médecin afin d'obtenir son accord avant de substituer.

Enfin, le pharmacien est responsable de la libération des préparations de DS qu'il réalise via le logiciel DrugCam®.

PREPARATION STANDARD

PACLITAXEL Vol. med. (ml) 0.00 Dose prescrite : 120 mg Dose fab. : 120.00 mg

Véhicule : GLUCOSE 5% - 250 ml
 Vol (ml) 250.00 Max : 340.00 Numéro de lot: []

Conc. : 0.444 mg/ml
 Stabilité : 14 jours à temp. ambiante à l'abri de la lumière

Matériel associé Gestion des reliquats commentaire fab. Autre lot Ajouter un lot

Utilisé?	Produit	Dose ref.	Volume ref.	Numéro de lot	Dose utilisée	Vol. utilisé (ml)	Péremption
<input checked="" type="checkbox"/>	(N°500076) PACLITAXEL 300mg/50ml	162.00	27.00	8790106A01	120.00	20.00	12/09/2019 12:32
Produit		Dosage	Volume	Numéro de lot	Dose utilisée	Vol. utilisé (ml)	Conservation

Fabriqué le : 26/07/2019 à : 15:19 Dose prélevée (mg) 120.00 Marque (mg) 0.00 Volume final (ml) 270

Par : []
 assisté par : []
 Contrôle par gravimétrie Contrôle vidéo

Annuler Valider

Figure 22: Exemple de fiche fabrication de DS de paclitaxel

L'étiquetage des préparations de DS est différent de celui des préparations classiques : elles ne présentent pas les informations patient (nom, prénom, IPP) ni du service de soins. L'étiquette présente toujours les informations suivantes : nom de la molécule, dose, solvant, volume final, date et heure de fabrication et de péremption, numéro d'ordonnancier, et conditions de stockage (protection de la lumière et température).



Figure 23 : Etiquette d'une préparation standard de paclitaxel 120mg

Une fois une série de préparations standard réalisée et libérée par le pharmacien, elle est stockée dans les zones dédiées à cet effet en fonction des modalités de conservation particulières à chaque molécule et conservée jusqu'à attribution.

L'attribution d'une préparation standard à une prescription est réalisée par le PPH selon des règles de priorisations :

- UDJ prioritaire par rapport aux services d'HC

- Prescription du jour-même prioritaire sur les prescriptions anticipées
- Activité importante nécessitant de fluidifier la production (nombre important de prescriptions d'entrants en hospitalisation ou prescriptions tardives par exemple)
- Surveillance étroite des péremptions et attribution si péremption proche quel que soit le service (UDJ ou pas) et la nature de la prescription (anticipée ou pas).

En double cliquant sur la ligne de préparation, dans le but de valider la fiche de préparation, le message suivant apparaît si une préparation est disponible pour l'attribution au patient.

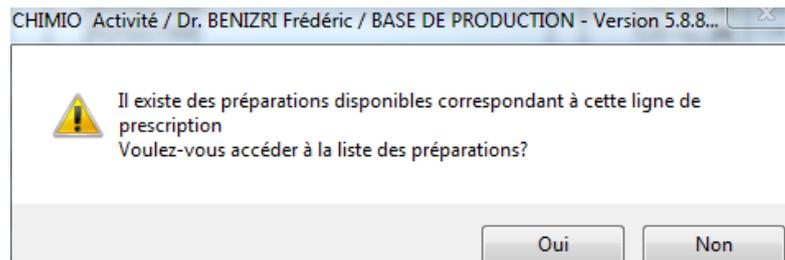


Figure 24 : Copie d'écran : proposition aux PPH d'attribution d'une DS par Chimio®

La liste des préparations disponibles apparaît alors comme présenté dans la figure suivante et permet de visualiser le nombre de préparations disponibles et leur péremption.

N° d'ordo.	DCI	dispositif/solvant	Dose	Fabriqué le	Péremption	Etat
463666	GEMCITABINE	SODIUM CHLORURE 0.9% - 250 ml	1 700,00	01/03/2019 14:26	31/03/2019 14:26	Préparée - non contrôlé
463667	GEMCITABINE	SODIUM CHLORURE 0.9% - 250 ml	1 700,00	01/03/2019 14:26	31/03/2019 14:26	Préparée - non contrôlé
463668	GEMCITABINE	SODIUM CHLORURE 0.9% - 250 ml	1 700,00	01/03/2019 14:26	31/03/2019 14:26	Préparée - non contrôlé

Figure 25 : Copie d'écran de la liste de préparations standards disponibles et compatibles pouvant être attribuées avec une prescription de Gemcitabine 1700mg.

Le PPH doit attribuer prioritairement des poches périmant en premier (ces préparations apparaissent en haut de liste des préparations disponibles). Il va chercher cette préparation physiquement dans le bac des DS, et doit lire avec la douchette le code barre du numéro

d'ordonnancier présent sur l'étiquette de préparation afin que seule cette préparation reste affichée à l'écran. L'utilisation systématique de la douchette permet de sécuriser l'adéquation entre la préparation physique et celle informatique.

Lors de l'attribution, le PPH se doit de vérifier les dosages demandés (dose/volume) et les caractéristiques de la solution (limpidité) et leur intégrité. A la validation, les étiquettes s'impriment au nom du patient auquel la préparation a été attribuée. La prescription passe directement de l'état « demandé » à l'état « préparé » sans passer par l'état « en cours de préparation ». Le PPH colle alors l'étiquette nominative en recouvrant celle de la DS et en laissant apparaître uniquement les informations affichées en dessous du numéro d'ordonnancier. Les 2 numéros d'ordonnancier sont donc lisibles comme présenté ci-dessous.



Figure 26 : Superposition d'une étiquette nominative à une étiquette de DS lors de l'attribution.

Pour les seringues, selon leur volume, l'étiquetage se fait sous forme de drapeau. Le ré étiquetage se fera alors de la même manière que présenté ci-dessus.

Le PPH transmet alors la préparation au PPH du produit fini en charge de la validation de la check-list dématérialisée de libération avant dispensation. Un point de contrôle spécifique concernant le contrôle de l'étiquette apparait sur la check-list lorsqu'il s'agit d'une dose standard : « contrôle de l'étiquetage dose standard ».

H. 2. Au niveau des services

Une réunion afin de présenter le projet a été organisée avec l'équipe soignante de l'UDJ en octobre 2018. Lors de cette réunion, les points suivants ont été abordés :

- Rappel des problèmes existants : saturation de l'activité clinique et pharmaceutique entraînant une augmentation du délai de mise à disposition des préparations de chimiothérapie et du temps d'attente pour les patients.

- Objectifs du projet : améliorer les délais de mise à disposition des traitements afin de diminuer l'attente des patients.
- Présentation du concept de DS.
- Critères de choix des molécules.
- Proposition de schéma de standardisation pour les molécules éligibles sur la variance de 10% maximum.

Prescripteurs

Avant la mise en place des DS pour une nouvelle molécule ou de nouveaux dosages, le schéma de standardisation réalisé par le pharmacien est toujours envoyé au prescripteur référent pour validation.

Grâce au module « doses standard » du logiciel chimio[®], les médecins peuvent prescrire directement en DS. En effet, si lors de la prescription la dose calculée est comprise dans l'intervalle d'une DS, le logiciel propose par défaut la DS avec le pourcentage de variation par rapport à la dose initialement prescrite. Le prescripteur n'a alors qu'à cliquer sur le bouton « appliquer » s'il décide d'autoriser la pharmacie à attribuer une DS préparée à l'avance. Il peut la refuser ; dans ce cas la dose préparée sera la dose prescrite.

IDE

L'activité des IDE n'est que très légèrement impactée par les DS. Lors de la réception des préparations de chimiothérapie les IDE doivent contrôler les étiquettes nominatives sur les préparations. L'unique modification apportée par les DS pouvant concerner les IDE est le changement d'étiquetage des préparations. Les préparations de DS présentent une étiquette non-nominative avec un numéro d'ordonnancier sur laquelle est collée l'étiquette nominative éditée lors de l'attribution au patient comportant le même numéro d'ordonnancier. Cette « double » étiquette n'est pas présente sur les poches extemporanées.

L'équipe de pharmacie a réalisé une information aux IDE pour les prévenir de ce changement d'étiquetage par l'intermédiaire de la cadre et de l'IDEP.

Les changements engendrés par la production de DS pour les services de soins sont minimes. Cela est un des avantages de cette méthode car il permet une meilleure approbation par les services et donc une mise en place facilitée.

Partie IV : Premiers résultats et points d'évaluation

A. PREMIERS RESULTATS – BILAN SIX MOIS APRES LA MISE EN PLACE DES DOSES STANDARD

A. 1. DS préparées

Nous avons dans un premier temps décidé de mettre en place les préparations anticipées de DS le 28 janvier 2019 pour quatre molécules : le nivolumab 240 mg, le paclitaxel, le rituximab Sc 1400 mg et le trastuzumab Sc 600 mg. Concernant le paclitaxel, nous avons mis en place la fabrication à l'avance des 4 doses réunissant tous les critères de choix : 102 mg, 120 mg, 138 mg et 156 mg. Dès le 04 février 2019 les DS ont été mises en place pour 3 nouvelles molécules : la gemcitabine (1500 mg, 1700 mg et 2000 mg), l'oxaliplatine (100 mg, 115 mg, 130 mg, 145 mg et 165 mg) et le rituximab (600 mg et 700 mg), puis le 11 février pour le trastuzumab (294 mg, 357 mg, 420 mg et 483 mg).

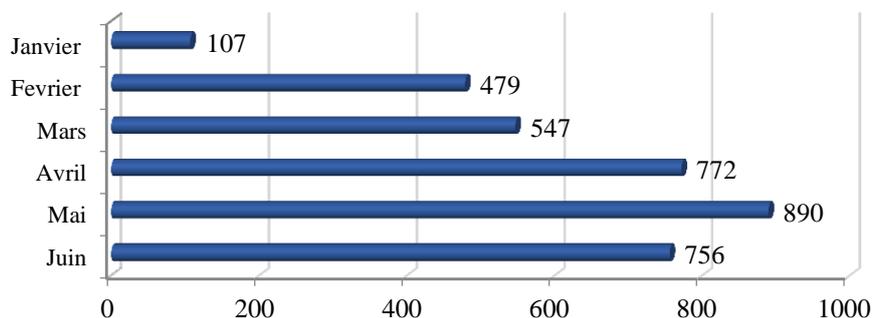
Le 01 avril 2019 de nouvelles préparations anticipées de DS ont été mises en place : le cyclophosphamide (900 mg, 1000 mg et 1140 mg), l'irinotécan (280 mg, 320 mg et 380 mg), la vincristine 2 mg, le nivolumab 480 mg et l'épirubicine (134 mg, 152 mg et 170 mg). Les doses de cyclophosphamide à 800 mg, 1280 mg et 1420 mg, réalisables selon nos critères, ne sont pour le moment pas réalisées à l'avance. Il en est de même pour le dosage de vincristine à 1mg et l'irinotécan 260 mg. Les doses de rituximab 800 mg et de nivolumab 480 mg ont été ajoutées en préparation à l'avance le 01 avril bien qu'on ait vu précédemment que le nombre de préparations par semaine était inférieur à 5.

Au 30 juin 2019, 12 types de préparations (10 DCI) sont préparés à l'avance pour un total de 33 dosages.

A. 2. Nombre de DS préparées – proportion de dispensations en DS

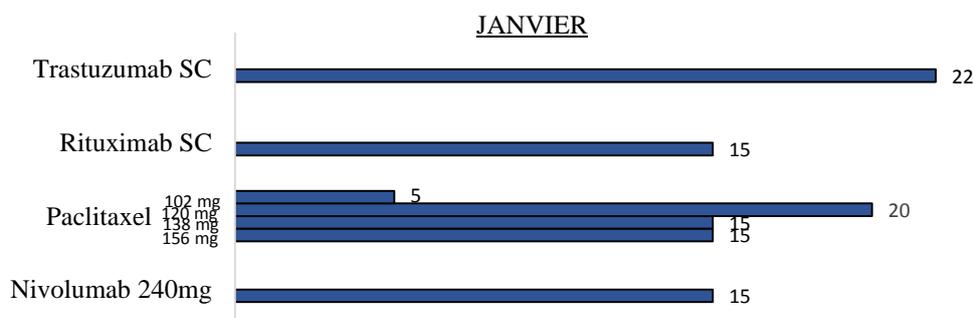
Le nombre de préparations de DS augmente depuis leur mise en place. D'une part car le nombre d'anticancéreux et de dosages préparés à l'avance augmente, d'autre part car les

stocks optimaux sont affinés au vu des résultats des extractions réalisées chaque mois. Le nombre de préparations en DS réalisé chaque mois est présenté sur le graphique suivant.

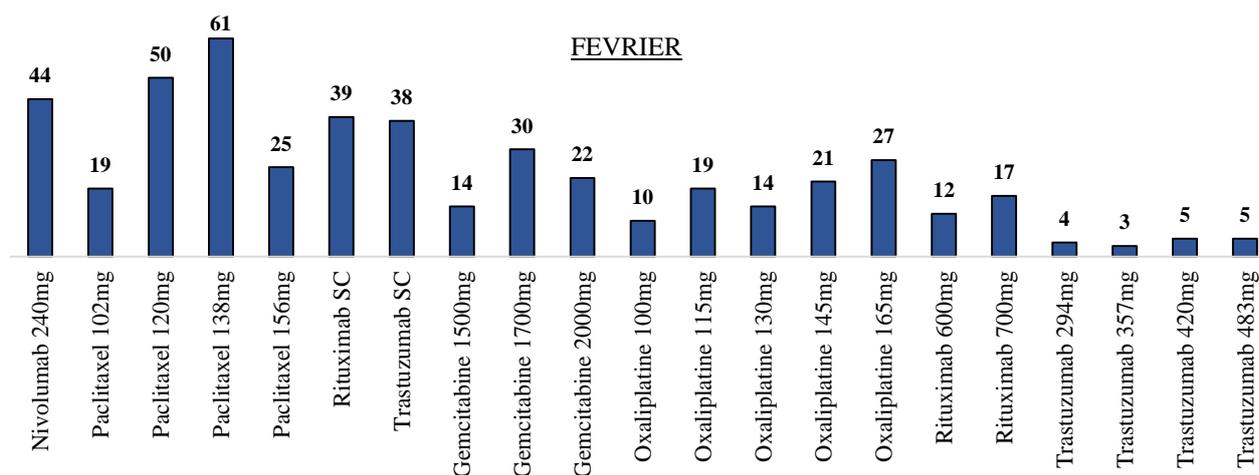


Graph 123 : Nombre de préparations en DS réalisées à l'IPC par mois

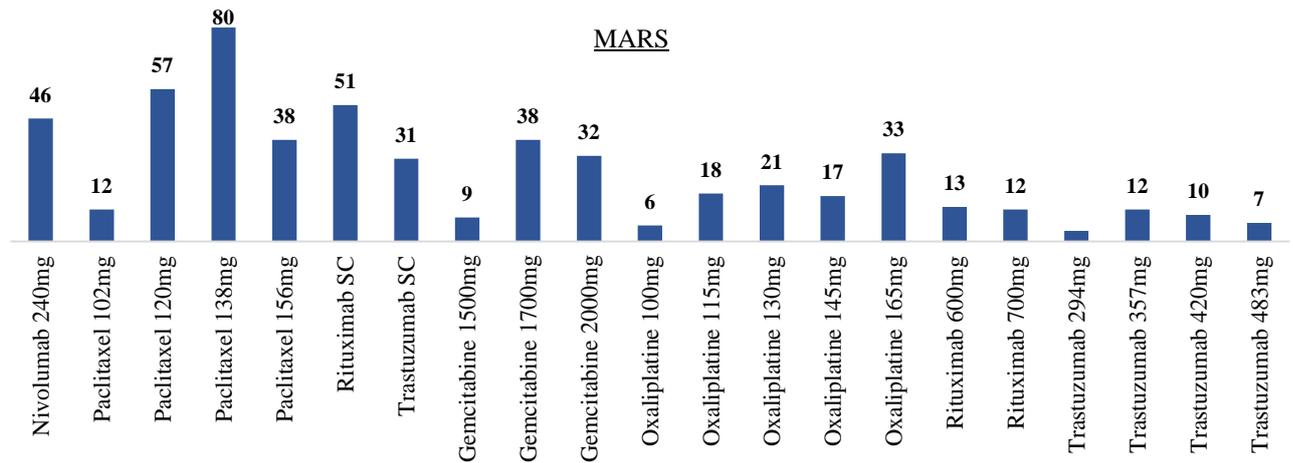
Dans les graphes suivants sont présentés par DCI et par dosage le nombre de DS préparées sur la période étudiée.



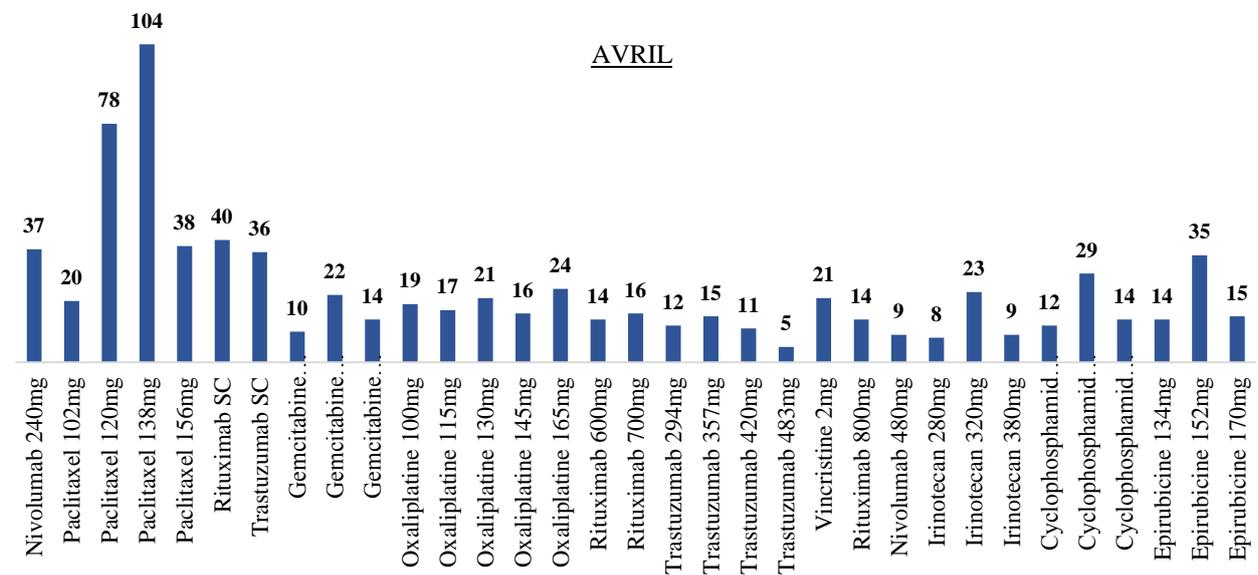
Graph 124 : Nombre de DS préparées en janvier 2019 par DCI et par dosages



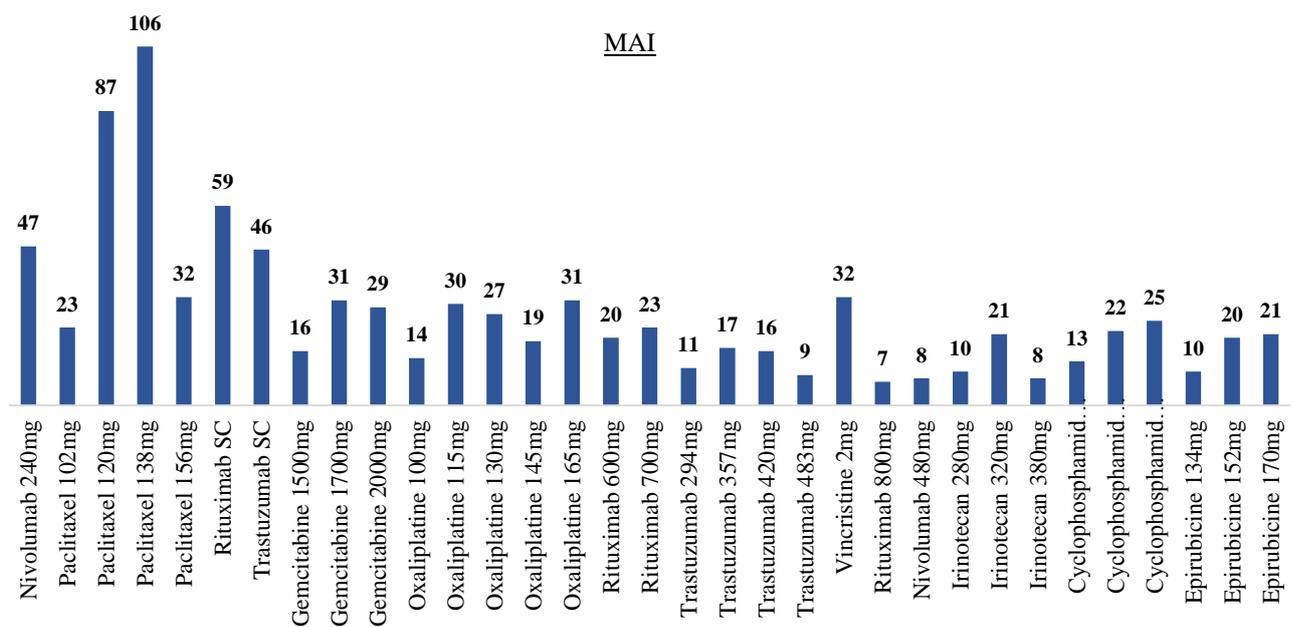
Graph 125 : Nombre de DS préparées en février 2019 par DCI et par dosages



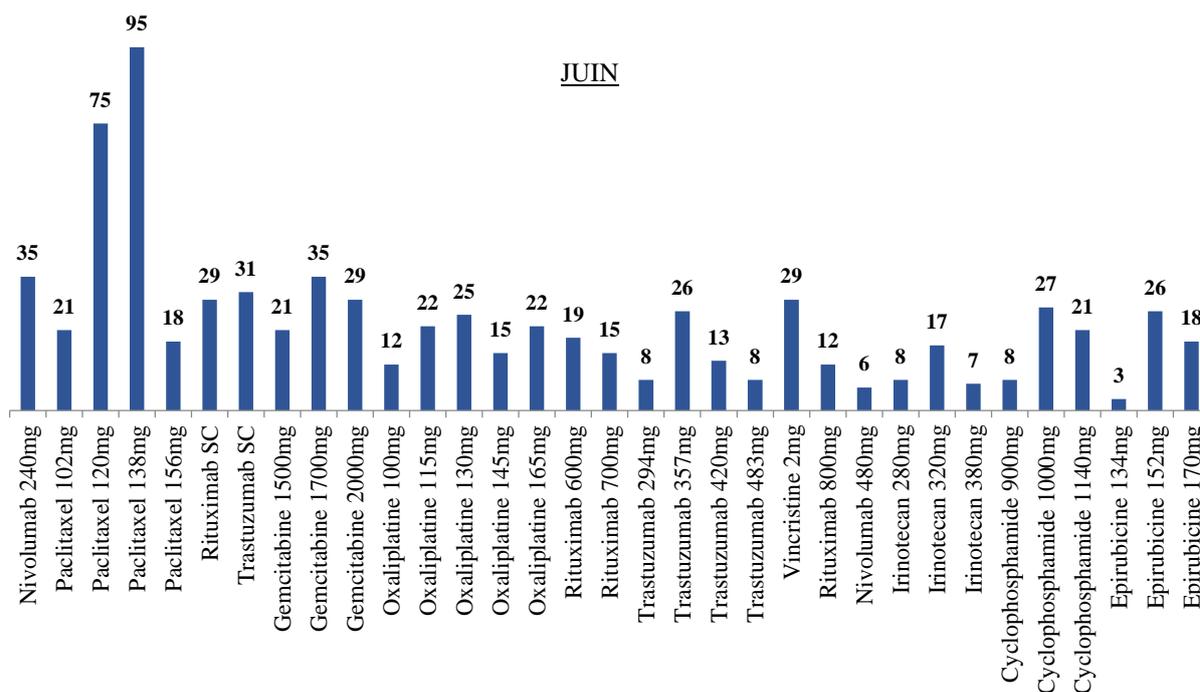
Grappe 126 : Nombre de DS préparées en mars 2019 par DCI et par dosages



Grappe 127 : Nombre de DS préparées en avril 2019 par DCI et par dosages



Grappe 128 : Nombre de DS préparées en mai 2019 par DCI et par dosages



Graphie 129 : Nombre de DS préparées en juin 2019 par DCI et par dosages

Nous observons un nombre hétérogène de fabrications des différentes doses et DCI selon les mois ; l'élaboration d'un planning de fabrication et de contrôle semble donc nécessaire. Cette hétérogénéité peut s'expliquer par des attributions et des préparations aléatoires selon le préparateur et le pharmacien en poste.

