

Master en Pharmacie

Travail Personnel de Recherche

EVALUATION ECONOMIQUE D'UNE CENTRALISATION À LA PHARMACIE DES HUG DE LA RECONSTITUTION DES ANTICORPS MONOCLONAUX POUR L'ONCOLOGIE

présenté à la

Faculté des sciences de
L'Université de Genève

par

Léa MARTINET

Unité de recherche
Pharmacie hospitalière et clinique

Directeur de l'unité
Prof. Pascal Bonnabry

Autres responsables

Dre Lucie Bouchoud, Dre Ludivine Falaschi

Genève 2017

RESUME

Introduction : Les anticorps monoclonaux, issus de la thérapie ciblée, sont aujourd'hui utilisés dans le cadre d'un traitement oncologique. Actuellement reconstitués en unités de soins aux HUG, la question de centralisation des anticorps se pose pour des raisons d'économie. En effet, ces médicaments sont très onéreux et possèdent parfois des conditionnements inadaptés aux doses prescrites ce qui peut engendrer des pertes financière importantes. Le but de ce projet est d'évaluer la pertinence économique et d'étudier la faisabilité d'une centralisation à la pharmacie des HUG des anticorps monoclonaux utilisés dans les traitements d'oncologie.

Méthode : Les coûts générés par la production d'anticorps en unités de soins seront comparés aux coûts et recettes générées si les anticorps étaient centralisés à la pharmacie. Pour cela une analyse rétrospective sur l'année 2016 est effectuée à partir des commandes d'emballage d'anticorps effectués par les services à la pharmacie et les prescriptions informatisées d'anticorps. Pour connaître les pratiques, actuellement réalisées dans les services sur la reconstitution des anticorps, des visites au sein des unités d'oncologies (ceux consommant les plus d'anticorps) sont effectuées. A partir de ces observations, du fichier de prescriptions d'anticorps en 2016 et de la stabilité des molécules, le nombre de flacon nécessaire est comptabilisé selon 3 cas : reconstitué en unité de soin en arrondissant les doses, reconstitué en unité de soin sans arrondir les doses et reconstitué à la pharmacie. Le coût des flacons pour les 3 visions permet de connaître l'économie possible dans le cas d'une centralisation.

Les poches administrées en ambulatoire sont comptabilisées pour ensuite multiplier ce nombre par 59 CHF (tarification selon la Liste des médicaments avec tarifs). Cette tarification génère donc une recette supplémentaire pris en compte dans le gain potentiel d'une centralisation.

En parallèle, un sondage est mis en place pour connaître la tendance dans les hôpitaux en suisse sur la question de centralisation des anticorps au sein de l'établissement.

Résultats : Il y a une augmentation de 26% de poches d'anticorps administrées entre 2015 et 2016 ainsi qu'une augmentation de 20% de patient. Le gain financier sur les flacons en centralisant est estimé à 46'200 CHF/an. A cela s'ajoute la recette obtenue grâce à la tarification selon la LMT c'est à dire 110'000 CHF/an. L'ajout des anticorps à l'activité de la pharmacie représente 3h45 de travail quotidien supplémentaire ce qui représente un 50 % d'ETP d'un préparateur.

Conclusion : Le choix d'une centralisation au sein des HUG reste discutable puisque l'intérêt économique n'est pas aussi évident que prévu. En effet, les infirmières s'organisent en arrondissant les doses pour ne pas avoir de reliquats. De plus l'augmentation constante des anticorps au cours de ces dernières années peut rendre une centralisation délicate d'un point de vue logistique (infrastructure, personnels...). La recette générée par les poches administrées en soin ambulatoire pourrait autofinancer le projet mais une question d'éthique auprès de la société rentre en jeu. Le gain de sécurité pour le patient (fabrication BPF, traçabilité...) semble donc être le seul argument valable pour une centralisation.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tenais à remercier le Professeur Pascal Bonnabry, pharmacien-chef des Hôpitaux Universitaires de Genève, pour son accueil au sein de son équipe et surtout de m'avoir donné l'opportunité de découvrir le monde de la pharmacie hospitalière mais aussi des unités de soins.