Le nombre de préparations totales (standards et nominatives) réalisées et dispensées au cours de ces six mois (essais exclus) est de 30 488 dont 20 771 pour l'UDJ. La répartition en fonction des mois et le pourcentage correspondant de préparations dispensées en DS sont présentés dans le tableau suivant.

MOIS	Total	DS	%
Janvier	3639	62	1,7%
Février	3125	397	12,7%
Mars	3313	474	14,3%
Avril	3668	696	19,0%
Mai	3633	796	21,9%
Juin	3393	690	20,3%
TOTAL	20 771	3115	15%

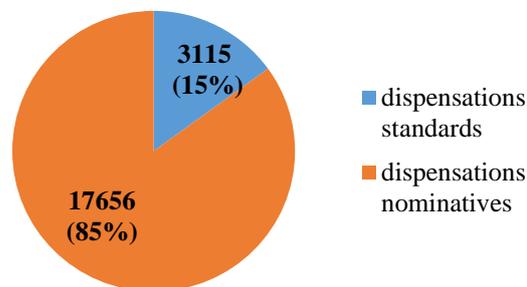


Tableau 97 : Répartition du nombre de préparations nominative et standards dispensées par mois pour l'UDJ

Depuis la mise en place des DS, 15% des dispensations totales de l'UDJ (hors essais) ont été dispensées en DS en moyenne, et plus de 20% pour le mois de juin 2019.

En excluant le mois de janvier des calculs (car les premières DS ont été mise en place le 28 janvier) nous obtenons en moyenne 17,6 % des dispensations totales de l'UDJ (hors essais) en DS.

B. POINTS D'ÉVALUATION

Les points d'évaluation à mettre en place doivent s'intéresser aux conséquences entraînées par la mise en place des DS : l'impact humain (diminution du délai de mise à disposition pour le patient, fluidification de l'activité pour le personnel médical dans l'URC et à l'UDJ), l'impact pratique et l'impact économique.

B. 1. Délai de mise à disposition des préparations

B.1.1. Validation médicale / dispensation

Nous avons étudié le délai de mise à disposition des DS pour l'UDJ (prescriptions et préparations non anticipées, hors essai clinique, molécule à mise à disposition rapide Ho)

	Moyenne Délais Ok chimio/dispensation (h:min)
Janvier	0:20
Février	0:20
Mars	0:21
Avril	0:20
Mai	0:21
Juin	0:22
Total	0:21

Tableau 98 : Délai de mise à disposition des DS par mois

En moyenne, le délai de mise à disposition pour l'UDJ d'une DS préparée à l'avance, c'est-à-dire le temps entre le « ok chimio » médical et la dispensation de la préparation, est de 21 minutes (minimum : 2 minutes, maximum : 2h05). Ce délai comprend la validation par le pharmacien, l'attribution de la préparation standard avec apposition d'une étiquette nominative par le préparateur et le contrôle final.

A titre de comparaison, le délai moyen de mise à disposition pour l'UDJ d'une préparation nominative (prescriptions et préparations non anticipées, hors essai clinique, Ho) est de 56 minutes :

	Moyenne Délais Ok chimio/dispensation (h:min)
Janvier	0:53
Février	0:56

Mars	0:56
Avril	0:59
Mai	0:56
Juin	0:57
Total	0:56

Tableau 99 : Délai de mise à disposition des préparations nominatives par mois

Cela entraîne un gain de 35 minutes par patient si la première molécule du protocole est administrée avec une DS préparée à l'avance.

Au total, le délai de mise à disposition moyen pour l'UDJ (prescriptions et préparations non anticipées, hors essai clinique, Ho) est en moyenne de 45 minutes:

	Moyenne Délais Ok chimio/dispensation (h:min)
Janvier	0:52
Février	0:45
Mars	0:45
Avril	0:44
Mai	0:41
Juin	0:42
Total	0:45

Tableau 100 : Délai de mise à disposition moyen (DS et préparations nominatives) par mois

Le délai moyen de mise à disposition diminue donc avec la mise en place des DS : 52 minutes en janvier contre 42 minutes en juin.

B.1.2. Validation pharmaceutique / Dispensation

Les délais entre la validation pharmaceutique et la dispensation de la préparation standard ou nominative pour l'UDJ sont présentés dans le tableau suivant :

(Prescriptions et préparations non anticipées, hors essai clinique, Ho)

	Moyenne Délais Ok pharmacien/dispensation pour DS (h:min)	Moyenne Délais Ok pharmacien/dispensation pour préparation nominative (h:min)
Janvier	0:12	00:43
Février	0:12	00:46
Mars	0:12	00:47
Avril	0:12	00:48
Mai	0:09	00:44
Juin	0:12	00:42
Total	0:11	00:45

Tableau 101 : Délai moyen entre la validation pharmaceutique et la dispensation (DS et préparations nominatives) par mois

Le délai entre le moment où la prescription est validée par le pharmacien et la dispensation est de 11 minutes dans le cas d'une DS préparée à l'avance et 45 minutes dans le cas d'une préparation nominative.

Le temps nécessaire moyen dans l'URC pour mettre à disposition une DS est donc de 11 minutes.

Le temps moyen de validation pharmaceutique est de 10 et 11 minutes respectivement pour une préparation standard ou nominative. Une diminution de ce temps de validation pharmaceutique serait bénéfique pour les délais de mise à disposition des préparations.

B.1.3. Validation / Administration

Les délais de mise à disposition des préparations par la pharmacie sont inférieurs lors de la dispensation d'une DS. Il est alors intéressant de regarder si le délai d'attente global du patient (entre le ok chimio médical et l'administration) est raccourci proportionnellement.

	Moyenne Délais Ok chimio/ administration pour DS (h:min)	Moyenne Délais Ok chimio/ administration pour préparation nominative (h:min)
Janvier	1:34	1:57
Février	1:28	1:53
Mars	1:39	2:04
Avril	1:43	2:05
Mai	1:36	2:02
Juin	1:48	2:07
Total	1:39	2:01

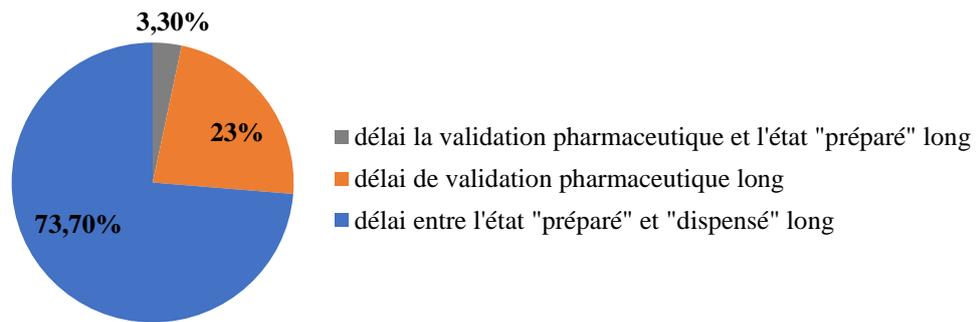
Tableau 102 : Délai moyen entre la validation médicale et l'administration (DS et préparations nominatives) par mois

Un gain de 22 minutes par patient est observé si la première molécule de son protocole est administrée en DS.

Les préparations sont mises à disposition de l'UDJ par la pharmacie 35 minutes avant lorsqu'une DS est utilisée, cependant seulement 22 minutes sont gagnées par le patient. Un travail sur l'organisation de l'UDJ est donc à réaliser.

B.1.4. Causes des délais de mise à disposition long

Nous avons étudié les causes des délais anormalement longs pour les 61 préparations en DS pour lesquelles le délai entre le ok chimio médical et la dispensation était supérieur à une heure. Pour 43 d'entre elles, un temps de validation pharmaceutique était supérieur à la moyenne de 10 minutes.



Grappe 130 : Proportion des causes de délai de mise à disposition long

Pour 45 de ces prescriptions (73,7%) c'est le délai entre l'état « préparé » et l'état « dispensé » qui est anormalement long.

Majoritairement (38%), la DCI pour laquelle les temps de mise à disposition sont élevés est le Rituxumab Sc dans le protocole R-CHOP Sc (23 des 61 préparations pour lesquelles le délai entre le « ok chimio » médical et la dispensation était supérieur à 1h). Ceci peut être expliqué par le fait que la durée d'administration du rituxumab Sc est très courte (5 minutes) ; par conséquent, les préparateurs attendent que les autres molécules du protocole soient préparées afin de tout envoyer en même temps à l'UDJ. En effet, la cause de mise à disposition longue est le délai long entre l'état « préparé » et l'état « dispensé » dans 100% des cas.

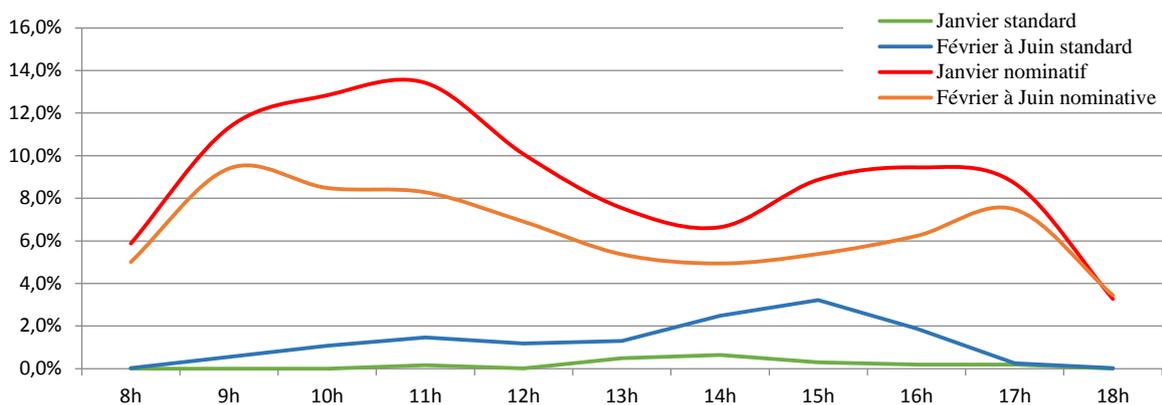
B. 2. Fluidité de l'activité

Un des objectifs recherché par la mise en place des DS est la fluidification de l'activité dans l'URC afin de diminuer les pics d'activité pouvant être source d'erreur. Il s'agit de répartir l'activité de préparation de manière plus homogène tout au long de la journée.

Les premières DS ayant été mise en place le 28 janvier, nous avons cherché à comparer l'activité du mois de janvier avec celle des mois suivants.

Le graphique suivant présente :

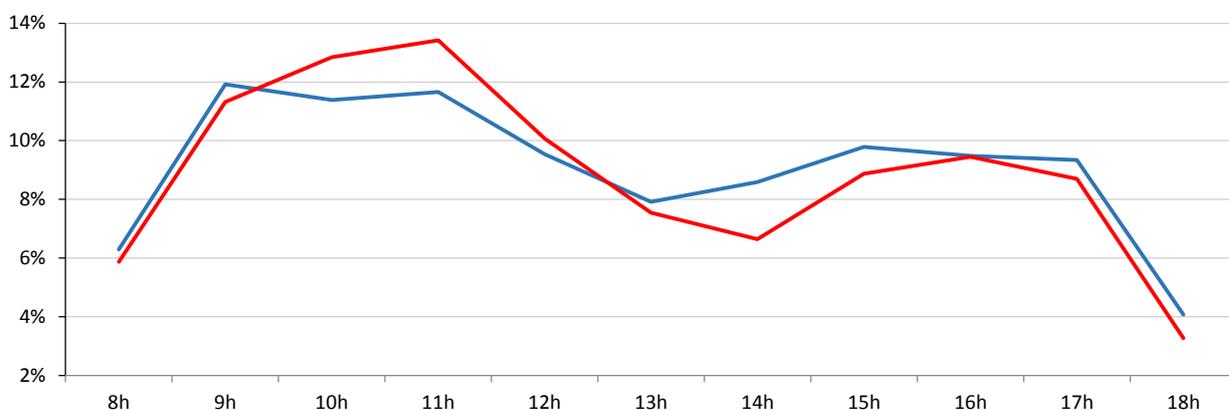
- le pourcentage de préparations nominatives préparées en fonction de l'heure, au mois de janvier (en rouge) et de février à juin (en orange).
- le pourcentage de préparations standards préparées en fonction de l'heure, au mois de janvier (en vert) et de février à juin (en bleu).



Graph 131 : Pourcentage de préparations nominatives et de préparations standards préparées par heure en fonction des mois

Nous observons qu’au mois de janvier, concernant les préparations nominatives (courbe rouge), la journée est une alternance de pics d’activité et de périodes de creux. Les mois suivants (courbe orange) l’activité concernant les préparations nominatives est plus lisse.

En additionnant les courbes des préparations nominatives avec celles des préparations standards, nous obtenons le pourcentage des préparations totales au cours de la journée présenté dans le graphique suivant. En rouge : avant la mise en place des DS (mois de janvier) ; en bleu : après la mise en place des DS (moyenne des mois février à juin).



Graph 132 : Pourcentage des préparations totales (nominatives + standards) préparées en fonction de l’heure, avant la mise en place des DS (janvier – rouge) et après la mise en place des DS (février à juin – bleu)

Depuis la mise en place des DS, nous observons un lissage de la courbe représentant l’activité dans l’URC, signifiant une uniformisation de l’activité sur la journée. La mise en place des DS a donc permis une diminution des pics d’activités, pouvant être sources d’erreur et responsables de stress pour les équipes à la pharmacie. Elle contribue à optimiser la productivité et à améliorer l’organisation de l’unité de préparation.

B. 3. Nombre de préparations en DS jetées

Chaque mois, une extraction est réalisée permettant de mettre en évidence le nombre de préparations standard jetées.

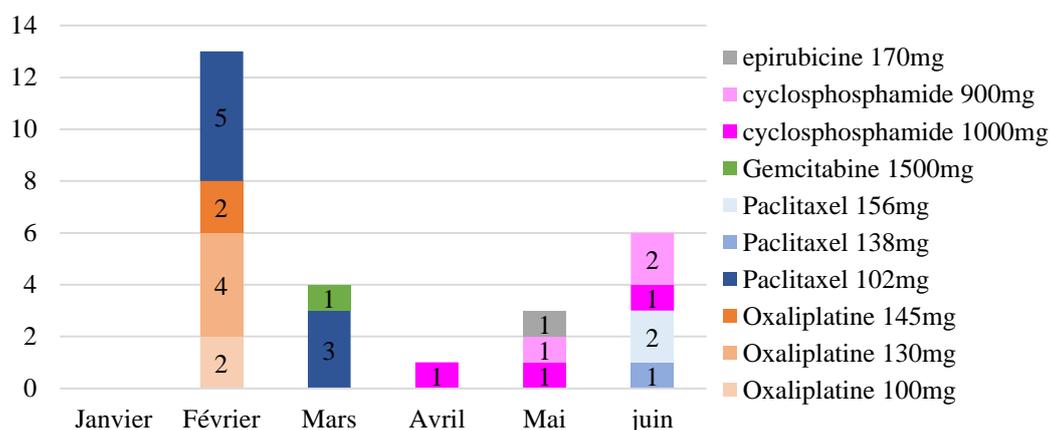
Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin
Fabriquée	107	479	547	772	890	756
Jetée	0	13 (2,71%)	4 (0,73%)	1 (0,13%)	3 (0,34%)	6 (0,79%)

Tableau 103 : Nombre de DS préparées et jetées par mois

Le nombre de poches préparées à l'avance et jetées est inférieur à 1% chaque mois à l'exception du mois de février (2,71%). S'agissant du premier mois après la mise en place des DS, les équipes n'étaient pas toujours bien rôdées à ce nouveau concept.

La répartition des poches jetées est présentée dans le graphique suivant :



Graphique 133 : Répartition des DS jetées par DCI et dosages en fonction des mois

Au total, depuis sa mise en place des DS préparées à l'avance, 6 préparations de cyclophosphamide se sont périmées. La stabilité du cyclophosphamide étant seulement de 7 jours, nous avons vu précédemment que seule 3 des 6 DS réalisables avaient été mises en place afin de limiter les pertes.

Suite aux 5 poches de Paclitaxel 102 mg jetées en février et la poche de gemcitabine 1500 mg jetée en mars, les stocks optimaux ont été ajustés de 6 à 5 pour le paclitaxel 102 mg et de 5 à 4 pour la gemcitabine 1500 mg.

B. 4. Répartition des Doses Standard

B.4.1. Nombre de préparation en DS attribuées

	<u>JANV.</u>	<u>FEV.</u>	<u>MARS</u>	<u>AVRIL</u>	<u>MAI</u>	<u>JUIN</u>	<u>TOTAL</u>
Nbr total de prep.	5319	4823	5287	5530	5787	5296	32 042
+ UDJ	3765	3278	3495	3839	3841	3576	21 794
+ non essais	3639	3125	3313	3668	3633	3393	20 771
+ DS existe	254	897	1091	1417	1516	1288	6463
Préparation en DS	62	397	474	696	796	690	3115 48,2%
	24,4%	44,3%	43,4%	49,1%	52,5%	53,6%	

Tableau 104 : Nombre de préparations réalisées en DS attribuées par mois à l'UDJ

Plus de 48% des préparations (hors essai) réalisées en UDJ pour lesquelles une DS existe sont dispensées avec une DS préparée à l'avance. Ce taux est très faible puisque lorsqu'une prescription avec une DS existe, une DS est attribuée seulement dans 1 cas sur 2. Ce chiffre s'explique par la volonté de ne pas utiliser les DS pour les prescriptions anticipées pour lesquelles la préparation est directement préparée nominativement à l'avance. Dans notre organisation, l'attribution d'une DS pour une préparation anticipée ajoute une étape sensible de réétiquetage alors qu'elle n'apporte aucun gain de temps à la dispensation.

B.4.2. Nombre de DS dispensées sur les prescriptions en « flux tendu »

Les préparations non anticipées, en « flux tendu », correspondent aux préparations réalisées le jour de l'administration prévu au patient. Les préparations de DS ont pour but principal de diminuer le temps d'attente du patient ; elles devraient donc être utilisées dans 100% des cas lors de prescriptions à flux tendu.

	<u>JANV.</u>	<u>FEV.</u>	<u>MARS</u>	<u>AVRIL</u>	<u>MAI</u>	<u>JUIN</u>	<u>TOTAL</u>
Nbr total de prep. + UDJ + non essais	3639	3125	3313	3668	3633	3393	20 771
+ DS existe	254	897	1091	1417	1516	1288	6463
+ prep non anticipée	158	550	635	859	929	783	3914
+ préparation en DS	59	375	434	669	767	673	2977 76%
	37,3%	68,2%	68,3%	77,9%	82,6%	86%	

Tableau 105 : Nombre de préparation en DS dispensées par mois à l'UDJ – non anticipées

76% des préparations à flux tendu existant en DS préparées à l'avance ont été dispensées en DS ces 6 derniers mois. Il y a donc 24% de ces prescriptions qui auraient pu être dispensées plus rapidement en utilisant une DS préparée à l'avance.

Cependant, ce chiffre est en augmentation continue (68% en février contre 86% en juin). Ceci peut être expliqué par le fait que les équipes de la pharmacie se familiarisent avec le concept. D'autre part, la priorité étant donnée à la dispensation en DS de la première molécule administrée du protocole (Ho), il y a certainement une sous-utilisation des DS pour les chimiothérapies suivantes alors qu'elles devraient être également utilisées.

B.4.3. Nombre de DS dispensées sur les prescriptions en « flux tendu » et à « mise à disposition rapide »

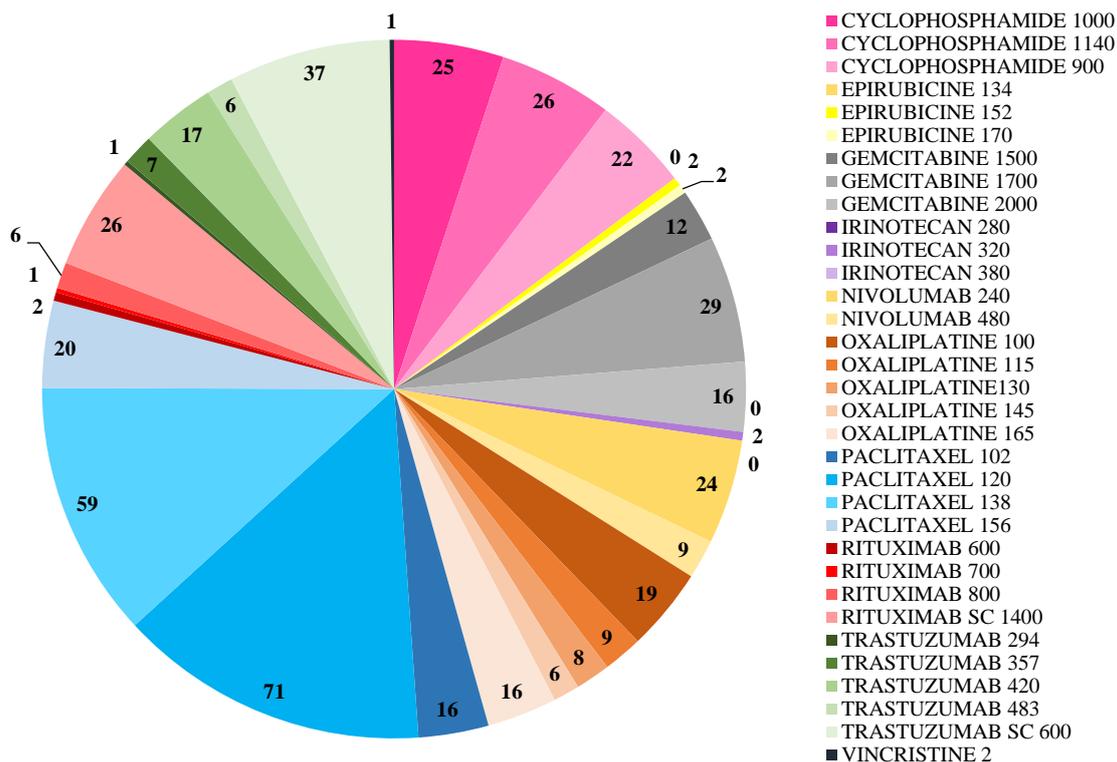
Les préparations à « mise à disposition rapide » (=Ho) sont les premières molécules d'un protocole de chimiothérapie à être administrées à un patient.

	<u>JANV.</u>	<u>FEV.</u>	<u>MARS</u>	<u>AVRIL</u>	<u>MAI</u>	<u>JUIN</u>	<u>TOTAL</u>
Nbr total de prep + UDJ + non essais + DS existe + flux tendu	158	550	635	859	929	783	3914
+ Ho	82	418	489	646	721	592	2948
+ préparation en DS	53	349	395	542	622	538	2499
		83,5%				90,9%	84,8%

Tableau 106 : Nombre de préparation en DS dispensées par mois à l'UDJ - non anticipées - Ho « Seules » 85% des prescriptions de l'UDJ, qui existent en DS, non anticipées, Ho, sont dispensées en DS. Nous observons une augmentation de ce pourcentage (91% en juin contre 83% en février).

Ce pourcentage doit être contrôlé, chaque mois, afin de s'assurer qu'il se rapproche, à terme, des 100%.

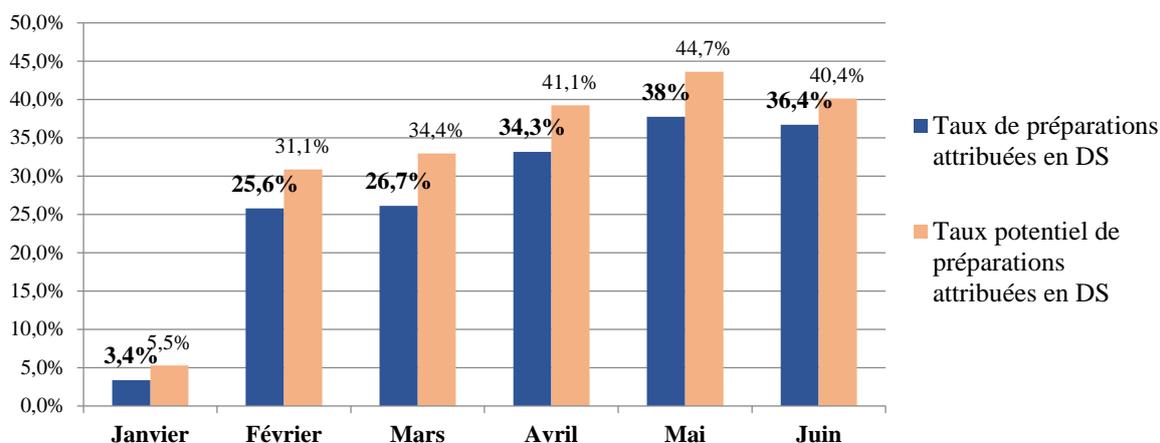
Sur les 15% restants nous avons étudié quelles molécules et quels dosages étaient dispensés en nominatif (c'est-à-dire non dispensé en DS alors que celles-ci existent)



Graph 134 : Répartition(en nombre) des préparations flux tendu et Ho dispensées en nominatif à l'UDJ alors qu'une DS existe

Proportion de préparations dispensées et non dispensées en DS

Nous avons étudié le taux de préparations attribuées en DS à l'UDJ pour les préparations totales (qu'une DS existe ou non) non anticipées (à flux tendu) de molécules à mise à disposition rapide (Ho). Le graphique suivant présente le taux réel de préparations attribuées en DS et le taux potentiel qui aurait pu être atteint.



Graph 135 : Taux de préparations flux tendu et Ho dispensées en DS à l'UDJ par mois et taux potentiel.

Nous observons une réduction de l'écart entre le taux réel et le taux potentiel au cours des mois depuis la mise en place des DS.

B.4.4. Analyse des dispensations de DS hors UDJ et hors flux tendu

Nombre de DS dispensées en service d'hospitalisation

La répartition du nombre de DS total dispensées en fonction de l'UDJ ou des services est présentée dans le graphique suivant



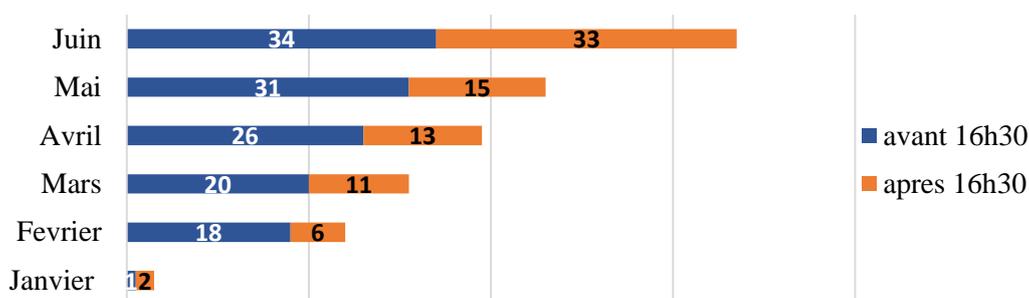
Graphie 136 : Proportion de DS dispensées en fonction de l'UDJ ou d'un service d'hospitalisation

	<u>JANV.</u>	<u>FEV.</u>	<u>MARS</u>	<u>AVRIL</u>	<u>MAI</u>	<u>JUIN</u>	<u>TOTAL</u>
Nbr total de préparation	5319	4823	5287	5530	5787	5296	32 042
+ DS existe	260	1016	1213	1602	1756	1491	7338
+ services d'hospit et non essais	6	119	122	185	240	203	875
+ préparation en DS dispensées	3	24	31	39	46	67	210 24%

Tableau 107 : Nombre de préparations en DS dispensées en service d'hospitalisation

Sur les 875 préparations destinées à des services d'hospitalisation existant en DS, une DS a été attribuée pour 210 d'entre elles (24%). Ces dispensations peuvent être expliquées, dans un premier temps, par le fait que lorsque les poches préparées à l'avance arrivent à expiration elles peuvent être utilisées pour être dispensées dans les services d'hospitalisation afin de diminuer les pertes et dans un second temps, par le fait que les préparateurs sont autorisés à utiliser les stocks de DS pour les services lorsque l'activité est trop dense ou que les effectifs sont minimums et que les stocks le permettent.

La pharmacie de l'IPC est ouverte chaque jour jusqu'à 18H30. Les prescripteurs doivent prescrire les chimiothérapies des patients hospitalisés avant 17h30. Cependant ceux-ci doivent, avant de recevoir leur chimiothérapie, réaliser une consultation avec le médecin et parfois réaliser des bilans supplémentaires ou de contrôle. Nous observons donc un pic de prescriptions « tardives » : en fin d'après-midi, à partir de 16h30. Nous avons analysé les heures de dispensation des DS en hospitalisation.

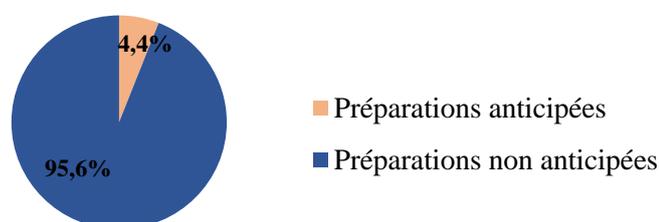


Graphique 137 : Répartition des attributions des DS dans les services d'hospitalisation en fonction de l'heure.

L'augmentation du nombre de DS attribuées dans les services de soins (24 en février versus 67 en juin) est en lien avec le nombre total de DS attribuées puisque la proportion de DS attribuées dans les services reste équivalente (autour de 6%). On remarque cependant que la proportion des DS attribuées après 16h30 dans les services de soins est croissante (25% en février contre 49% en juin). Dans plus de 30% des cas, depuis mars, les poches de préparations de DS dispensées dans les services sont dispensées après 16h30.

DS dispensées sur des préparations anticipées

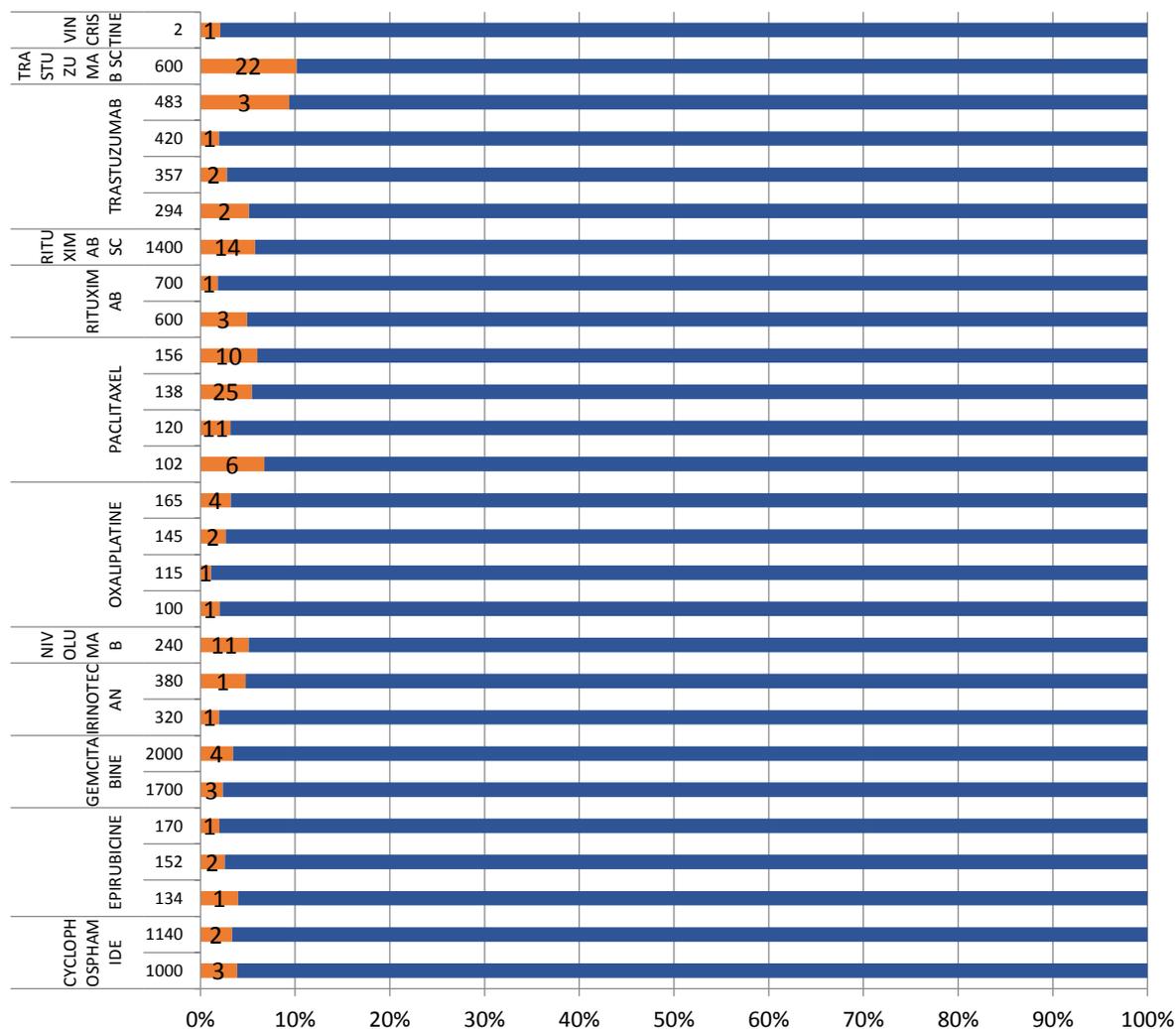
On remarque que sur le total de 3115 préparations dispensées en DS pour l'UDJ sur la période étudiée, 95,6% étaient des préparations à flux tendu. 4,4% ont donc été utilisées pour des préparations destinées à des prescriptions anticipées.



Graphique 138 : Proportion de préparations anticipées, et non anticipées, sur les préparations dispensées en DS à l'UDJ

Si nous analysons les 4,4% des DS dispensées pour l'UDJ pour des préparations anticipées nous obtenons la répartition présentée dans le graphique suivant.

- : Nombre et pourcentage de DS dispensées pour des préparations anticipées
- : Nombre et pourcentage de DS dispensées pour des préparations à flux tendu



Graphe 139 : Nombre (et %) de DS par DCI et dosage dispensées sur des prescriptions anticipées et non anticipées

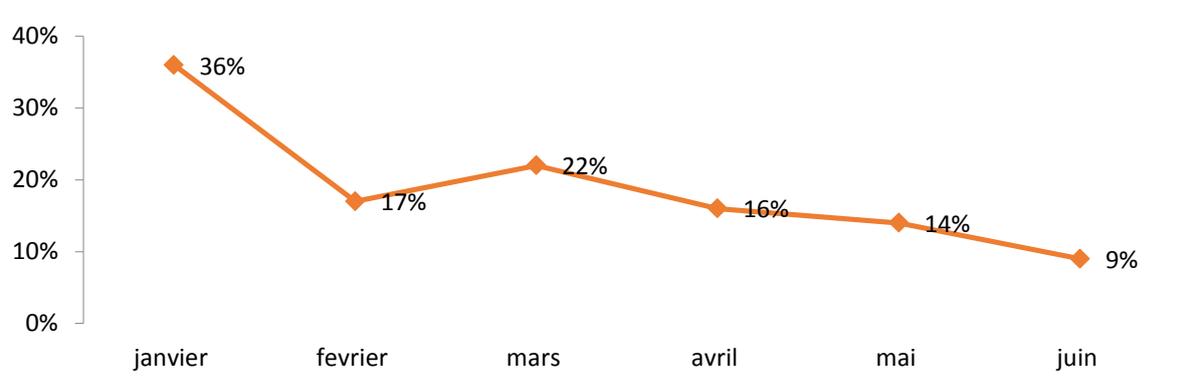
Nous observons que les 3 DS les plus attribués font partie de celles les plus préparées : 22 transtuzumab Sc 600 mg (soit 11% des DS de trastuzumab Sc dispensées à l'UDJ sont destinées à des préparations anticipées), 25 paclitaxel 138 mg (6%), et 11 nivolumab 240 mg (5%).

Les causes de ces attributions à des préparations anticipées doivent être étudiées afin d'éventuellement réévaluer les stocks optimaux de ces préparations.

Afin de diminuer les pertes, les DS arrivant à péremption peuvent aussi bien être utilisées pour des préparations anticipées du lendemain que pour d'autres services de soins

B. 5. Analyse des préparations à flux tendu, Ho, dont une DS existe mais non dispensées en DS pour l'UDJ

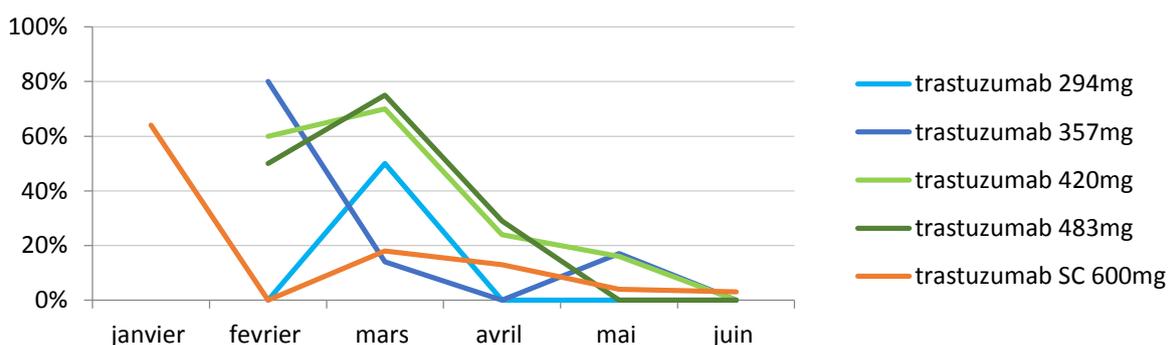
Les préparations destinées à l'UDJ, flux tendu et Ho pour lesquelles une DS existe et dispensées en préparations nominatives ont été étudiées. Le pourcentage total (toutes DCI et dosages confondus) est présenté dans le graphique suivant.



Graphique 140 : Pourcentage total de préparations réalisées en nominatif, par mois, pour lesquelles une DS existe (UDJ - flux tendu - Ho)

Une diminution constante est observée (22% en mars contre 9% en juin), l'objectif étant de s'approcher des 0%, soit, 100% de dispensation en DS, lorsqu'elles existent, pour les prescriptions à flux tendu Ho de l'UDJ.

Parmi les DCI possédant des pourcentages de dispensation en nominatif les plus élevés nous avons par exemple le trastuzumab IV (en février et mars)



Graphique 141 : Proportion de préparation nominative du trastuzumab (aux différents dosages) au cours des mois.

Nous pouvons cependant observer, depuis le mois de mars, une diminution constante du pourcentage de dispensation de trastuzumab (tous dosages confondus) en préparations nominatives.

Concernant le trastuzumab 294 mg, 420 mg et 483 mg du mois de mars, le nombre de préparations standards attribuées est proche du nombre de poches fabriquées ; ces données

signifient une probable rupture de stock des préparations de DS au moment de ces prescriptions.

Les 2 derniers mois de la période étudiée (mai et juin), aucune DCI n'a été dispensées en nominatif à un taux élevé.

B. 6. Taux de réattribution

Nous avons étudié le taux de réattribution des poches retournées à la pharmacie. En 2018 il était de 56%. En 2019, sur cinq mois étudiés (janvier - mai), il était de 75%. La réattribution est possible sous réserve d'une bonne conservation et d'une réattribution, à un autre patient ou au même patient ultérieurement, avant la date limite d'utilisation. La prescription en DS permet une augmentation des probabilités de réattribution d'une préparation non administrée à un patient et redescendue à la pharmacie, mis en évidence ici. Cela engendre un impact économique avec une diminution des pertes financières.

B. 7. Evaluation des taux de prescription en DS

Afin d'expliquer les pourcentages de dispensation de préparations en DS précédents, nous nous sommes interrogés sur le pourcentage de prescription en DS.

Le nombre total de prescription en DS et de non prescription en DS (tous services confondus), depuis leurs initiations, est présenté dans le tableau suivant. (Ont été exclus les DCI prescrites en doses fixes : le transtuzumab SC, le rituximab Sc, la vincristine et le nivolumab.)