Je souhaiterais remercier Ludivine Falaschi, pharmacienne responsable de l'unité des cytostatiques, pour son enthousiasme, sa bonne humeur et surtout d'avoir pris le temps de m'accompagner tout au long de ce travail aussi bien lors des visites en unités de soins que par ses conseils.

Je remercie Lucie Bouchoud, pharmacienne responsable du secteur de production, pour ses relectures et nombreux conseils dans l'évolution de ce travail.

J'aimerais remercier Laurent Carrez pour sa relecture et son accompagnement dans les unités de soin.

Merci aussi à Salim et Elodie de m'avoir fait découvrir la production des cytostatiques.

Merci à tous les collaborateurs de la pharmacie des HUG pour leur accueil et gentillesse.

Je tenais à remercier les infirmières du service oncologie ambulatoire, onco-gynécologie ambulatoire et 7-BL d'avoir accepté ma visite au sein de leur service et d'avoir pris le temps de discuter et de me montrer leur métier.

Table des matières

Résumé	2
Remerciements.....	3
1 Introduction.....	7
1.1 L'oncologie et les anticorps	7
1.2 Les anticorps monoclonaux.....	7
1.2.1 Définition	7
1.2.2 Structure.....	8
1.2.3 Méthode de fabrication	8
1.3 La prescription d'un anticorps	10
1.3.1 Principe de dose	10
1.3.2 Posologie : Surface corporelle ou poids ?.....	10
1.4 La reconstitution et l'administration en unités de soins	11
1.5 La centralisation de la fabrication des anticorps monoclonaux en pharmacie.....	11
1.5.1 Economie	12
1.5.2 Toxicité.....	13
1.6 Avantages et inconvénients d'une centralisation	15
1.7 Objectif du projet.....	15
2 Méthode.....	15
2.1 Description générale du projet	16
2.2 Le sondage destiné aux autres hôpitaux suisses.....	16
2.3 Comparaison unités de soins/pharmacie : économie des flacons et des milligrammes d'anticorps	17
2.3.1 Stabilité physico-chimique des anticorps.....	17
2.3.2 Evaluation selon la consommation des anticorps	17
2.3.3 Evaluation en unité de soin.....	18
2.3.4 Evaluation selon les prescriptions des anticorps	19
2.4 La tarification ambulatoire selon la Liste des Médicaments avec Tarifs	20
2.5 Les coûts annexes	20
2.5.1 Le coût de l'emploi d'un préparateur.....	20
2.5.2 Les coûts non pris en considération.....	21
3 Résultats.....	21
3.1 Sondage	21
3.1.1 Vision globale des hôpitaux en Suisse	21
3.1.2 Centralisation à la pharmacie.....	22
3.1.3 À la pharmacie et en unités de soins.....	23
3.2 Consommation des anticorps dans les services.....	24
3.3 Evaluation des prescriptions d'anticorps en oncologie	25
3.3.1 Evolution des anticorps utilisés en oncologie 2015/2016	25
3.3.2 Nombre de patients et de poches sur 2016 aux HUG.....	26
3.3.3 La proportion de poches en hospitalière/ambulatoire	27
3.4 Stabilité des anticorps.....	27
3.5 Comparaison pharmacie vs unités de soins	28
3.6 La visite en unité de soin.....	29
3.7 Le coût d'emploi d'un préparateur	30
4 Discussion.....	30
4.1 Evolution des anticorps.....	31
4.2 Les prescriptions ambulatoires, un apport pour la centralisation.....	33
4.3 Intérêt d'une centralisation : la sécurité du patient.....	33
4.4 Limite des chiffres obtenus.....	34

4.5	La faisabilité d'une centralisation.....	35
4.6	Réorganisation des services, une obligation pour le confort de tous.....	36
4.7	L'arrivée des biosimilaires, une diminution des coûts de traitement.....	36
4.8	La tendance en Suisse	37
4.9	Perspectives	37
5	Conclusion & perspective	38
6	Bibliographie.....	39
7	Annexe	43