DCI	Total prescrit en DS	Total non prescrit en DS	Total	% non prescrit en DS
CYCLOPHOSPHAMIDE	382	40	422	9,48%
EPIRUBICINE	616	27	643	4,20%
GEMCITABINE	490	12	502	2,39%
IRINOTECAN	166	23	189	12,17%
OXALIPLATINE	612	48	660	7,27%
PACLITAXEL	2500	35	2535	1,38%
RITUXIMAB	216	67	283	23,67%
TRASTUZUMAB	632	101	733	13,78%
Total	5614	353	5967	5,92%

Tableau 108 : Nombre de prescription en DS et de non prescription en DS par DCI

5,92% des prescriptions dont une DS existe n'est pas prescrite en DS par le médecin

Les causes peuvent être multiples :

- Non volonté d'appliquer une DS, justifiée par le médecin

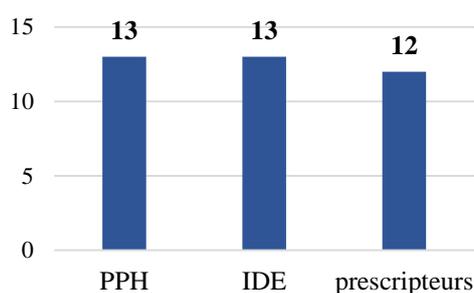
- Médecin non disponible à l'appel du pharmacien suite à une non prescription DS. En effet comme nous l'avons vu précédemment, le pharmacien, ne peut pas appliquer seul une DS sans l'accord du médecin.
- DS non sélectionnée par les médecins et absence d'action du pharmacien.

La DCI pour laquelle le pourcentage de non prescription en DS est la plus élevée est le rituximab. En effet, depuis son initiation le rituximab n'a pas été prescrit en DS 67 fois (23,67%) : 7 fois pour le dosage à 600 mg (intervalle de dose 575 – 649), 46 fois pour celui à 700 mg (intervalle de dose 650 – 749) et 14 fois pour celui à 800 mg (intervalle de dose 750 – 849). Ceci pourrait être expliqué par le fait que les hématologues sont moins sensibilisés aux DS que les oncologues, du fait d'un nombre de DCI existant en DS très inférieur.

C. EVALUATION DE L'ADHESION DES ACTEURS

Afin d'améliorer et d'évaluer l'adhésion des acteurs à ce nouveau concept mis en place dans notre établissement, nous avons réalisé des enquêtes de satisfaction destinées aux préparateurs [annexe 4], aux IDE et cadre IDE de l'UDJ [annexe 5] et aux prescripteurs de l'UDJ [annexe 6]. Ces questionnaires ont été remplis en juillet 2019, soit six mois après la mise en place des DS dans notre établissement.

Le nombre de questionnaires retourné est présenté dans le graphique suivant.



Graphe 142 : nombre de questionnaires de satisfaction retournés

C. 1. Préparateurs

Questions	Oui tout à fait	Oui assez	Non, pas vraiment	Non pas du tout	TOT	
1 Information suffisante ?	6	7	0	0	13	
2 Connaissance DCI ?	8	5	0	0	13	
3 Connaissance dosages ?	5	7	1	0	13	
4 Logiciel Chimio® ?	6	7	0	0	13	
5 Ré étiquetage maîtrisé ?	9	4	0	0	13	
6 Formation suffisante ?	2	6	5	0	13	
7 Stocks vérifiés ?	3	6	2	0	11	
8 DS pour UDJ ?	7	4	0	0	11	
9 DS pour hospit ?	0	1	7	3	11	
10 DS pour prescr anticipée ?	0	1	5	5	11	
11 Moyen pour sécuriser ?	3	4	4	0	11	
12 Activité plus fluide ?	3	9	0	0	12	
13 Satisfait ?	5	8	0	0	13	

Tableau 109 : Résultats du questionnaire de satisfaction aux PPH

Deux préparateurs, non formés à la validation des fiches de fabrication et préparation des plateaux, n'ont pas pu répondre aux questions 7 à 11. Un préparateur n'a pas répondu à la question 12 car les DS avaient déjà été mises en place lors de son arrivé à l'IPC.

100% des préparateurs ont répondu utiliser, lorsqu'elle existe, une DS pour l'UDJ et celles-ci ne sont majoritairement pas (81%) utilisées pour des prescriptions anticipées.

Les préparateurs lancent la fabrication de DS majoritairement lors des périodes de creux (réponse citée dans 73% des réponses). Dans 27% des réponses une période de la journée (matin / après-midi) est citée. Un préparateur ajoute lancer la fabrication de DS immédiatement si le stock est à 0 jusqu'au stock minimum.

Seulement 27% des préparateurs pensent à faire un état des stocks des DS le matin, 55% y pensent régulièrement, mais 18% n'y pensent pas vraiment. Un PPH demande, dans les remarques, la création d'une alerte lorsque les stocks mini sont atteints. Cela confirme l'importance de la mise en place d'un planning de fabrication de DS et de l'information des équipes plus soutenues (pour 38% d'entre eux, les formations à ce nouveau concept ne sont pas suffisantes).

Lorsqu'une DS préparée à l'avance existe pour une prescription d'un service d'hospitalisation 27% des préparateurs ne l'utilisent jamais, 64% ne l'utilisent pas vraiment et 9% l'utilisent. Dans les questions à réponses libres (plusieurs réponses pouvaient être données) 55% disent

utiliser les DS pour les services d'hospitalisations lorsque la date limite de péremption arrive à échéance, 55% lorsque l'activité est élevée, 27% pour les prescriptions tardives, et 9% jamais.

Selon les préparateurs, la DCI en DS qui périmé le plus est le cyclophosphamide (cité par 12 préparateurs sur 13) et le paclitaxel (4/13), ces molécules correspondent à 100% des molécules jetées au mois de juin.

L'absence de contrôle final (« check List ») au moment de la préparation a été citée par 4 préparateurs dans les remarques, correspondant aux 4 préparateurs (36%) ayant répondu « non, pas vraiment » à la question 11. En effet le contrôle de la purge d'air, du clamp de la tubulure, de la présence si nécessaire de l'étiquette de froid et de l'abri lumière, ne sont pas réalisés et sécuriseraient le circuit des DS. CE s'est engagé à rajouter cette fonction dans une prochaine version.

Un préparateur soulève l'absence d'impression d'une seconde étiquette pour le cyclophosphamide et la vincristine nécessaire pour l'abri lumière, ce qui entraîne une réimpression et un risque d'erreur supplémentaire. Là aussi, CE s'est engagé à rajouter cette fonction dans une prochaine version.

Un PPH cite dans les remarques un manque de place pour stocker les DS, cela pourrait être un frein à la mise en place de nouvelles molécules ou de nouveaux dosages.

Dans l'ensemble 100% des préparateurs estiment que l'activité est plus fluide depuis la mise en place des DS et en sont satisfaits. Il faut cependant harmoniser les pratiques et mettre en place un planning de préparation et un contrôle systématique des stocks par le préparateur ou l'interne de l'URC.

C. 2. IDE

<u>Questions</u>		Oui tout à fait	Oui assez	Non, pas vraiment	Non pas du tout	TOT	
1	Information suffisante ?	2	1	7	3	13	
2	Connaissance DCI ?	0	6	6	1	13	
3	Connaissance définition ?	4	3	4	1	12	
4	Etiquetage ?	10	1	1	0	12	
5	Délai de MAD amélioré ?	4	6	2	0	12	
6	Activité plus fluide ?	4	5	3	0	12	
7	Bénéfice patient ?	1	5	5	1	12	
8	Satisfait ?	2	7	3	0	12	

Tableau 110 : résultats du questionnaire de satisfaction aux IDE

Une IDE n'a répondu qu'au deux premiers items car n'a jamais entendu parler de DS à l'UDJ. 58% ne connaissent pas la définition des DS et pensent que par rapport à la dose prescrite en fonction de la SC une DS peut différer de plus de 10%. 54% ne connaissent pas les molécules qui existent en DS. 77% estiment ne pas avoir eu assez d'informations sur ce nouveau concept mis en place dans notre établissement. Dans les remarques libres, 3 IDE demandent plus d'informations sur ce concept et une liste des molécules et dosages pour lesquelles les DS existent. En effet, ils estiment que cela est nécessaire : pour pouvoir demander à la pharmacie la livraison rapide d'une DS pour un patient « pressé » lorsque celle-ci existe ou pour pouvoir informer le patient qui s'interroge sur une dose arrondie (refus d'un patient pour lequel le médecin oncologue a dû intervenir afin d'expliquer et de rassurer le patient)

Pour 88% le délai de mise à disposition des poches par la pharmacie est amélioré, pour 75% l'activité de l'UDJ est plus fluide mais seulement pour 50% un bénéfice en termes de délai d'attente est ressenti par le patient. 3 IDE mentionnent en remarque qu'il y a un gain de temps pour l'UDJ car les préparations arrivent dans le service avant que le patient ne soit placé en box ; l'activité de l'UDJ est donc plus fluide. Cependant le patient n'en voit pas toujours le bénéfice car les fauteuils ne sont pas toujours disponibles au moment de la réception de la poche.

Dans l'ensemble les IDE sont satisfaits dans 75% des cas.

C. 3. Prescripteurs

Questions	Oui tout à fait	Oui assez	Non, pas vraiment	Non pas du tout	TOT	
1 Information suffisante ?	5	2	4		11	46% 18% 36%
2 Connaissance DCI ?	1	5	5		11	9% 46% 46%
3 Connaissance dosages ?	1	5	4	1	11	9% 56% 36% 9%
4 Connaissance définition ?		2	4	5	11	18% 36% 46%
5 Logiciel chimio® ?	7	3	1		11	64% 27% 9%
6 DS acceptée ?	7	4			11	64% 36%
7 Bénéfice patient ?	3	6	1		10	30% 60% 10%
8 Satisfait ?	4	8			12	33% 67%

Tableau 111 : résultats du questionnaire de satisfaction aux prescripteurs

Un prescripteur n'a pas répondu aux questions de 1 à 7 : non concerné par les DS mais est cependant satisfait du concept.

Seulement 64% des prescripteurs disent avoir été assez informés sur le concept des DS mis en place dans notre établissement, 40% connaissent les DCI et les dosages pour lesquels les DS existent et 82% d'entre eux savent que les DS ne peuvent différer de plus de 10% de la dose prescrite en fonction de la SC.

100% acceptent le remplacement d'une prescription par une DS (71% toujours, 29% fréquemment). Dans les réponses libres, un médecin précise qu'il y a aucune cause pour ne pas substituer par une DS ; 3 médecins précisent que lors de réduction de posologie pour toxicité, l'adaptation des doses est plus difficile avec les DS : c'est le principal motif de refus.

Pour 90%, les patients ressentent un bénéfice en terme de délai d'attente, un médecin n'a pas répondu à cette question car n'a pas eu de retour de patient, un médecin pense que le gain de temps pour les patient n'est pas effectif dès lors qu'il y a une consultation avec prescription.

L'adhésion des acteurs est satisfaisante, tant du côté pharmaceutique que du côté de l'UDJ.

D. DIFFICULTEES RENCONTREES

L'initiation de la production de DS s'est effectuée de manière progressive. Globalement la mise en place de ce nouveau concept dans notre établissement s'est bien déroulée, elle a été cependant confrontée à certaines difficultés.

Difficultés liées à la prescription

Les prescripteurs ne pensent pas systématiquement à arrondir les doses en DS. De plus de nouveaux médecins sont arrivés en 2019 et ne sont pas informés de cette pratique. Le pharmacien est donc souvent contraint de contacter les prescripteurs afin de leur proposer une substitution de leur prescription en DS. Cependant les médecins ne sont pas toujours immédiatement disponibles au téléphone, ce qui peut conduire à quelques retards de validation. Avec l'accord du médecin, le pharmacien peut appliquer lui-même une DS.

Difficultés liées à l'étiquetage

Deux étiquettes se superposent sur une DS attribuée : étiquette nominative sur celle de la DS en laissant apparaître les 2 numéros d'ordonnancier. Après la mise en place des DS, un rappel

sur les modalités de ré étiquetage à du être réalisé suite à cette dérives observés, afin d'harmoniser les pratiques.

Difficultés liées à gestion des stocks

Les flacons utilisés pour la fabrication des DS sont décrémentés sur le logiciel Chimio® mais ne le sont pas dans la base du logiciel de gestion pharmaceutique (X3).

Dans un premier temps, les DS étaient déstockées dans X3 seulement lorsque l'attribution de la DS était réalisée le même jour que sa fabrication. Aujourd'hui les DS sont déstockées dans X3 seulement lors de l'attribution de la poche (quelques soit la date de fabrication de celle-ci). Le stock X3 est donc faux et les flacons peuvent ne pas être disponibles pour la fabrication de préparations nominatives. Ce problème a engendré des erreurs de stock et aurait pu entraîner des problèmes de commandes.

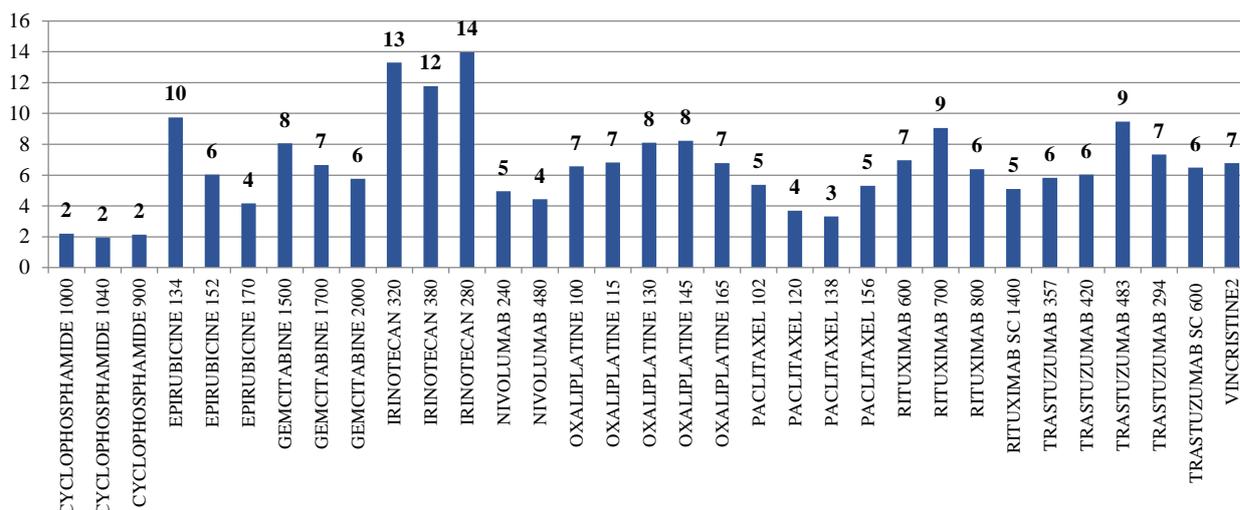
Cette difficulté a été signalée à la société Computer Engineering qui s'est engagée à résoudre ce défaut dans une prochaine version.

Difficultés liées à l'attribution des DS au bon moment

La logique de dispenser immédiatement une DS pour l'UDJ n'a pas été totalement immédiate pour tous les préparateurs. Des préparations ont été faite en nominative, parce que l'activité le permettait, sans comprendre la logique d'utiliser systématiquement une DS quand elle existe même dans ce cas.

E. PLANNING DE DOSES STANDARDS A PREPARER ET REEVALUATION DES STOCKS OPTIMAUX

Afin de corriger les stocks de DS nous devons chaque mois, étudier le délai moyen (entre la préparation et l'attribution des DS. Ce délai (en jour) est présenté en fonction de la DCI et du dosage dans le graphique suivant :



Grphe 143 : Délai moyen (en jour) entre la préparation et l'attribution d'une DS

La moyenne, toutes DCI et dosages confondus, du délai entre la fabrication et l'attribution d'une DS depuis leur mise en place est de 6 jours.

Pour les multiples raisons présentées précédemment : harmoniser les pratiques, uniformiser le nombre de DS préparées par mois, prévenir les ruptures de stock, augmenter les pourcentages de DS attribuées à l'UDJ et améliorer encore le délai d'attente des patients, la constitution d'un planning de production paraît évidente.

Afin de mettre en place un planning de production de DS à l'attention des PPH nous avons résumé les données essentielles dans le tableau suivant :

DCI	Dose	Conso tot	Conso /mois	Moyenne fab / mois	Attribué Tot	Attribué / mois	Délai fab/attrib	nbr jeté	Non attrib	Stock opti
CYCLOPHOSPHAM Stab = 7j	1000	103	17	26	85	29	2	1*1 et 1*2	25	3
	1140	96	16	20	70	23	2	3*1	26	2
	900	56	9	11	30	10	2	0	22	1
EPIRUBICINE	134	40	7	9	26	9	10	0	0	4
	152	104	17	27	84	28	6	0	2	8
	170	72	12	18	56	19	4	1*1	2	4
GEMCITABINE	1500	72	12	14	67	13	8	1*1	12	4
	1700	153	26	31	128	26	7	0	29	12
	2000	125	21	25	119	24	6	0	16	8
IRINOTECAN	280	28	5	9	17	6	14	0	0	5
	320	72	12	20	59	20	13	0	2	13
	380	34	6	8	21	7	12	0	0	5
NIVOLUMAB	240	283	47	37	301	50	5	0	1	16
	480	42	7	8	21	7	4	0	0	2
OXALIPLATINE	100	84	14	12	65	13	7	1*2	19	5
	115	114	19	21	101	20	7	0	9	8
	130	97	16	22	77	15	8	1*4	8	10
	145	87	15	18	83	17	8	1*2	6	10
	165	142	24	27	126	25	7	0	16	10

PACLITAXEL Stab = 14j	102	122	20	17	94	16	5	1*5 et 1*3	16	5
	120	464	77	61	375	62	4	0	71	22
	138	607	101	77	472	79	3	1*1	59	28
	156	202	34	28	166	28	5	1*2	20	10
RITUXIMAB	600	59	10	16	66	13	7	0	2	6
	700	58	10	17	65	13	9	0	1	12
	800	31	5	11	25	8	6	0	6	4
RITUXIMAB SC	1400	292	49	39	244	41	5	0	26	14
TRASTUZUMAB	294	54	9	8	53	11	7	0	1	3
	357	104	17	15	80	16	6	0	7	5
	420	106	18	11	54	12	6	0	17	5
	483	42	7	7	32	6	9	0	6	5
TRASTUZUMAB SC	600	231	39	41	226	38	6	0	37	12
VINCRIStINE	2	73	12	27	48	16	7	0	1	14

Conso tot = nombre de préparation de l'UDJ, hors essais, non anticipées sur les 6 mois étudié

Conso / mois = résultats précédents divisé par 6 mois

Moyenne fab / mois = moyenne des DS fabriquées depuis leur mise en place (A/2)

Attribué tot = nombre de DS attribuée au total depuis la mise en place (graphe B/2/1)

Attribué / mois = résultat précédent / nombre de mois depuis leur mise en place

Délai fab attrib = délai (en jour) entre la fabrication et l'attribution d'une DS

Non attrib = UDJ, hors essai, flux tendu, Ho

Stock opti = stock mis en place dans le logiciel chimio

Tableau 112 : Résumé des résultats permettant l'élaboration d'un planning de fabrication par DCI et dosages

Afin de réaliser des stocks de DS suffisants pour 15 jours, nous avons mis en place le planning et les stocks optimaux suivants :

	<u>LUNDI</u>	<u>MARDI</u>	<u>MERCREDI</u>	<u>JEUDI</u>	<u>VENDREDI</u>
<u>Semaine</u> <u>paire</u>	Cyclophosphamide	Epirubicine	Gemcitabine	Irinotecan	Nivolumab
	1000mg : 3	134mg : 4	1500mg : 6	280mg : 5	240mg : 20
	1140mg : 2	152mg : 12	1700mg : 14	320 mg : 13	480 mg : 4
	900mg : 1	170mg : 8	2000mg : 11	380 mg : 5	
	Vincristine				
	2mg : 14				
<u>Semaine</u> <u>impaire</u>	Cyclophosphamide	Oxaliplatine	Paclitaxel	Rituximab	Trastuzumab :
	1000mg : 3	100mg : 6	102mg : 6	600mg : 10	294mg : 4
	1140mg : 2	115mg : 10	120mg : 30	700mg : 10	357mg : 7
	900mg : 1	130mg : 10	138mg : 30	800mg : 5	420mg : 8
	Trastuzumab	145mg : 10	156mg : 12	SC : 20	483mg : 5
	SC : 20	165mg : 12			

Tableau 113 : Planning des stocks optimaux de chaque DS et dosage permettant de constituer 15 jours de stocks.

Chaque matin le préparateur au poste des fiches devra consulter le planning, regarder les stocks des DS du jour, et, si nécessaire, planifier la préparation de celle-ci afin d'atteindre le

stock optimal. Ce planning ne dispense pas le PPH de regarder aussi que les stocks mini de chaque DS ne soient pas atteints.

La production des préparations nominatives étant prioritaire pour limiter le temps d'attente des patients, les créneaux de production des DS doivent se faire durant les périodes où l'activité des préparations nominatives est faible ou terminée et selon l'effectif présent dans l'URC. Ces périodes sont souvent en début d'après-midi.

Discussion

La capacité de standardisation mise en évidence par ce projet est similaire aux données trouvées dans la littérature scientifique et à ce qui est déjà réalisé en France.