Liste des abréviations

ADC : Antibody drug conjugated
ADN : Acide désoxyribonucléique
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules
CCRM : Cancer colorectal métastatique
CDR : Complementarity determining regions
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DCI : Dénomination commune internationale
ETP : Equivalent Temps Plein
GSASA : Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux
HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève
LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique
LAGCs : Lymphome anaplasique à grandes cellules systémiques
LAMal : Loi fédérale sur l'assurance maladie
LH : Lymphome hodgkinien
LLC : Lymphome non chronique
LMT : Liste des médicaments avec tarifs
mAb : Anticorps monoclonal
NIOSH : Institut national des Etats-Unis pour la sécurité et santé au travail
NSCLC : Cancer poumon à non petites cellules
OMS : Organisation mondiale de la santé
PE : Polyéthylène
PP : Polypropylène
POF : Polyoléfine
PVC : Polychlorure de vinyle
PSM : Postes de sécurité microbiologique
SC : Surface corporelle
SNC : Système nerveux centrale
SUVA : Caisse Nationale Suisse d'Assurance en cas d'Accidents
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
ZAC : Zone à atmosphère contrôlée

1 INTRODUCTION

1.1 L'oncologie et les anticorps

L'oncologie est un domaine de santé diagnostiquant et traitant le cancer dont le nombre de patient augmente constamment. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer est la 2^{ème} cause de décès en 2016 dans le monde et celle-ci devrait augmenter de 70% au cours des prochaines décennies. (1). Il existe depuis de nombreuses années divers traitements oncologiques comme par exemple les chimiothérapies, la chirurgie, la radiothérapie... (2) En fonction de l'état clinique du patient, ces techniques sont souvent associées entre elles pour obtenir de meilleurs résultats. Le but d'un traitement oncologique est d'éradiquer ou ralentir la progression de la tumeur en détruisant les cellules cancéreuses et en empêchant la division cellulaire non contrôlée. Le problème majeur de ces traitements est que les cellules saines sont aussi touchées ce qui entraîne de nombreux effets indésirables. C'est pourquoi la thérapie ciblée est une voie prometteuse de traitement contre le cancer puisque les médicaments vont s'attaquer directement aux cellules tumorales en diminuant l'impact sur les cellules saines. (3) (4) Il y a donc une augmentation de l'efficacité du traitement et une réduction des effets secondaires (alopécie, aplasie, nausées, vomissement etc...).

Les anticorps monoclonaux (mAb) appartiennent à la thérapie ciblée. Ce sont de nouvelles molécules, qui font partie de la famille des protéines modifiées issues de la biotechnologie et enregistrées comme médicaments. L'utilisation des anticorps monoclonaux est très variée : oncologie, rhumatologie, maladies inflammatoires ou auto-immunes, maladies infectieuses mais aussi pour le diagnostic du VIH ou comme test de grossesse. (5) Dans le cadre de ce travail, seuls les anticorps liés à l'oncologie seront considérés. En vingt ans une vingtaine d'anticorps a été mise sur le marché. Ils sont souvent prescrits en association avec des chimiothérapies. (6)

Aujourd'hui, la question de la centralisation à la pharmacie se pose dans de nombreux hôpitaux que ce soit pour des raisons d'économie ou de toxicité. En effet, ces produits sont très onéreux et ont des conditionnements qui sont parfois inadaptés aux doses prescrites ce qui peut engendrer des pertes financières importantes.

1.2 Les anticorps monoclonaux

1.2.1 Définition

Un anticorps est une protéine produite par les plasmocytes (cellules du système immunitaire) lors de la présence d'une substance étrangère appelée un antigène. Un anticorps est dit monoclonal lorsqu'il ne reconnaît qu'un seul motif moléculaire antigénique (épitope). (7) Chez un patient sain, l'anticorps se lie à l'antigène d'un virus

ou d'une bactérie pour permettre son élimination. Dans le cadre d'un traitement contre le cancer, les anticorps peuvent agir soit en stimulant le système immunitaire (action cytolytique en détruisant les cellules cancéreuses), soit en bloquant les récepteurs (action antagoniste) situés sur les cellules cancéreuses pour inhiber leur croissance tumorale soit par radio-immunothérapie. (8). Par rapport aux traitements anticancéreux non sélectifs tel que les cytostatiques ou les inhibiteurs de la tyrosine kinase, les anticorps possèdent une grande homogénéité et spécificité antigénique. De plus, il existe un faible risque de conversion en métabolites toxiques, ce qui engendre moins d'effets secondaires chez le patient. En complément, la fréquence d'administration du médicament au patient est diminuée grâce à une longue demi-vie sérique. (9)(10)

1.2.2 Structure

Le schéma d'un anticorps est présenté dans la figure 1.