Si nous comparons notre production avec celle de l'Hôpital Saint Louis à Paris [73] [87] dont l'activité est sensiblement supérieure à la nôtre (70 000 préparations en 2016 pour 60 000 à l'IPC), mais vers laquelle nous sommes en train d'évoluer, nous pouvons observer plusieurs similitudes mais aussi plusieurs différences. Dans un premier temps, concernant les critères d'éligibilité à la mise en place d'une préparation en DS, la fréquence minimale de fabrication pour une DCI avait été fixée à 250 préparations par an (soit 5 par semaine, comme nous). Cela n'a pas été le cas dans d'autres hôpitaux, dont l'activité est pourtant inférieure, (CHR de Metz-Thionville : 30 000 préparations par an en moyenne ou le CH du Mans : environ 12 000 par an) qui avaient fixé à 500 le nombre de préparations par an pour une DCI. Faire ce choix ne nous permettrait pas de standardiser certaines de nos DCI comme par exemple le carfilzomib qui pourrait être mis en place dans la continuité de ce projet. A l'hôpital Saint Louis, en 2016, 11 DCI et 33 dosages avaient été mis en place. Pour rappel, à la fin de notre étude (01 juillet 2019) nous avons mis en place à l'IPC des DS pour 10 DCI et 33 dosages. Il y a des différences de spécialités entre les 2 centres, le 5-FU, le bevacizumab et la doxorubine sont produits en DS à l'hôpital Saint Louis. A l'IPC, la doxorubicine ne remplit pas plusieurs de nos critères majeurs comme nous l'avions vu précédemment, le bevacizumab remplit ces critères mais la variabilité des posologies entraîne un nombre de DS trop élevé pour lequel l'établissement d'un schéma de DS n'est pas envisageable. Le 5-FU répond aux critères mais n'était pas prioritaire pour une mise en place en DS car ce n'est pas une molécule Ho. Le choix de l'arrondi pouvant aller jusqu'à 10%, également choisi à l'hôpital Saint Louis, et validé par les médecins, fut judicieux. En effet, dans certains centres (CH le Mans), un faible pourcentage de substitution a été observé (5%) dû, dans un premier temps au choix des 500 préparations par ans, mais aussi à l'arrondi choisi de 5%, entraînant un faible pourcentage de molécules éligibles.

Un autre des critères importants d'éligibilités à la mise en place d'une préparation en DS est différent dans les 2 centres : la stabilité minimale d'une préparation de DS. Si à l'IPC, la réalisation des DS pour des DCI ayant une stabilité inférieure à 14 jours a été mise en place au cas par cas (cyclophosphamide), le seuil minimum fixé à l'hôpital Saint Louis est de 28 jours. Même s'il n'existe pas de statut à part entière des DS, cette différence peut être expliquée par

le choix de l'hôpital Saint Louis de se rapprocher d'avantage du statut de préparations hospitalières. Ils ont eu un accord de leur ARS, mais ne les déclarent pas à l'ANSM car la préparation des chimiothérapies sont définies par l'ANSM comme une reconstitution qui est préparée selon la RCP du médicament ne nécessitant donc pas de déclaration. Leurs points de contrôles, se rapprochant de ceux réalisés dans le cas des préparations hospitalières imposent une durée de stabilité plus importante. En attendant un texte des agences gouvernementales sur un statut particulier pour les DS avec une réglementation spécifique, la préparation des DS doit respecter les BPP en garantissant la stabilité physicochimique et la qualité microbiologique. La stabilité de nos préparations est justifiée par des études bibliographiques alors que leur stérilité est assurée par une maîtrise de l'environnement aseptique à l'aide de contrôles bactériologiques et particuliers de notre zone de production, conformes au BPP et réguliers. Dans notre cas, la mise en place de points de contrôles tels qu'ils sont réalisés pour les préparations hospitalières, nous empêcherait de standardiser certaines DCI déjà en place dont les stabilités sont les plus courtes (cyclophosphamide : 7 jours, paclitaxel et eribuline : 14 jours).

Un autre des critères retenu par certains établissements pour l'adoption des DS est l'impact économique obtenu. Ces médicaments peuvent représenter une bonne opportunité de générer des économies en raison de la réutilisation des flacons, ainsi que la réattribution facilitée des préparations non administrées. Dans notre centre, l'utilisation des flacons partiels et la réattribution des retours sont déjà mises en œuvre conformément aux politiques et procédures de ré-attribution en toute sécurité. Il est donc prévu que l'épargne directe de médicaments ne soit pas pertinente dans notre établissement et cette étude n'a pas été réalisée.

Depuis la mise en place des DS, le pourcentage de préparations réalisées est en constante augmentation, mais favorisé par le fait que le nombre de DCI et de dosages réalisés en DS augmentent. Ce pourcentage devrait d'ailleurs continuer d'augmenter dans les prochains mois. En effet, de nouvelles DCI ou dosages ont été ajoutés à la standardisation depuis fin juillet : irinotecan 260mg, bortezomib 1,9mg 2,1mg 2,3mg et 2,5mg, et eribuline 1848µg et 2112µg. Lors de l'étude, 10 DCI et 33 dosages étaient réalisés. Actuellement, la standardisation de 12 DCI et 40 dosages est réalisée à l'IPC. A terme, nous souhaitons standardiser la production de 4 DCI supplémentaires : le 5-FU, l'azacitidine Sc, le pemetrexed et le carfilzomib qui répondent tous, comme nous l'avons vu précédemment aux critères. La standardisation de ces molécules a déjà été décrite dans la littérature. Le développement de ces nouvelles DS permettra un lissage plus important de la production dont les bénéfices

(diminution des pics d'activité, gain de temps) seront davantage constatés par les patients et le personnel. La stabilité, souvent trop faible des molécules diluées est un frein à l'extension des DS ; c'est pourquoi, il est indispensable que les industriels et les scientifiques multiplient les études de stabilité. C'est le cas pour l'azacitidine pour laquelle de récentes publications réalisées [134] annoncent une stabilité de 30 jours lorsque les seringues sont préparées avec de l'eau PPI froide puis congelées à -20°C. Ce circuit spécifique de congélation peut nous permettre de standardiser plus de 99% des préparations d'azacitidine. Par ailleurs, le cisplatine ne remplissant pas nos critères permettant de mettre en place une standardisation (seulement 27% de préparation destinée à l'UDJ, pourcentage de préparation en DS inférieur à 60% (51%), production non contraignante), va tout de même être réalisé en DS pour les 3 dosages remplissant le critère de 5 préparations par semaine (40mg, 45mg et 50mg). Cela entraînerait plus de 50% des préparations de cisplatine réalisées à l'avance sous forme de DS et un élargissement de la standardisation pour les services d'hospitalisation.

Par ailleurs, à l'hôpital Saint Louis, les préparations standard ont représenté, en 2016, 20% de la production totale. Nous avons, à l'IPC, dépassé les 20% de standardisation depuis le mois de mai. Ce pourcentage, en constante augmentation dans notre établissement, est lié au fait que les équipes se familiarisent avec le concept. En effet la préparation et l'attribution des DS commencent à être bien maîtrisées par les équipes et bien intégrées à l'organisation générale de l'URC. L'analyse des résultats est en faveur d'un bilan plutôt positif même si au début, comme nous l'avons vu, la logique d'utiliser systématiquement une DS quand elle existait n'était pas évidente. Cependant, la gestion des attributions et des stocks par la pharmacie est aujourd'hui efficiente : nous avons vu qu'en moyenne 76% des préparations de l'UDJ à flux tendu étaient dispensées en DS, 85% pour les Ho. En juin, 91% des préparations de l'UDJ, à flux tendu et Ho, substituables ont été remplacées par une DS. Les 9% restants laissent penser que des optimisations sont encore envisageables. En effet, ces 9% sont probablement causés par les ruptures de stock des DS ou une mauvaise maîtrise du circuit des médicaments. Ce pourcentage pourrait donc être optimisé grâce à la mise en place du planning de production présenté précédemment, qui pourrait permettre de palier aux ruptures de stock. En effet nous avons vu avec le questionnaire de satisfaction à l'attention des PPH, que seulement 27% d'entre eux pensaient à toujours regarder les stocks des DS. Chaque matin, le préparateur au poste des fiches devra consulter le planning, regarder les stocks des DS du jour, et, si nécessaire, planifier la préparation de celle-ci afin d'atteindre le stock optimal mentionné par le planning. Ce planning ne doit pas dispenser le PPH de regarder aussi que les stocks mini de

chaque DS ne soient pas atteints. De plus, une procédure réalisée à destination des préparateurs mise en place à déjà permis d'harmoniser les pratiques.

L'attribution de préparations standard arrivant à péremption dans les services d'hospitalisation ou aux prescriptions anticipées permet de limiter le nombre de préparations jetées. Par ailleurs, nous avons étudié les heures de ces dispensations. Nous avons mis en évidence une attribution majoritaire en fin d'après-midi pour les prescriptions en services d'hospitalisation. Cela a permis de réduire le pic d'activité lié aux prescriptions pour les patients hospitalisés. Concernant les préparations anticipées, une attribution en fin d'après-midi pour des prescriptions tardives du lendemain pourrait expliquer ces attributions mais seulement 10% d'entre elles sont attribuées après 16h30. De plus, après analyse des DCI et des dosages, ce ne sont pas les DS qui périssent le plus fréquemment. Ce pourcentage n'est donc pas explicable.

A l'hôpital Saint Louis, soit le médecin arrondit la dose à une DS lors de la prescription, soit le pharmacien le fait lors de la validation pharmaceutique. Aucun arrondi ne doit être fait en cas de diminution des doses pour toxicité [87]. La mise en place de la DS par le pharmacien est aussi réalisée au CHU de Dinant. Nous avons, précédemment, mis en évidence, que nous rencontrons des difficultés liées aux prescripteurs qui ne pensent pas toujours à appliquer la DS. Cela entraîne une perte de temps pour l'équipe de la pharmacie qui doit appeler le prescripteur avant de pouvoir attribuer une DS. D'après les enquêtes de satisfaction retournées par les prescripteurs, 100% disent accepter la DS (64% toujours, 34% assez). 3 médecins précisent que lors de réduction de posologie pour toxicité, l'adaptation des doses est plus difficile avec les DS, cela serait le principal motif de refus. Une discussion entre les pharmaciens et les prescripteurs est donc à envisager, afin de faire évoluer les pratiques vers ce qui est déjà mis en place dans d'autres établissements. Le pharmacien pourrait, dans la limite de 5% de variation, sélectionner une DS ; au-delà l'appel du prescripteur resterait indispensable. Dans l'attente de cette éventuelle mise en place, la réalisation de l'enquête de satisfaction en juin 2019 a permis de rappeler aux prescripteurs le concept des DS mis en place dans notre établissement et d'informer les nouveaux prescripteurs. Une augmentation du taux de substitution est donc attendue dans les mois à venir.

Par ailleurs, dans ce sens, une communication par mail va être réalisée avec les principaux résultats de cette étude afin d'informer et sensibiliser d'avantage les prescripteurs. De même

pour les IDE, en réponse à leur demande lors de l'enquête de satisfaction, un tableau avec les DCI et dosages existants en DS leur sera transmis.

Nous avons pu mettre en évidence que les délais de mise à disposition des préparations non anticipées et Ho pour l'UDJ sont inférieurs pour les DS (21 minutes contre 56 minutes pour les préparations nominatives). Cela nous a permis de diminuer le temps moyen de mise à disposition des préparations à flux tendu et Ho de l'UDJ à 45 minutes. Les données QlikSense, établies dans notre établissement, ont permis de mettre en évidence un délai de mise à disposition de 53 minutes. Ce délai est inférieur à ceux observés depuis 2015 et participe à la diminution du délai total de prise en charge du patient. En effet, ce délai (rendez-vous – administration) est de 1h57 en 2019 (pour rappel, il était de 2h20 en 2015 et 2h06 en 2018).

L'amélioration des délais de mise à disposition est la conséquence du fait que l'activité dans l'URC, depuis la mise en place des doses standards, était bien plus fluide. Le pic de fin de matinée représentant près de 14% des préparations de la journée et le creux de 14h est moins marqué. En effet, les pics d'activité entraînent l'accumulation de la charge de travail à certaines horaires qui sont source de stress, de retard de préparation et donc de ralentissement du délai de mise disposition. Cela a été mis en évidence par le questionnaire de satisfaction à l'attention des PPH qui estiment tous (100% des réponses) que l'activité est plus fluide depuis la mise en place des DS et en sont satisfaits. La mise en place de ces nouvelles DS devrait donc permettre un lissage de l'activité encore plus important.

En étudiant les délais de mise à disposition des DS anormalement longs nous avons mis en évidence que le Rituxumab Sc, dans les protocoles R-CHOP Sc, était souvent en cause et que c'était le délai entre l'état « préparé » et l'état « dispensé » qui le causait. Ceci est expliqué par le fait que la durée d'administration du rituxumab Sc est très courte (5 minutes), les préparateurs attendent donc que les autres molécules du protocole soient préparées afin de tout envoyer en même temps à l'UDJ. La DCI administrée après le rituximab Sc dans ce protocole est le cyclophosphamide, qui existe en DS depuis avril 2018 (rituximab Sc mis en place en janvier 2018). Devant une courte stabilité du cyclophosphamide (7 jours) seules les 3 DS les plus utilisées avaient été mises en place. Les trois autres dosages répondant aux critères (800 mg, 1280 mg et 1420 mg) vont donc être mis en place, avec des stocks bas afin de limiter les péremptions, et devrait ainsi améliorer ces délais.

Les délais de mise à disposition par la pharmacie ont diminué de 35 minutes en utilisant une DS. Cependant les délais entre le « ok chimio » médical et l'administration au patient ont diminués de seulement 22 minutes. Il y a donc 13 minutes de « perdues » par d'UDJ qui peuvent être expliquées par un retard, une saturation du service, une rotation des lits insuffisante ou encore, un nombre de lits insuffisant. Cela nous a été remonté dans le questionnaire des IDE : 88% trouvent que le délai de mise à disposition des poches par la pharmacie est amélioré, pour 75% l'activité de l'UDJ est plus fluide mais seulement pour 50% un bénéfice en termes de délai d'attente est ressenti par le patient.

Une analyse des temps de préparation, d'attribution et de ré-étiquetage des DS n'a pas été réalisée ; nous ne sommes pas, par conséquent, dans la capacité de dire si le personnel de la pharmacie gagne beaucoup de temps suite à la mise en place des DS. Néanmoins, nous pouvons émettre l'hypothèse d'un gain de temps par la diminution du délai de mise à disposition moyen observé et le travail en série réalisé lors de la préparation des DS. Par ailleurs, une répartition et un lissage de l'activité est mis en évidence (questionnaire de satisfaction) et entraîne davantage de sérénité et moins de stress lors des périodes de pic d'activité.

La liste des DS doit être dynamique à mesure que de nouvelles données sur la stabilité apparaissent ou que la fréquence d'utilisation change. Une réévaluation mensuelle est nécessaire afin d'ajuster les stocks et de mesurer l'ensemble des indicateurs vus précédemment. Une réévaluation annuelle devra être faite pour connaître les nouvelles DCI ou les nouveaux dosages pouvant être standardisés ou dont la standardisation doit être arrêtée. Cette réévaluation permettra de suivre l'évolution de la population de l'hôpital, et également l'évolution des schémas thérapeutiques. Concernant les données de stabilité, elles doivent être réévaluées à chaque changement de marché car elles peuvent être modifiées suite à un changement de formulation et / ou d'excipient.

Enfin, l'une des pistes d'amélioration dans la production des DS dans notre centre est l'automatisation de celle-ci pour gagner en productivité et en sécurité. L'automatisation de la fabrication des chimiothérapies est l'une des solutions innovantes qui doit être envisagée par le pharmacien hospitalier pour faire face à l'augmentation toujours plus importante des prescriptions de chimiothérapies. Dans le contexte des DS et dans l'intention d'améliorer encore les délais de mise à disposition des médicaments, de lisser encore l'activité de la

pharmacie et d'augmenter la productivité par rapport à la production manuelle, nous avons décidé d'étudier cette option dans notre établissement.

On peut distinguer deux types d'automates : les pompes semi-automatiques et les robots. Les pompes sont de petite taille et plusieurs systèmes sont disponibles sur le marché : medOC[®] (ICU Medical), Diana[®] (ICU Medical), Repeater (Baxter), Rapidfill (Baxter), etc. l'inconvénient majeur est le surcoût engendré lié à l'utilisation de consommables spécifiques pour chaque série. De plus, ce sont seulement des pompes d'aide au remplissage sans système de contrôle associé (sauf pour la deuxième version de Diana[®] qui sera disponible pour le dernier trimestre 2019). Les robots sont des systèmes automatisés assurant, pour la plupart, l'ensemble des opérations de production jusqu'au contrôle des préparations. Plusieurs modèles existent sur le marché : PharmaHelp (Fresenius Kabi), i.v. STATION ONCO[®] (Health Robotics, Aesynt), RIVA (Intelligent Hospital Systems), Intellifill I.V (Baxter), Steriline, Apoteca[®] (Loccioni). Le coût d'un tel équipement ainsi que sa taille (qui demande un réaménagement des unités) sont des freins à leur acquisition. A l'hôpital Saint Louis, l'URC est équipé depuis 2012 d'un automate, la pompe péristaltique de répartition Baxa Repeater[®] (Baxter) [87]. Nous avons envisagé et commencé à réaliser des études sur certains automates (RIVA, steriline[®], apoteca[®] (loccioni) et Diana) et évaluer leur compatibilité avec l'URC de l'IPC. Cet investissement nous permettrait d'élargir la standardisation aux services d'hospitalisation ainsi qu'aux préparations anticipées afin de lisser d'avantage l'activité, entraîner un gain de productivité, de temps, permettre l'optimisation de la production ainsi que sa sécurisation en réduisant les risques d'erreurs liés aux répétitions et diminuant les troubles musculo-squelettiques des PPH et dégager du temps aux PPH afin de leur attribuer de nouvelles activités.

Conclusion

Face à une augmentation constante de l'activité à l'URC ces dernières années et aux exigences de qualité, la pharmacie a évolué dans son organisation avec la mise en place des préparations anticipées. Celles-ci permettent de réduire le délai de mise à disposition des préparations par la pharmacie et ainsi le temps d'attente du patient, en optimisant les moyens, tout en garantissant une production de qualité. La mise en place des DS à l'IPC semble être une évolution rationnelle et nécessaire et s'inscrit dans cette démarche en permettant de substituer des doses prescrites par des doses standard préparées à l'avance.

Dans un premier temps, une sélection de substances actives anticancéreuses éligibles pour la standardisation des doses a été réalisée. Après avoir fait le choix d'appliquer le statut de préparation magistrale à nos préparations standard et d'élargir jusqu'à 10% les « bandes » de doses arrondies, nous avons réalisé une analyse rétrospective des préparations sur l'année 2018. Nous avons sélectionné plusieurs critères : une fréquence minimale de fabrication de 250 préparations par an ; une stabilité physicochimique des substances actives après reconstitution et dilution de minimum 14 jours ; un nombre de DS fabriqué pour chaque DCI maximal de 5 ou 6 ; une homogénéité des dosages afin que chaque DS soit fabriquée à hauteur de 5 fois par semaine minimum (250/ an) ; un pourcentage de standardisation total par DCI supérieur à 60% de la production annuelle ; privilégier les DCI à mise à disposition rapide ; les DCI contraignantes à la préparation et les DCI non majoritairement déjà réalisées en préparation anticipé grâce aux PACT / CPV. L'ensemble de ces critères a été fixé afin d'avoir un maximum de substitutions tout en optimisant les ressources afin d'éviter les risques de perte de produit. Ils nous ont permis de sélectionner plusieurs médicaments anticancéreux éligibles à la standardisation à l'IPC (18) : 15 agents cytotoxiques (paclitaxel, 5-FU, cyclophosphamide, azacitidine, oxaliplatine, gemcitabone, irinotecan, bortezomib, vincristine épirubicine, eribuline, pemetrexed, et carfilzomib) et trois anticorps monoclonaux (trastuzumab IV et Sc, rituximab IV et Sc et nivolumab).

Lors de la fin de l'étude, 12 types de préparation (10 DCI) avaient été mis en place en DS pour un total de 33 dosages. Ces agents représentaient plus de 35% du nombre total de préparations réalisées en 2018 s et pourraient engendrer 21 525 préparations en DS.

Dans un second temps, une analyse de ces résultats a été réalisée, ainsi que la mise en place de points d'évaluation, afin de rendre ce projet optimal. Les résultats sont en faveur d'un bilan plutôt positif. Six mois après la mise en place, 14,5% des préparations réalisées pour l'UDJ sont des DS (supérieures à 18% depuis le mois d'avril), le nombre de préparations standard préparées et jetées est chaque mois inférieur à 1%. Sur le total des préparations (hors essai) destinées à l'UDJ pour lesquelles une DS existe, plus de 47% sont dispensées en DS, plus de 75% concernant les préparations à flux tendu et 84% pour les préparations à flux tendu et Ho. Le pourcentage de préparations nominatives réalisées pour des prescriptions de l'UDJ, flux tendu et Ho, diminue au cours des mois depuis la mise en place des DS (17% de février contre 9% en juin)

L'un des points d'évaluation indispensable à notre étude était l'évaluation des délais de mise à disposition des préparations, par la pharmacie, pour l'UDJ. En effet les patients venant pour des cures de chimiothérapie sont des patients affaiblis par leur maladie, physiquement et psychologiquement. Leur traitement est souvent perçu comme un moment de stress, que l'attente ne fait qu'accroître. Certains délais sont incompressibles quand d'autres, comme le délai de préparation et d'acheminement des préparations dans le service de soins, peuvent être améliorés. Les DS sont une des solutions pour répondre à ce surcroît d'activité tout en maintenant un niveau de qualité et de sécurité satisfaisants pour le patient. En moyenne, sur les six mois étudiés le délai de mise à disposition des préparations par la pharmacie était de 21 minutes pour les DS, 54 minutes pour les nominatives. Le délai moyen de mise à disposition (DS + nominative) a diminué suite à la mise en place des DS : 52 minutes en janvier contre 42 en juin. Les délais entre la validation médicale et l'administration mettent en évidence une suractivité au niveau de l'UDJ empêchant un gain de temps optimal pour le patient. En effet, les préparations sont dispensées à l'UDJ mais ne peuvent pas être immédiatement administrées au patient. Cela a été confirmé par le questionnaire de satisfaction des IDE. L'analyse des délais de mise à disposition les plus longs a permis de mettre en évidence que le rituximab SC dans les CHOP était la principale cause. Cela entraîne la mise en place de mesures correctives et nous incite à augmenter le nombre de dosage de cyclophosphamide réalisés en DS. Pour rappel, seulement 3 DS de cyclophosphamide avaient été mises en place sur les 6 éligibles car les stabilités sont courtes.

Enfin, ce travail nous a permis de mettre en évidence une activité dans l'URC plus fluide. Cela a d'ailleurs été remarqué par les préparateurs et mis en évidence par le questionnaire de

satisfaction. Parmi les autres bénéfices observés citons l'augmentation du taux de réattribution : 56% en 2018 contre 75% en 2019.

Concernant les services de soins (médecins et infirmiers), aucun problème n'a été signalé depuis l'utilisation des préparations standard. Cette bonne intégration des DS est le signe que les efforts de la pharmacie pour accompagner ce changement de pratiques ont été récompensés. Le succès de la mise en place encourage, dans l'avenir, à étendre le concept aux services d'hospitalisation.

Aujourd'hui, de nouvelles DCI ou dosages ont été ajoutés à la standardisation, et les résultats obtenus en juillet 2019 sont d'autant plus encourageants : 92% des préparations pour l'UDJ (flux tendu, Ho) sont dispensées en DS avec un délai de mise à disposition moyen de 19 minutes.

L'objectif essentiel était de diminuer les temps de mise à disposition des préparations tout en optimisant la productivité et en améliorant l'organisation de l'unité de préparation ; ce but a été atteint.

Bibliographie

- [1] INCA (Institut National Du Cancer). Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/>
- [2] Circulaire DHOS/SDO n° 2005-101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie
- [3] Rossinot H, Jésus A, Sieradzki G, et al. L'observatoire des attentes des patients : une innovation UNICANCER. *Innov Therap Oncol* 2015;1(2):89–92.
- [4] Berhounne M, Aboudagga H, Jacob A et al. Effect of requiring advance approval of chemotherapy on number and cost of ungiven doses. *Am J Health Syst Pharm* 2011 Apr 1;68(7):557-8
- [5] Divanon F et al. Un dispositif d'anticipation multi-facettes pour la prise en charge ambulatoire des patients recevant une chimiothérapie injectable, Poster n° 144, SFPO , Nantes, 4-16 octobre 2015
- [6] Vidal LA, Sahin E, Martelli N, et al Applying AHP to select drugs to be produced by anticipation in a chemotherapy compounding unit. *Exp Syst Appl* 2010 1528-34
- [7] Peyrilles E, Lepage-Seydoux C, Sejean K, Bonan B. Mise en place d'un programme de suivi à distance des patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie en hôpital de jour : un enjeu de taille pour les différents acteurs *Bull Cancer* 2018; 105: 357–367
- [8] Sullivan P, Soefje S, Reinhart D, et al Using lean methodology to improve productivity in a hospital oncology pharmacy. *Am j Health Syst Pharm* 2014 Sep 1;71(17):1491-8
- [9] Plumridge RJ et Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. *Am. J. Heal.-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Heal.-Syst. Pharm.* 58, 1760– 1764 (2001).
- [10] Fahrenbruch R, Kintzel P, Bott AM, et al. Dose rounding of biologic and cytotoxic anticancer agents: A Position Statement of the Hematology/Oncology Pharmacy Association. *J Oncol Pract.* 2018;14(3):e130–6. <https://doi.org/10.1200/JOP.2017.02541> 1.
- [11] Descombes L, Chennell P, Chevrier R, et al. Impact de deux processus de préparations anticipées et du contrôle analytique sur le temps de dispensation au sein d'un Centre de lutte contre le cancer. *Pharm Hosp Clin* 2015;50:259-65.
- [12] Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier.
- [13] Les bonnes pratiques de préparations. (2007).
- [14] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010 Mar;46(4):765-81.
- [15] Anderson RT, Camacho F T et Balkrishnan R. Willing to wait?: the influence of patient wait time on satisfaction with primary care. *BMC Health Serv. Res.* 7, 31 (2007).

- [16] Gourdji I, McVey L et Loïselle C. Patients' satisfaction and importance ratings of quality in an outpatient oncology center. *J. Nurs. Care Qual.* 18, 43–55 (2003).
- [17] Kamo N, Dandapani SV, Miksad RA et al. Evaluation of the SCA instrument for measuring patient satisfaction with cancer care administered via paper or via the Internet. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 22, 723–729 (2011).
- [18] Kallen MA, Terell JA, Lewis Patterson P, et al. Improving wait time for chemotherapy in an outpatient clinic at a comprehensive cancer center. *J Oncol Prac* 2012;8(1):e1-7.
- [19] Nguyen TV, Bosset JF, Monnier A et al. Determinants of patient satisfaction in ambulatory oncology : a cross sectional study based on the OUT-PATSAT35 questionnaire *BMC Cancer* 2011;11:526
- [20] Paterson BL, Charlton P, et Richard S. Non-attendance in chronic disease clinics: a matter of non-compliance? *J Nurs Heal. Chronic Illn* 63–74 (2010).
- [21] Sandoval G A, Brown A D et Sullivan T, Factors that influence cancer patients overall perceptions of the quality of care. *Int. J. Qual. Heal. Care J. Int. Soc. Qual. Heal. Care ISQua* 18, 266–274 (2006).
- [22] Thomas S, Glynn-Jones R, et Chait I. Is it worth the wait? A survey of patients satisfaction with an oncology outpatient clinic. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)* 6, 50–58 (1997).
- [23] Gesell S B et Gregory N. Identifying priority actions for improving patient satisfaction with outpatient cancer care. *J. Nurs. Care Qual.* 19, 226–233 (2004).
- [24] Eilers GM et Eilers MD, Improving patient satisfaction with waiting time. *J Am Coll Health* 2004 Jul;53(1):41-3.
- [25] So J. Improving the lives of patients with cancer. *Pharm Manage* 2002;18:27-29.
- [26] Société Française de Pharmacie Oncologique – Recommandation n°12. https://sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Recommandations_vf_hmPDFCreator.pdf
- [27] Scotte F, Oudard S, Aboudagga H, et al. A practical approach to improve safety and management in chemotherapy units based on the PROCHE – Programme for optimisation of the chemotherapy network monitoring program. *Eur J Cancer* 2013 Feb; 49(3):541-4
- [28] Saaty TL. A scaling method for priorities in hierarchical structures. *Journal of Mathematical Psychology*, 15, 234–281.
- [29] Bonan B, Martelli N, Berhoune M et al FabAct : a decision-making tool for the anticipation of the preparation of anticancer drugs *J Eval Clin Pract.* 2010 Dec;16(6):1129-35
- [30] Vigneron J, Garnier S, Delfour A et al. Intérêt de la standardisation des doses pour la réattribution des préparations de chimiothérapie destinées au service d'hématologie. Poster, congrès de la SFPO, Mandelieu. 2013.
- [31] International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. Standards of practice : safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007; (Supplement to 13) :1-81.
- [32] Kergosien Y, Tournamille JF, Laurencec B Planning and tracking chemotherapy production for cancer treatment: A performing and integrated solution. *international journal of medical informatics* 8 0 (2011) 655–662

- [33] Mazier A, Billaut JC, Tournamille JF, Scheduling preparation of doses for a chemotherapy service, *Annals of Operations Research* 178 (1) (2008) 145–154.
- [34] Kaestner SA et Sewell GJ. Chemotherapy dosing part 1 : Scientific basis for current practice and use of body surface area. *J Clin Oncol* 2007;19:23-27.
- [35] Pinkel D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res* 1958;18:853-856.
- [36] Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, et al. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey and man. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:219-244.
- [37] Gibson, J. G. et Evans. Clinical studies of the blood volume. II. The relation of plasma and total blood volume to venous pressure, blood velocity rate, physical measurements, age and sex in ninety normal humans. *J. Clin. Invest.* 16, 317–328 (1937).
- [38] Smorenburg C H, Sparreboom A, Bontenbal M et al. Randomized cross-over evaluation of body- surface area-based dosing versus flat-fixed dosing of paclitaxel. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 21, 197–202 (2003).
- [39] Gibbs JP, Gooley T, Corneau B et al. The impact of obesity and disease on busulfan oral clearance in adults. *Blood* 93, 4436–4440 (1999).
- [40] Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch intern Med* 1916;17:863-871.
- [41] Thanh T Vu. Standardization of body surface area calculation *J Oncol Pharm Practice* 2002, 8 : 49-54
- [42] Gillian A. Toolkit. How to implement dose banding of chemotherapy. *Cancer Network Pharmacist forum* 2008
- [43] Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy *Breast Cancer* 2002, 86 : 1297-1302
- [44] Miller AA. Body Surface area in dosing anticancer agents: scratch the surface. *Nat Cancer Inst*, 2002; 94 : 1822-1823
- [45] Ratain MJ. Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth or habit? *J Clin Oncol*, 1998; 16 : 2297-2298
- [46] Felici A, Vermeij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area *Eur Cancer*, 2002; 38 : 1677-1684
- [47] Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol.* 1996;14:2590–611.
- [48] Reilly JJ, Workman P. Normalisation of anti-cancer drug dosage using body weight and surface area: is it worthwhile? A review of theoretical and practical considerations. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993;32:411–8.
- [49] Newell DR. Getting the right dose in cancer chemotherapy–time to stop using surface area ? *Br J Cancer.* 2002;86:1207–8.

- [50] Leveque D. Use of body weight and body surface area in dosing of anticancer agents in adult patients. *Bull Cancer*. 2007;94: 647–51.
- [51] Wang Y, Moss J, Thisted R. Predictors of body surface area. *J Clin Anesth*. 1992;4:4–10
- [52] Grochow LB, Baraldi C, Noe D. Is dose normalization to weight or body surface area useful in adults? *J Natl Cancer Inst*. 1990;82:323–5.
- [53] Pétaïn A, Chatelut E. Pourquoi individualiser les doses de médicaments anticancéreux : de la surface corporelle à la physiologie. *Bull Cancer*. 2008 ;95 (10) : 895901.
- [54] Baker S, Verweij J, Rowinsky E, et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94 (24): 1883-1888.
- [55] Verbraecken J, Van de Heyning P, De Backer W et al. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism*. 55, 515–524 (2006).
- [56] Yu CY, Lo YH et Chiou WK. The 3D scanner for measuring body surface area: a simplified calculation in the Chinese adult. *Appl. Ergon*. 34, 273–278 (2003).
- [57] Lokiec F. Usefulness of a pharmacokinetic approach for clinical antineoplastic chemotherapy evaluation]. *Bull. Cancer (Paris)* 86, 341–344 (1999).
- [58] Mathijssen RH, De Jong FA, Loos WJ et al. Flat-fixed dosing versus body surface area based dosing of anticancer drugs in adults: does it make a difference? *Oncologist*. 2007;12:913–23.
- [59] Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guérin-Meyer V, et al. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: A potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*. 17, 1105 (1999).
- [60] Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RH. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*. 25, 4707–4713 (2007).
- [60b] Griggs J, Mangu P, Anderson H, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer ; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2012;30 (13):1553-1561.
- [61] Rosner GL, Hargis JB, Hollis DR, et al. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from Cancer and Leukemia Group B Study 8541. *J Clin Oncol*. 1996;14:3000-3008.
- [62] Field K, Zelenko A, Kosmider S, et al. Dose rounding of chemotherapy in colorectal cancer : an analysis of clinician attitudes and the potential impact on treatment costs. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2010 ; 6: 203-209.
- [63] Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*. 7, 1748–1756 (1989).
- [64] Stoller RG, Hande KR, Jacobs SA, et al. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N. Engl. J. Med*. 297, 630–634 (1977).

- [65] Teresi ME, Riggs CE, Webster PM et al. Bioequivalence of two methotrexate formulations in psoriatic and cancer patients. *Ann. Pharmacother.* 27, 1434–1438 (1993).
- [66] Danesi R, De Braud F, Fogli S, et al. Pharmacogenetics determinants of anticancer drug activity and toxicity. *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22 (8):420-426.
- [67] Beumer J, Chu E, Salomone S. Body-surface area-based chemotherapy dosing: appropriate in the 21st century ? *J Clin Oncol.* 2012; 30:2896-3897.
- [68] Zavery B, Marsh G. Could logarithmic dosing change the way cytotoxics are prescribed? *Clin Pharm.* 2011;3:116-118.
- [69] pharmacist develops dose banding system. *Pharm J* 1996 ; 256:297. News
- [70] Roland I, Piroton C, Deprez M et al. Standardisation des doses de chimiothérapie (« Dose-Banding ») : Aspects théoriques (Partie I). *Pharmakon.* 2009;41(2):3-13.
- [71] Priston MJ, Sewell GJ. Stability of three cytotoxic drug infusions in the Graseby 9000 ambulatory infusion pump. *J oncol Pharm Pract* 1998 4(3) : 143-9
- [72] Soumoy L, Pirlot C, Decoster C, et al. Etude préliminaire pour l'implémentation d'un dose-banding de chimiothérapie anticancéreuse. *J Pharm Belg.* 2015;3:24–35.
- [73] Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, et al. Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm.* 2011;33:221-228.
- [74] Faure S, Noirez V. Préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées ou “dose-banding”; étude pilote à l'hôpital Bon Secours du CHR de Metz Thionville. *Tech Hosp.* 2010 ; 719:27-34.
- [75] Loison G. Mise en place des doses standards de chimiothérapie au Centre Hospitalier du Mans. Mémoire de DES de Pharmacie Hospitalière. Angers
- [76] Baker J, Jones S. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. *J Oncol Pharm Pract.* 1998;4 (1):10-14.
- [77] Wynne C, Harvey V, Schwabe C et al. Comparison of Subcutaneous and Intravenous Administration of Trastuzumab: A Phase I/Ib Trial in Healthy Male Volunteers and Patients With HER2-Positive. *Breast Cancer J Clin Pharmacol* (2013).
- [78] Williamson S, Polwart C. Guidelines for the dose-banding of cancer chemotherapy. North of England Cancer Network. 2011.
- [79] Zavery B. Can logarithmic dose-banding simplify chemotherapy preparation and administration? Packaging and Safety Symposium Report. 2011.
- [80] Kaestner SA et Sewell GJ. A national survey investigating UK prescribers' opinions on chemotherapy dosing and dose-banding. *J Clin Oncol* 2009;21:320-328.
- [81] Chatelut E, White-Koning M, Mathijssen R, et al. A. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer.* 2012;107:1100–6.
- [82] Jenkins P et Wallis R. Dose-rounding of adjuvant chemotherapy for breast cancer: an audit of toxicity. *J Oncol Pharm Pract.* 2010;16 (4) : 251-255.

- [83] Rudek MA, Connolly R, Hoskins J et al. Fixed-dose capecitabine is feasible: results from a pharmacokinetic and pharmacogenetic study in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 139, 135–143 (2013).
- [84] De Jong FA, Mathijssen, RHJ, Xie R, et al. Flat-fixed dosing of irinotecan: influence on pharmacokinetic and pharmacodynamic variability. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 10, 4068–4071 (2004).
- [85] De Jongh, FE. Verweij J, Loos WJ et al. Body-surface area-based dosing does not increase accuracy of predicting cisplatin exposure. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 19, 3733–3739 (2001).
- [86] Sewell GJ. The clinical impact of dose-banding. *Congrès du GERPAC.* 2006.
- [87] Moine M, Hachon L, Sankhare D. Préparations hospitalière d’anticancéreux : mise en place et évaluation d’un circuit. *Annales pharmaceutiques Française* (2018) 76, 306-320
- [88] Kaestner SA et Sewell GJ. Chemotherapy dosing. Part II: alternative approaches and future prospects *Clin Oncol* 2007; 19 : 99-107
- [89] Pouplin M et Lortal B. Etude comparative de coût entre les poches de gemcitabine prêtes à l’emploi et une fabrication en unité de reconstitution. *Bull cancer* 2018;105: 679-685
- [90] Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RHJ, et al. Dose-banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer* 2012;107:110 01106.
- [91] Bonan, B. Martelli N, Berhoun M et al. The application of hazard analysis and critical control points and risk management in the preparation of anti-cancer drugs. *Int. J. Qual. Heal. Care J. Int. Soc. Qual. Heal. Care ISQua* 21, 44–50 (2009).
- [92] Kaestner S et Sewell GJ. Pharmacoeconomic aspects of dose-banding. *Hospital Pharmacy Europe.* 2006;26.
- [93] Recommandation internationale de l’ISOPP chapitre 20.4 « »procedure of re-use of drugs » *J oncol Pharm Pract* 2007
- [94] Kaestner S, Walker V, Roberts S et al. Clinical and pharmacokinetic (pk) study on “dose-banded” and individual-dose chemotherapy: An interim report. *J Oncol Pharm Practice.* 2004;10:100.
- [95] Hirte H, Kagoma S, Zhong L, et al. Dose-banding of chemotherapy doses at the Juravinski Cancer Centre. *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings.* 2006;24:6099.
- [96] Kaestner S, Sewell G. Dose-banding of carboplatin: rationale and proposed banding scheme. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13:109–17.
- [97] Hennebicq S, Secretan PH, Carrez L, et al. Standard doses applied to preparations of injectable drugs and their reconstitution in the hospital: methodology and implementation ». *J. Pharm. Belg. Mars* 2014. n°1, p. 42-54.
- [98] World Health Organization. Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. *WHO Tech Rep Series.* 1996; 863.
- [99] Infostab. « Stabilis 4.0 ». Disponible sur : <http://www.stabilis.org/>

- [100] Vigneron J, Astier A, Trittler R et al. SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs : an update. *Ann Pharm Fr.* 2013; 71: 376-389.
- [101] The Clatterbridge Cancer Centre NHS. <http://www.clatterbridgecc.nhs.uk/>
- [102] Martignoni S, Podilsky G, Gay B, et al. Interest of dose-banding in the preparation of 5-FU infusers in ambulatory care. Congrès de l'EAHP. 2013.
- [103] Leth-Miller D. Dose-banding of gemcitabine. *Eur J Hosp Pharm Pract.* 2007;2:52.
- [104] Reinhardt H, Trittler R, Wöhrl S, et al. Dose-banding of chemotherapy agents and its implications for hematology-oncology practice. Poster, Congrès de l'ADKA, Hambourg. 2014.
- [105] Albert-Mari1 A, Valero-Garcia S, Fornes-Ferrer V et al. Exploratory analysis for the implementation of antineoplastic logarithmic dose banding. *Nature Switzerland AG* 2018
- [106] Kaestner S, Sewell GJ. A sequential temperature cycling study for the investigation of carboplatin infusion stability to facilitate “dose-banding”. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13:119-126.
- [107] Sgarioto A, Polly V, Le Garlantezec P, et al. Evaluation du niveau de satisfaction des intervenants du circuit des chimiothérapies: résultats après six mois de mise en œuvre du logiciel CHIMIO. Congrès SFPO octobre 2009 15–16
- [108] Larousse – Dictionnaire en ligne. <http://www.larousse.fr>
- [109] Duriez A, Vigneron JH, Zenier HA, et al. Stability of azacitidine suspensions. *Ann Pharmacothérapie* 2011;45:546
- [110] Morand K, Paul M, Lahlou A et al. Stabilité de solutions diluées de bevacizumab en fonction de la température. Congrès de la SFPO. 2009
- [111] Giovanelli M, Vigneron J, May I, et al. Etude de la stabilité d'une solution de bortezomib à 2,5 mg/mL par chromatographie liquide à haute performance couplée à un détecteur à barrettes de diodes et à un détecteur évaporatif à diffusion de lumière. Congrès de la SFPO. 2013
- [112] Diaz Amador F, Sevilla Azzati E, Herreros de Tajeda et al. Stability of carboplatin in polyvinyl chloride bags. *Am J Health-Syst Pharm* ; 55: 602, 604. 1998
- [113] Kim S.H et Krämer I. Physikalisch-chemische Stabilität von Carfilzomib (Kyprolis®) im Originalbehältnis nach Erstanbruch und in applikationsfertigen Zubereitungen Krankenhauspharmazie. *J Oncol Pharma practice* 2017. 38:377-82. 2017
- [114] Sewell G Physical and chemical stability of cisplatin infusions in PVC containers. *EJOP* ; 4, 3: 11-13. 2010
- [115] Beijnen JH, van Gijn R, Challa EE, et al. Chemical stability of two sterile, parenteral formulations of cyclophosphamide (Endoxan) after reconstitution and dilution in commonly used infusion fluids. *J Parenter Sci Technol* ; 46: 111-116. 1992
- [116] El Aatmani M, Poujol S, Astre C, et al. Stability of dacarbazine in amber glass vials and polyvinyl chloride bags. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(14):1351—6.