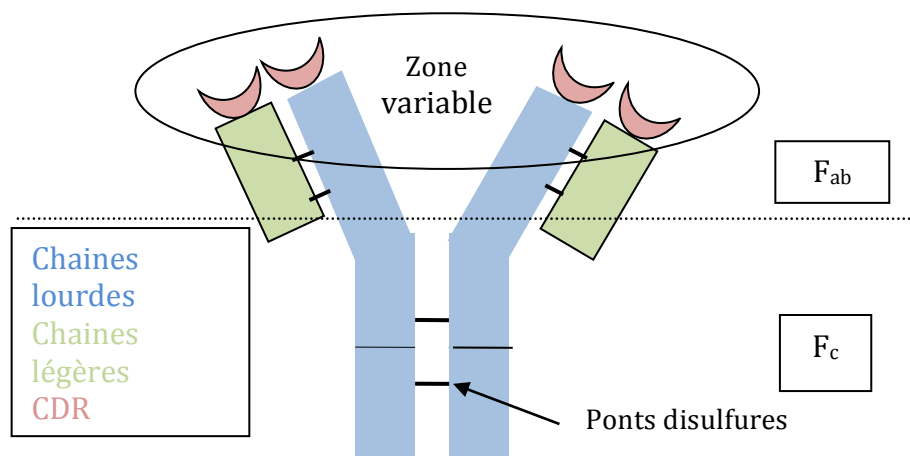


Figure 1 : Schéma d'un anticorps monoclonal

Un anticorps est une glycoprotéine en forme de Y. La « tige » de l'anticorps correspond à au fragment constant (F_c) et contient deux chaînes lourdes. Le F_c va interagir avec les cellules du système immunitaire. (9) Celle-ci détermine l'activité pharmacologique de l'anticorps en activant la voie classique du complément jusqu'au complexe d'attaque membranaire ou en recrutant des cellules de types phagocytaires ou cytotoxiques, porteuse de $Fc\gamma R$ activateurs (macrophages, polynucléaires, cellules NK) tuant leur cible par un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps. (11)

Les 2 « bras » du Y, appelé fragment F_{ab} est composé de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères variables reliées par des ponts disulfures. À leur extrémité se trouve la région hypervariable qui est le site de liaison à l'antigène appelé région de détermination de complémentarité (CDR : complementary determining region). L'antigène, une fois reconnu, se liera au CDR ce qui déclenchera une réponse immunitaire. (10)

1.2.3 Méthode de fabrication

Les anticorps sont actuellement produits en laboratoire selon la technique de l'hybridation mise en place par M. Kohler et Milstein en 1975. Il s'agit de fusionner un lymphocyte B de souris avec une cellule de myélome (cellule cancéreuse) pour obtenir un hybridome. L'hybridome aura donc une durée de vie illimitée accompagnée de la capacité de produire des anticorps. Un anticorps monoclonal sera produit à partir du même clone cellulaire pour qu'il ne reconnaisse qu'un seul type d'épitope antigénique. (12) La technique d'hybridation est présentée figure 2.