- [117] Hart MC, Ahmed W. Taxotere 1-vial (docetaxel 20 mg/mL) physical and chemical stability over 28 days in infusion bags containing 0.9% saline solution and 5% glucose solution. *EJOP* 2011;5(1):24—7
- [118] De Vroe C, De Muynck C, Remon JP et al. A study on the stability of three antineoplastic drugs and on their sorption by IV delivery systems and end-line filters. *Int J Pharm* ; 65: 49-56. 1990
- [119] Poujol S, Dell'ova M, Bekhtari K, et al. Stability of the ready-to-use solutions of eribulin for intravenous infusion. *Ann Pharm Fr* 2012;70:249—55.
- [120] Gras C, Sautou-Miranda V, Bagel-Boithias S, et al. Compatibility of etoposide solution with polyvinyl chloride and low density polyethylene containers and its stability in different storage conditions. *EJHP* ; 2: 33-40. 2002
- [121] Trittler R. New stability studies for fludarabine according to the European Pharmacopoeia 7.0. *EJOP* 2012;6(1):1—2
- [122] Rochard E, Bouquet G, Chapelle S et al. Stability of fluorouracil and cytarabine in ethylvinylacetate containers. 1989; 9 : 31-35.
- [123] Beijnen JH, Rosing H, de Vries PA, Underberg WJM. Stability of anthracycline antitumor agents in infusions fluids. *J ParenterSci Technol* 1985;39(6):220—2.
- [124] Munoz M, Girona V, Pujol M, et al. Stability of ifosfamide in 0.9% sodium chloride solution or water for injection in a portable IV pump cassette. *Am J Hosp Pharm* ; 49: 1137-1139. 1992
- [125] Thiesen J et Krämer I. Physicochemical stability of irinotecan injection concentrate and diluted infusion solutions in PVC bags. *J Oncol Pharm Pract* 2000;6(3):115—21.
- [126] Vieillard V, Bardo P, Akrouf W, et al. Stabilité physico-chimique de solutions de Nivolumab à 1 mois. *SFPO Congress 2017 - Nantes 2017*
- [127] André A, Cisternino S, Roy A et al. Stability of oxaliplatin in infusion bags containing 5% dextrose injection. *Am J Health Syst.* 2007 ; 64 (18) : 1950-1954.
- [128] Rondelot L, Serrurier C, Vigneron J, et al. Stability of pemetrexed 25 mg/mL in a glass vial and 5 mg/mL stored in a PVC container after storage for one month at 2-8°C. *Eur J Hosp Pharm Sci* 2007;13(1):14—6.
- [129] Paul M, Vieillard V, Jaccoulet E, et al. Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab. *Int J Pharm* 2012;436:282—90.
- [130] Mueller C, Dietel E, Heynen SR et al. Physico-chemical Stability of MabThera Drug-product Solution for Subcutaneous Injection under In-use Conditions with Different Administration Materials. *Int J Pharm Compound* ; 19, 3: 261-267. 2015
- [131] Kaiser J et Krämer I. Physicochemical Stability of Diluted Trastuzumab Infusion Solutions in Polypropylene Infusion Bags *Int J Pharm Compound* ; 15, 6 : 515-520. 2011
- [132] Trittler R, Sewell G. Stability of vincristine (TEVA) in original vials after re-use in dilute infusions in polyolefin bags and in polypropylene syringes. *EJOP* 2011;5(1):10—4.
- [133] Beitz C, Bertsch T, Hannak D, et al. Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions-comparison of polyethylene with other container materials. *Int J Pharm* 1999;185(1):113—21

- [134] Balouzet C, Chanut C, Jobard M, et al. Stability of 25 mg/mL 5-azacitidine suspension kept in fridge after freezing *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy* ;2, 1:11-16. 2017
- [135] Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, et al. Use of prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int J Qual Health Care*. 2005;18:9–16.
- [136] Chen CS, Seidel K, Armitage JO, et al. Safeguarding the administration of high-dose chemotherapy: a national practice survey by the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1997;3:331–40.
- [137] Résumé des caractéristiques du produit. Vidal

Table des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Différentes étapes du circuit du médicament.....	22
Figure 2 : structure hiérarchique globale de l’AHP selon [28].....	27
Figure 3 : Capture d’écran de FabAct® des 12 premières DCI du résultat de l’étude [29]	28
Figure 4 : Exemple d’un planning de fabrication sur Planif onco®	30
Figure 5 : paramètres influençant l’exposition systémique à une molécule (selon [58])	36
Figure 6 : Principe des doses standardisées selon [70].....	40
Figure 7 : Séquence logarithmique de doses avec un écart de 5,7% entre les doses.....	43
Figure 8 : impact des doses standards sur le nombre des différentes doses fabriquées.....	44
Figure 9 : Exemple de check-list dématérialisée pour l’Epirubicine.....	69
Figure 10 : DrugCam® sur un isolateur	70
Figure 11 : Schéma général du circuit CPV pour les molécules onéreuses à l’IPC	75
Figure 12 : Schéma général du circuit CPV pour les molécules non onéreuses à l’IPC	75
Figure 13 : Intervalles choisis pour le Paclitaxel.....	88
Figure 14 : Intervalles choisis pour le 5-FU.....	92
Figure 15 : intervalles choisis pour le cyclophosphamide.....	96
Figure 16 : Intervalles choisis pour l’oxaliplatine	103
Figure 17 : Intervalles choisis pour la gemcitabine.....	108
Figure 18 : Intervalles choisis pour la doxorubicine	115
Figure 19 : Intervalles choisis pour l’irinotecan.....	118
Figure 20 : Fiche DCI Chimio® de l’irinotecan – onglet « doses standards ».....	178
Figure 21 : Exemple d’écran pour la fabrication de DS de paclitaxel.....	179
Figure 22: Exemple de fiche fabrication de DS de paclitaxel	180
Figure 23 : Etiquette d’une préparation standard de paclitaxel 120mg.....	180
Figure 24 : Copie d’écran : proposition aux PPH d’attribution d’une DS par Chimio®.....	181
Figure 25 : Copie d’écran de la liste de préparations standards disponibles et compatibles pouvant être attribuées avec une prescription de Gemcitabine 1700mg.	181
Figure 26 : Superposition d’une étiquette nominative à une étiquette de DS lors de l’attribution.....	182

Liste des graphes

Graphe 1 : délai de mise à disposition des médicaments avant (en vert) et après (en gris) la mise en place du lean management [8].....	32
Graphe 2 : Nombre de préparations réalisées par an à l’IPC	65
Graphe 3 : répartition des préparations en fonction des services graphique sur 2018	66
Graphe 4 : Répartition des délais de prise en charge des patients à l’IPC entre 2015 et 2018.....	71
Graphe 5 : Répartition des préparations non anticipées et anticipées depuis 2015	75
Graphe 6 : Nombre de préparations réalisées en 2018 à l’IPC pour les DCI les plus prescrite (>250 préparations), classées par ordre décroissant.....	77
Graphe 7 : Répartition des protocoles prescrit à l’IPC en 2018 contenant du paclitaxel	85
Graphe 8 : Répartition des doses de paclitaxel (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018....	86
Graphe 9 : Répartition des doses de paclitaxel (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	87
Graphe 10 : Répartition des préparations de Paclitaxel en fonction des services, en 2018, à l’IPC	87
Graphe 11 : Répartition des protocoles prescrit à l’IPC en 2018 contenant du 5-FU	89
Graphe 12 : Répartition des doses de FU (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018	90
Graphe 13 : Répartition des doses de paclitaxel (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	91
Graphe 14 : Répartition des préparations de 5-FU en fonction des services, en 2018, à l’IPC.....	91
Graphe 15 : Répartition des protocoles prescrit à l’IPC en 2018 contenant du cyclophosphamide.....	93
Graphe 16 : Répartition des doses de cyclophosphamide(en nombre) préparées de janv à déccc 201894	
Graphe 17: Répartition des doses de cyclophosphamide (en %) préparées de janvier à déc 2018	94

Graphe 18 : Répartition des prép de cyclophosphamide en fonction des services, en 2018, à l'IPC....	95
Graphe 19 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de l'azacytidine	97
Graphe 20 : Répartition des doses de d'azacididine (en nombre) préparées de janvier à déc 2018.....	98
Graphe 21 : Répartition des doses d'azacididine (en %) préparées de janvier à décembre 2018	98
Graphe 22 : Répartition des préparations d'azacididine en fonction des services, en 2018, à l'IPC	99
Graphe 23 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de l'oxaliplatine.....	101
Graphe 24 : Répartition des doses d'oxaliplatine (en nombre) préparées de janvier à déc 2018.....	102
Graphe 25 : Répartition des doses d'oxaliplatine (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	102
Graphe 26 : Répartition des préparations d'oxaliplatine en fonction des services, en 2018, à l'IPC..	102
Graphe 27 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 de la cytarabine	104
Graphe 28 : Répartition des doses de cytarabine (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018	105
Graphe 29 : Répartition des doses de cytarabine (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	105
Graphe 30 : Répartition des préparations de cytarabine en fonction des services, en 2018, à l'IPC ..	106
Graphe 31 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de la gemcitabine.....	107
Graphe 32 : Répartition des doses de gemcitabine (en nombre) préparées de janvier à déc 2018.....	107
Graphe 33 : Répartition des doses de gemcitabine (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	108
Graphe 34 : Répartition des préparations de Gemcitabine en fonction des services, en 2018, à l'IPC	108
Graphe 35 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de l'etoposide	110
Graphe 36 : Répartition des doses d'etoposide (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018 .	111
Graphe 37 : Répartition des doses d'etoposide (en %) préparées de janvier à décembre 2018	111
Graphe 38 : Répartition des préparations d'etoposide en fonction des services, en 2018, à l'IPC	111
Graphe 39 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de la doxorubicine	113
Graphe 40 : Répartition des doses de doxorubicine (en nombre) préparées de janv à déc 2018	114
Graphe 41 : Répartition des doses de doxorubicine (en %) préparées de janvier à décembre 2018 ...	114
Graphe 42 : Répartition des prép de doxorubicine en fonction des services, en 2018, à l'IPC.....	115
Graphe 43 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de l'irinotecan	116
Graphe 44 : Répartition des doses d'irinotecan(en nombre) préparées de janvier à décembre 2018...	117
Graphe 45 : Répartition des doses d'irinotecan (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	117
Graphe 46 : Répartition des préparations d'irinotecan en fonction des services, en 2018, à l'IPC.....	118
Graphe 47 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du carboplatine	120
Graphe 48 : Répartition des doses de carboplatine (en nombre) préparées de janvier à déc 2018.....	121
Graphe 49 : Répartition des doses de carboplatine (en %) préparées de janvier à décembre 2018	121
Graphe 50 : Répartition des prép de Carboplatine en fonction des services, en 2018, à l'IPC	121
Graphe 51 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du trastuzumab	123
Graphe 52 : Répartition des doses de trastuzumab (en nombre) préparées de janvier à déc 2018.....	124
Graphe 53 : Répartition des doses de trastuzumab (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	124
Graphe 54 : Répartition des préparations de trastuzumab en fonction des services, en 2018, à l'IPC	124
Graphe 55 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du cisplatine	126
Graphe 56 : Répartition des doses de cisplatine (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018	127
Graphe 57 : Répartition des doses de cisplatine (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	127
Graphe 58 : Répartition des préparations de Cisplatine en fonction des services, en 2018, à l'IPC...	127
Graphe 59 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du bortezomib SC.....	129
Graphe 60 : Répartition des doses de bortezomib (en nombre) préparées de janvier à déc 2018).....	130
Graphe 61 : Répartition des doses de bortezomib (en %) préparées de janvier à décembre 2018).....	130
Graphe 62 : Répartition des préparations de bortezomib en fonction des services, en 2018, à l'IPC .	130
Graphe 63 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de la vincristine	132
Graphe 64 : Répartition des doses de vincristine (en nombre) préparées de janvier à déc 2018	133
Graphe 65 : Répartition des doses de vincristine (en %) préparées de janvier à décembre 2018	133
Graphe 66 : Répartition des préparations de Vincristine en fonction des services, en 2018, à l'IPC .	134
Graphe 67 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du rituximab	135
Graphe 68 : Répartition des doses de rituximab (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018	136
Graphe 69 : Répartition des doses de rituximab (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	136
Graphe 70 : Répartition des préparations de Rituximab en fonction des services, en 2018, à l'IPC ..	136
Graphe 71 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de l'épirubicine	138
Graphe 72 : Répartition des doses d'épirubicine (en nombre) préparées de janvier à déc 2018.....	139

Graphe 73 : Répartition des doses d'épirubicine (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	139
Graphe 74 : Répartition des préparations d'Epirubicine en fonction des services, en 2018, à l'IPC..	139
Graphe 75 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du nivolumab.....	141
Graphe 76 : Répartition des doses de nivolumab (en nombre) préparées de janvier à déc 2018.....	142
Graphe 77 : Répartition des doses de nivolumab (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	142
Graphe 78 : Répartition des préparations de nivolumab en fonction des services, en 2018, à l'IPC..	142
Graphe 79 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant trastuzumab Sc	144
Graphe 80 : Répartition des prép de Trastuzumab en fonction des services, en 2018, à l'IPC.....	145
Graphe 81 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du bevacizumab.....	146
Graphe 82 : Répartition des doses de bevacizumab (en nombre) préparées de janvier à déc 2018	146
Graphe 83 : Répartition des doses de bevacizumab (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	147
Graphe 84 : Répartition des prépde Bevacizumab en fonction des services, en 2018, à l'IPC.....	147
Graphe 85 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du Rituximab Sc.....	149
Graphe 86 : répartition des préparations de rituximab Sc en fonction des services, en 2018, à l'IPC	150
Graphe 87 : Répartition des doses d'eribuline (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018...	151
Graphe 88 : Répartition des doses d'éribuline (en %) préparées de janvier à décembre 2018	151
Graphe 89 : Répartition des préparations d'eribuline en fonction des services, en 2018, à l'IPC	152
Graphe 90 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du docetaxel	153
Graphe 91 : Répartition des doses de docetaxel (en nombre) préparées de janvier à décembre 2018	154
Graphe 92 : Répartition des doses de docetaxel (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	154
Graphe 93 : Répartition des préparations de Docetaxel en fonction des services, en 2018, à l'IPC...	154
Graphe 94 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de la fludarabine.....	156
Graphe 95 : Répartition des doses de Fludarabine (en nombre) préparées de janvier à déc 2018.....	157
Graphe 96 : Répartition des doses de Fludarabine (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	157
Graphe 97 : Répartition des préparations de Fludarabine en fonction des services, en 2018, à l'IPC	157
Graphe 98 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du pemetrexed	158
Graphe 99 : Répartition des doses de pemetrexed (en nombre) préparées de janvier à déc 2018.....	159
Graphe 100 : Répartition des doses de docetaxel (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	159
Graphe 101 : Répartition des prép de pemetrexed en fonction des services, en 2018, à l'IPC	159
Graphe 102 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de l'ifosfamide	161
Graphe 103 : Répartition des doses d'ifosfamide (en nombre) préparées de janvier à déc 2018.....	161
Graphe 104 : Répartition des doses d'ifosfamide (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	162
Graphe 105 : Répartition des prép de d'ifosfamide en fonction des services, en 2018, à l'IPC	162
Graphe 106 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de la vinorelbine.....	163
Graphe 107 : Répartition des doses de Vinorelbine (en nombre) préparées de janvier à déce 2018 ..	163
Graphe 108 : Répartition des doses de vinorelbine (en %) préparées de janvier à décembre 2018....	164
Graphe 109 : Répartition des prép de vinorelbine en fonction des services, en 2018, à l'IPC.....	164
Graphe 110 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de la dacarbazine.....	166
Graphe 111 : Répartition des doses de dacabazine (en nombre) préparées de janvier à déc 2018.....	166
Graphe 112 : Répartition des doses de dacabazine (en %) préparées de janvier à décembre 2018	166
Graphe 113 : Répartition des prép de dacarbazine en fonction des services, en 2018, à l'IPC.....	167
Graphe 114 : Répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant de l'idarubicine.....	168
Graphe 115 : Répartition des doses d'idarubicine (en nombre) préparées de janvier à déc 2018.....	168
Graphe 116 : Répartition des doses d'idarubicine (en %) préparées de janvier à décembre 2018.....	168
Graphe 117 : Répartition des préparations d'idarubicine en fonction des services, en 2018, à l'IPC.	169
Graphe 118 : répartition des protocoles prescrit à l'IPC en 2018 contenant du carfilzomib.....	170
Graphe 119 : Répartition des doses de carfilzomib (en nombre) préparées d'aout 2018 à avril 2019	170
Graphe 120 : Répartition des doses de carfilzomib (en %) préparées d'aout 2018 à avril 2019.....	170
Graphe 121 : Répartition des prép de Carfilzomib en fonction des services, en 2018, à l'IPC	171
Graphe 122 : Proportion de préparations en flux tendu et anticipés pour les 6 DCI potentielles à la standardisation (données janvier – juin 2019).....	176
Graphe 123 : Nombre de préparations en DS réalisées à l'IPC par mois.....	185
Graphe 124 : Nombre de DS préparées en janvier 2019 par DCI et par dosages.....	185
Graphe 125 : Nombre de DS préparées en février 2019 par DCI et par dosages	185
Graphe 126 : Nombre de DS préparées en mars 2019 par DCI et par dosages.....	186

Graphe 127 : Nombre de DS préparées en avril 2019 par DCI et par dosages	186
Graphe 128 : Nombre de DS préparées en mai 2019 par DCI et par dosages.....	186
Graphe 129 : Nombre de DS préparées en juin 2019 par DCI et par dosages	187
Graphe 130 : Proportion des causes de délai de mise à disposition long	191
Graphe 131 : Pourcentage de préparations nominatives et de préparations standards préparées par heure en fonction des mois.....	192
Graphe 132 : Pourcentage des préparations totales (nominatives + standards) préparées en fonction de l'heure, avant la mise en place des DS (janvier – rouge) et après la mise en place des DS (fevrier à juin – bleu)	192
Graphe 133 : Répartition des DS jetées par DCI et dosages en fonction des mois	193
Graphe 134 : Répartition(en nombre) des préparations flux tendu et Ho dispensées en nominatif à l'UDJ alors qu'une DS existe	196
Graphe 135 : Taux de préparations flux tendu et Ho dispensées en DS à l'UDJ par mois et taux potentiel.....	196
Graphe 136 : Proportion de DS dispensées en fonction de l'UDJ ou d'un service d'hospitalisation .	197
Graphe 137 : Répartition des attributions des DS dans les services d'hospitalisation en fonction de l'heure.....	198
Graphe 138 : Proportion de préparations anticipées, et non anticipées, sur les préparations dispensées en DS à l'UDJ	198
Graphe 139 : Nombre (et %) de DS par DCI et dosage dispensées sur des prescriptions anticipées et non anticipées.....	199
Graphe 140 : Pourcentage total de préparations réalisées en nominatif, par mois, pour lesquelles une DS existe (UDJ - flux tendu – Ho).....	200
Graphe 141 : Proportion de préparation nominative du transtuzumab (aux différents dosages) au cours des mois.....	200
Graphe 142 : nombre de questionnaires de satisfaction retournés	202
Graphe 143 : Délai moyen (en jour) entre la préparation et l'attribution d'une DS.....	208

Liste des tableaux

Tableau 1 : Préparations anticipées à L'HEGP [29]	28
Tableau 2 : résultats sur 6 mois avant et après la mise en place de OncoSuite® [32].....	31
Tableau 3 : Formules de calcul de la Surface Corporelle (SC) [41].....	33
Tableau 4 : Comparaison des SC obtenues par les différentes formules pour 3 personnes [42].....	35
Tableau 5 : Sources potentielles de variabilités (adaptée de Zavery & Marsh (2011) [68])	38
Tableau 6 : Standardisation des doses de Fluorouracile (5-FU)- association de plusieurs seringues (d'après [9]).....	41
Tableau 7 : Standardisation des doses de Doxorubicine selon la méthode du DB basée sur la SC	42
Tableau 8 : standardisation des doses de Doxorubicine selon la méthode du dose-banding basée sur l'agent anticancéreux.....	43
Tableau 9 : Standardisation logarithmique des doses de chimiothérapie (D'après [68])	44
Tableau 10 : AUC obtenues selon les 3 méthodes [81].....	45
Tableau 11 : Schéma posologique de la capécitabine dans les cancers gastriques avancés (dose : 1000 mg/m ² , deux fois par jour) [76]	46
Tableau 12 : Mise en place de seringues de DS pour les 5 DCI les plus fabriquées. Selon [9]	56
Tableau 13 : Production (en %) couverte par les 6 DS choisies à l'institut curie et à l'hôpital saint Louis [73]	57
Tableau 14 : DS choisies pour les 6 DCI mises en place à l'institut Curie et à l'hôpital Saint Louis [73]	58
Tableau 15 : Exemples de contrôles mis en place pour les préparations hospitalières de DS dans 3 établissements.....	63
Tableau 16 : Nombre de préparations par DCI réalisées en 2018 à l'IPC, classées par ordre alphabétique	77
Tableau 17 : caractéristiques des DCI ayant plus de 250 préparations par ans en 2018 à l'IPC.....	80
Tableau 18 : Données de stabilités des 30 DCI éligibles à la standardisation à l'IPC	82

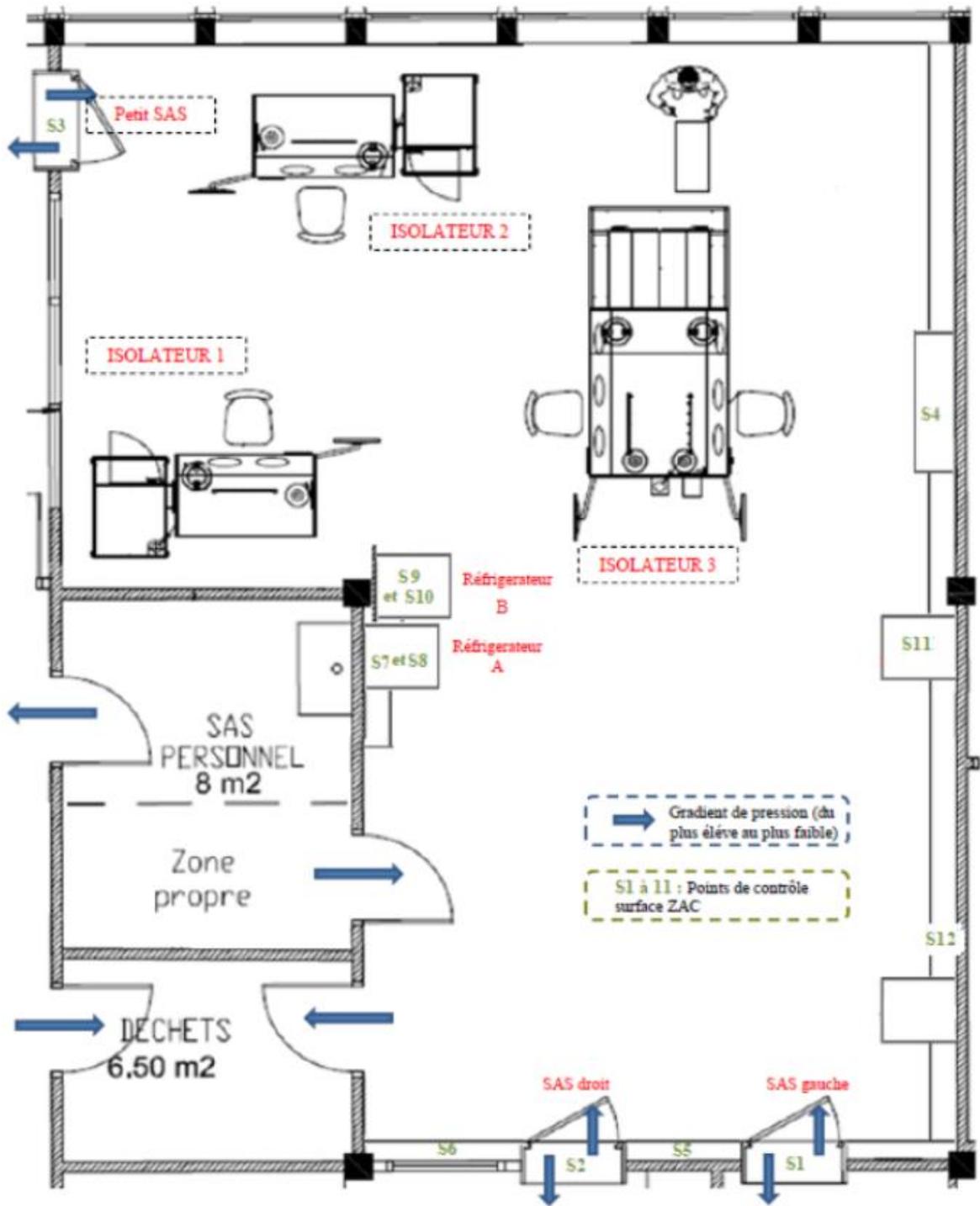
Tableau 19 : Principaux schémas de prescription du paclitaxel à l'IPC en 2018.....	86
Tableau 20 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le paclitaxel et pourcentages d'erreurs.....	88
Tableau 21 : Nombre de préparations de paclitaxel réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	88
Tableau 22 : Principaux schémas de prescription du 5-FU à l'IPC en 2018.....	90
Tableau 23 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le 5-FU et pourcentages d'erreurs.....	92
Tableau 24 : Nombre de préparations réalisées pour le 5-FU en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	92
Tableau 25 : Principaux schémas de prescription du cyclophosphamide à l'IPC en 2018.....	94
Tableau 26 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le cyclophosphamide et pourcentages d'erreurs.....	96
Tableau 27 : Nombre de préparations réalisées de cyclophosphamide en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	96
Tableau 28 : Schéma de prescription de l'azacytidine à l'IPC en 2018.....	98
Tableau 29 : Doses prescrites minimales et maximales correspondant à chaque DS pour l'azacitidine et pourcentages d'erreurs.....	100
Tableau 30 : Nombre de préparations d'azacitidine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	100
Tableau 31 : Principaux schémas de prescription de l'oxaliplatine à l'IPC en 2018.....	101
Tableau 32 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour l'oxaliplatine et pourcentages d'erreurs.....	103
Tableau 33 : Nombre de préparations d'oxaliplatine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	103
Tableau 34 : Principaux schémas de prescription de la cytarabine à l'IPC en 2018.....	105
Tableau 35 : Principaux schémas de prescription de la gemcitabine à l'IPC en 2018.....	107
Tableau 36 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour la gemcitabine et pourcentages d'erreurs.....	109
Tableau 37 : Nombre de préparations de gemcitabine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	109
Tableau 38 : Principaux schémas de prescription de l'étoposide à l'IPC en 2018.....	110
Tableau 39: Doses prescrites minimales et maximales correspondant à chaque DS pour l'étoposide et pourcentages d'erreurs.....	112
Tableau 40 : Nombre de préparations d'étoposide réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	112
Tableau 41 : Principaux schémas de prescription de doxorubicine à l'IPC en 2018.....	114
Tableau 42: Doses prescrites minimales et maximales correspondant à chaque DS pour la doxorubicine et pourcentages d'erreurs.....	115
Tableau 43 : Nombre de préparations de doxorubicine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	116
Tableau 44 : Principaux schémas de prescription de l'irinotecan à l'IPC en 2018.....	117
Tableau 45: Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour l'irinotecan et pourcentages d'erreurs.....	118
Tableau 46 : Nombre de préparations d'irinotecan réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	119
Tableau 47 : Principaux schémas de prescription de la carboplatine à l'IPC en 2018.....	120
Tableau 48 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le carboplatine et pourcentages d'erreurs.....	122
Tableau 49 : Nombre de préparations de carboplatine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	122
Tableau 50 : Principaux schémas de prescription du trastuzumab à l'IPC en 2018.....	123
Tableau 51: Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le trastuzumab et pourcentages d'erreurs.....	125

Tableau 52 : Nombre de préparations de trastuzumab réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	125
Tableau 53 : Principaux schémas de prescription du cisplatine à l'IPC en 2018.....	126
Tableau 54 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le cisplatine et pourcentages d'erreurs.....	128
Tableau 55 : Nombre de préparations de cisplatine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	128
Tableau 56 : Principaux schémas de prescription du bortezomib à l'IPC en 2018.....	129
Tableau 57: Doses prescrites minimales et maximales correspondant à chaque pour le trastuzumab DS et pourcentages d'erreurs.....	131
Tableau 58 : Nombre de préparations de trastuzumab réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	131
Tableau 59 : Principaux schémas de prescription de la vincristine à l'IPC en 2018.....	133
Tableau 60 : Doses prescrites minimales et maximales correspondant à chaque DS pour la vincristine et pourcentages d'erreurs.....	134
Tableau 61 : Nombre de préparations de vincristine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	134
Tableau 62 : Principaux schémas de prescription du rituximab à l'IPC en 2018.....	135
Tableau 63 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le rituximab et pourcentages d'erreurs.....	137
Tableau 64 : Nombre de préparations de rituximab réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	137
Tableau 65 : Principaux schémas de prescription de l'épirubicine à l'IPC en 2018.....	138
Tableau 66 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour l'épirubicine et pourcentages d'erreurs.....	140
Tableau 67 : Nombre de préparations d'épirubicine réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	140
Tableau 68 : Principaux schémas de prescription du nivolumab à l'IPC.....	141
Tableau 69 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le nivolumab et pourcentages d'erreurs.....	143
Tableau 70 : Nombre de préparations de nivolumab réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	143
Tableau 71 : Nombre de préparations de nivolumab réalisées en 2019 pour chaque DS.....	144
Tableau 72 : Principaux schémas de prescription du trastuzumab à l'IPC en 2018.....	144
Tableau 73 : Principaux schémas de prescription du bevacizumab à l'IPC en 2018.....	146
Tableau 74 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le bevacizumab et pourcentages d'erreurs.....	148
Tableau 75 : Nombre de préparations de bevacizumab réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	148
Tableau 76 : Principaux schémas de prescription du rituximab Sc à l'IPC en 2018.....	149
Tableau 77 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour l'éribuline et pourcentages d'erreurs.....	152
Tableau 78 : Nombre de préparations d'éribuline réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	152
Tableau 79 : Principaux schémas de prescription de docetaxel à l'IPC en 2018.....	153
Tableau 80 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le docetaxel et pourcentages d'erreurs.....	155
Tableau 81 : Nombre de préparations de docetaxel réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	155
Tableau 82 : Principaux schémas de prescription de la fludarabine à l'IPC en 2018.....	156
Tableau 83 : Principaux schémas de prescription du pemetrexed à l'IPC en 2018.....	158
Tableau 84 : Doses prescrites et calculées minimales et maximales correspondant à chaque DS pour pemetrexed et pourcentages d'erreurs.....	160
Tableau 85 : nombre de préparations de pemetrexed réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant.....	160

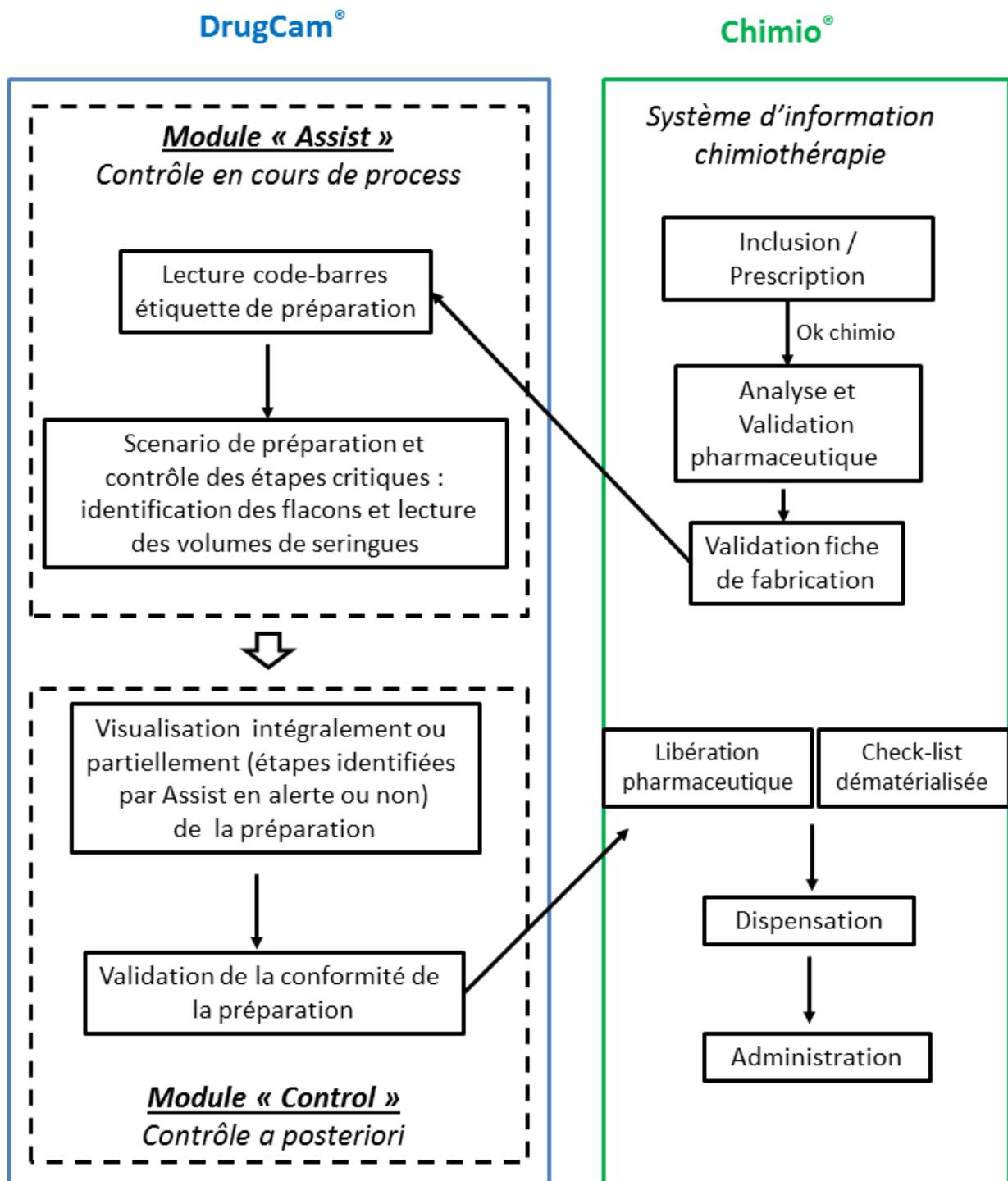
Tableau 86 : principaux schémas de prescription de l'ifosfamide à l'IPC en 2018	161
Tableau 87 : Principaux schémas de prescription de la vinorelbine à l'IPC en 2018	163
Tableau 88: Doses prescrites minimales et maximales correspondant à chaque DS et pourcentages d'erreurs	164
Tableau 89 : Nombre de préparations réalisées en 2018 pour chaque intervalle et pourcentage correspondant	165
Tableau 90 : Principaux schémas de prescription de la dacarbazine à l'IPC en 2018.....	166
Tableau 91 : Principaux schémas de prescription de l'idarubicine à l'IPC en 2018	168
Tableau 92 : principaux schémas de prescription du carfilzomib à l'IPC	170
Tableau 93 : Doses prescrites minimales et maximales correspondant à chaque DS pour le carfilzomib et pourcentages d'erreurs.....	171
Tableau 94 : Nombre de préparations de carfilzomib réalisées pour chaque intervalle et pourcentage correspondant	172
Tableau 95 : Bilan des molécules éligibles à la standardisation après étude de nos critères	172
Tableau 96 : Stock optimal et minimum pour chaque DS mises en place au 30 juin 2019	175
Tableau 97 : Répartition du nombre de préparations nominative et standards dispensées par mois pour l'UDJ	187
Tableau 98 : Délai de mise à disposition des DS par mois.....	188
Tableau 99 : Délai de mise à disposition des préparations nominatives par mois	189
Tableau 100 : Délai de mise à disposition moyen (DS et préparations nominatives) par mois	189
Tableau 101 : Délai moyen entre la validation pharmaceutique et la dispensation (DS et préparations nominatives) par mois	189
Tableau 102 : Délai moyen entre la validation médicale et l'administration (DS et préparations nominatives) par mois	190
Tableau 103 : Nombre de DS préparées et jetées par mois	193
Tableau 104 : Nombre de préparations réalisées en DS attribuées par mois à l'UDJ	194
Tableau 105 : Nombre de préparation en DS dispensées par mois à l'UDJ – non anticipées	194
Tableau 106 : Nombre de préparation en DS dispensées par mois à l'UDJ - non anticipées - Ho	195
Tableau 107 : Nombre de préparations en DS dispensées en service d'hospitalisation	197
Tableau 108 : Nombre de prescription en DS et de non prescription en DS par DCI.....	201
Tableau 109 : Résultats du questionnaire de satisfaction aux PPH.....	203
Tableau 110 : résultats du questionnaire de satisfaction aux IDE	204
Tableau 111 : résultats du questionnaire de satisfaction aux prescripteurs	205
Tableau 112 : Résumé des résultats permettant l'élaboration d'un planning de fabrication par DCI et dosages	209
Tableau 113 : Planning des stocks optimaux de chaque DS et dosage permettant de constituer 15 jours de stocks	209

Annexes

Annexe 1 : plan de la ZAC (IPC)



Annexe 2 : Circuit du circuit chimio® et DrugCam à l'IPC



Annexe 3 : Formulaire CPV

FICHE D'INTERROGATOIRE MÉDICAL CHIMIOTHÉRAPIE PRÉ-VALIDÉE (CPV)

00000000000000000000

PATIENT

IPP	<input type="text" value="1911818"/>	PRÉNOM DU PATIENT	<input type="text" value="██████████"/>
NOM USUEL DU PATIENT	<input type="text" value="██████████"/>	DATE DE NAISSANCE	<input type="text" value="24/05/1966"/>
NOM DE NAISSANCE DU PATIENT	<input type="text" value="██████████"/>		

IDENTIFICATION

N° LABORATOIRE D'ANALYSE	<input type="text" value="04.42.53.42.88"/>	NOM LABORATOIRE D'ANALYSE	<input type="text"/>
TÉL. DOMICILE DU PATIENT	<input type="text" value="06.46.52.98.95"/>	TÉL. MOBILE DU PATIENT	<input type="text"/>
CURE / CHIMIOTHÉRAPIE	<input type="text" value="C2J15 taxol herceptin ."/>		
APPLI CPV SANS BILAN BIO J8 J15	<input type="radio"/> Oui <input checked="" type="radio"/> Non <input type="checkbox"/>		

QUESTIONNAIRE

<u>HOSPITALISATION INTER-CURE</u>	<input type="radio"/> Oui <input checked="" type="radio"/> Non
<u>CHIMIOTHÉRAPIE PRESCRITE</u>	<input checked="" type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
<u>NAUSÉES</u>	<input type="radio"/> Grade 0 <input checked="" type="radio"/> Grade 1 <input type="radio"/> Grade 2 <input type="radio"/> Grade 3 <input type="radio"/> Grade 4 GRADE NCI DÉBUT J <input type="text" value=""/> TRAITEMENT EFFICACE <input type="text"/>
<u>FIÈVRE, FRISSONS SANS PRISE DE PARACÉTAMOL</u>	<input type="radio"/> Oui <input checked="" type="radio"/> Non
<u>PRÉSENCE DE SIGNES B</u>	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
<u>ASTHÉNIE</u>	<input type="radio"/> Grade 0 <input checked="" type="radio"/> Grade 1 <input type="radio"/> Grade 2 <input type="radio"/> Grade 3 <input type="radio"/> Grade 4 GRADE NCI DÉBUT J <input type="text" value=""/>
<u>NEUROPATHIE</u>	<input checked="" type="radio"/> Grade 0 <input type="radio"/> Grade 1 <input type="radio"/> Grade 2 <input type="radio"/> Grade 3 <input type="radio"/> Grade 4 GRADE NCI DÉBUT J <input type="text" value=""/> TYPE <input type="checkbox"/> Dysesthésie <input type="checkbox"/> Paresthésie <input type="checkbox"/> Hypoesthésie <input type="checkbox"/> Hyperesthésie au froid

SAIGNEMENTS

Oui Non

DIARRHÉES / CONSTIPATION

DÉBUT J

GRADE 0 GRADE 1 GRADE 2 GRADE 3 GRADE 4

DYSPNÉES / TOUX

GRADE 0 GRADE 1 GRADE 2 GRADE 3 GRADE 4

OEDÈMES DES MEMBRES INFÉRIEURS

GRADE 0 GRADE 1 GRADE 2 GRADE 3 GRADE 4

DOULEURS

GRADE 0 GRADE 1 GRADE 2 GRADE 3 GRADE 4

FEVG

LIEN IDÉE MÉDECIN

Oui Non

TRAITEMENTS EN COURS

Douleurs diffuses importantes

CLINIQUE

OMS 0 1 2 3 4

POIDS

73.000

HB

PNN

PLAQUETTES

CRÉATININE

DÉCISION THÉRAPEUTIQUE

CPV

Oui Non

MOTIF D'ANNULATION

Chimio remise en CS pour avis médical - Evènement clinique significatif

PRÉCISER MOTIF D'ANNULATION

Douleurs

REPORT

MOTIF DE REPORT

Oui Non

Douleurs

Annexe 4

ENQUETE DE SATISFACTION



PREPARATEURS

Mise en place des doses standards (DS) à l'IPC

	Oui, tout à fait	Oui, assez	Non, pas vraiment	Non, pas du tout
1- Pensez-vous avoir été assez informé sur ce concept ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Avez-vous connaissance des molécules pour lesquelles des DS existent ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Avez-vous connaissance des dosages des molécules pour lesquelles des DS existent ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4- La proposition par chimio de l'utilisation d'une DS est-elle adaptée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- Maîtrisez-vous la méthode de ré-étiquetage des DS attribuée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- Pensez-vous avoir été assez formé sur ces procédures ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Pensez-vous à regarder les stocks de DS lorsque vous êtes aux fiches le matin ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8- Lorsqu'une DS préparée à l'avance existe pour une prescription du jour même de l'UDJ utilisez-vous toujours la DS ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9- Lorsqu'une DS préparée à l'avance existe pour une prescription du jour même d'un service d'hospitalisation utilisez-vous toujours la DS ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10- Lorsqu'une DS préparée à l'avance existe pour une prescription anticipée (UDJ ou service) utilisez-vous une DS ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11- Pensez-vous que les moyens mis en place pour sécuriser le circuit des DS sont suffisants et appliqués ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12- Selon vous, depuis la mise en place des DS, l'activité est-elle plus fluide ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13- Dans l'ensemble êtes-vous satisfait de la mise en place des DS ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dans quelles circonstances substituez-vous une prescription en DS destinée à un patient hospitalisé en une DS préparée à l'avance?

.....

A quel moment de la journée lancez-vous la préparation de DS ?

.....

Quelles sont les DS qui périment le plus souvent ?

.....

Avez-vous des remarques ?

.....

MERCI

Annexe 5

ENQUETE DE SATISFACTION



IDE – IDEP - CADRE

Mise en place des doses standards (DS) à l'IPC

	Oui, tout à fait	Oui, assez	Non, pas vraiment	Non, pas du tout
1- Pensez-vous avoir été assez informé sur les DS mise en place à l'IPC ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Avez-vous connaissance des molécules pour lesquelles des DS existent ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Selon vous, par rapport à la dose prescrite (calculée en fonction de la surface corporelle) une DS dispensée peut-elle différer de plus de 10% ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4- Selon vous la méthode d'étiquetage des préparations standards attribuée à un patient est – elle adaptée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- Selon vous, depuis la mise en place des DS, le délai de mise à disposition des poches par la pharmacie a-t-il diminué ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- Selon vous, la mise en place des DS entraîne-t-elle une amélioration en terme de fluidité / rotation des fauteuils à l'UDJ ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Pensez-vous que les patients ressentent un bénéfice en terme délai d'attente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8- Dans l'ensemble êtes-vous satisfait de la mise en place des DS ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Avez-vous des remarques ?

.....
.....

MERCI

Annexe 6

ENQUETE DE SATISFACTION



PRESCRIPTEURS

Mise en place des doses standards (DS) à l'IPC

	Oui, tout à fait	Oui, assez	Non, pas vraiment	Non, pas du tout
1- Pensez-vous avoir été assez informé sur le travail en cours concernant les DS ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Avez-vous connaissance des molécules pour lesquelles des DS existent ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Avez-vous connaissance des dosages des molécules pour lesquelles des DS existent ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4- Selon vous, une DS peut-elle différer de plus de 10% de la dose calculée en fonction de la surface corporelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- La proposition de remplacement d'une prescription par une DS par le logiciel chimio est-elle visible ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- Acceptez-vous systématiquement le remplacement de la prescription par une DS lorsqu'elle existe ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Pensez-vous que les patients ressentent un bénéfice en termes de délai d'attente depuis la mise en place des DS ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8- Dans l'ensemble êtes-vous satisfait de la mise en place des DS ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Quelles sont les causes pour lesquelles vous pouvez ne pas accepter le remplacement d'une prescription par une DS ?

.....
.....

Quelles molécules souhaitez-vous rajouter à la liste des DS déjà existante ?

.....
.....

Quel sont, selon vous, les points à améliorer ? Avez-vous des remarques sur ce travail ?

.....
.....

MERCI