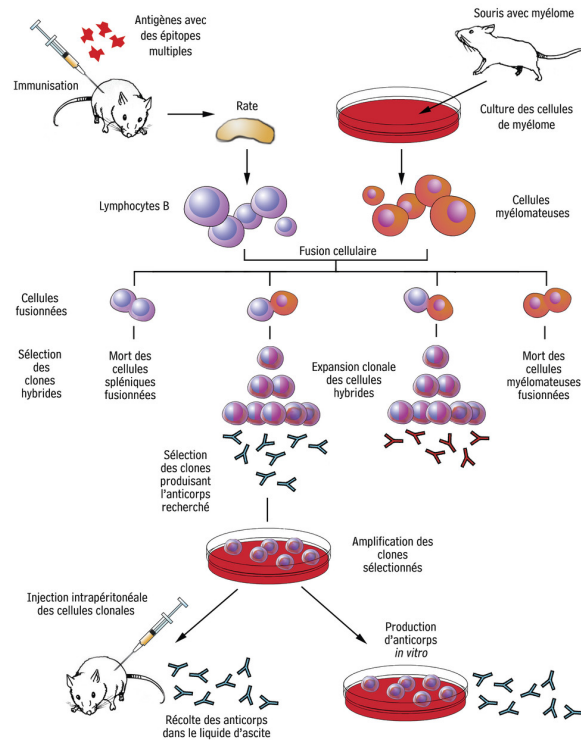


Figure 2 : Technique d'hybridation par M. Kohler et Milstein (13)

Depuis la découverte des anticorps, leur structure a évolué. Les premiers anticorps produits étaient 100% murins (fusion de souris et de rat). Il existait cependant un fort risque d'immunogénicité c'est à dire de déclencher une réaction immunitaire chez l'homme en détectant l'anticorps comme étranger. Ceci engendrait une élimination beaucoup plus rapide de l'anticorps créant une perte de l'efficacité du traitement. Grâce à la technique de génie génétique, des anticorps chimériques ont été conçus en ne gardant que le CDR des anticorps murins diminuant ce risque d'immunogénicité. Pour encore réduire ce risque, des anticorps humanisés contenant seulement 5 à 10 % de structure murin sont désormais réalisés. Certains anticorps 100% humains sont actuellement sur le marché (ex: Nivolumab) et permettent une meilleure pharmacocinétique et efficacité du traitement. (8)(10) Il existe une nomenclature des anticorps représentée dans la figure 3.

La fin du nom de l'anticorps permet de déduire sa structure.

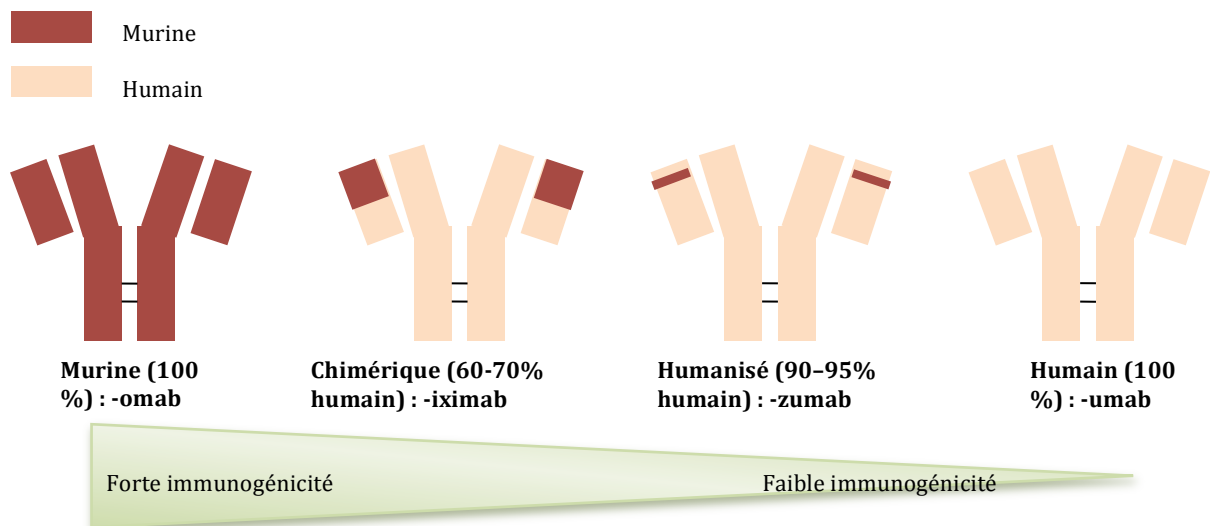


Figure 3 : Nomenclature des anticorps monoclonaux

1.3 La prescription d'un anticorps

1.3.1 Principe de dose

Lors d'un traitement oncologique, les anticorps sont souvent toxiques pour un patient parfois déjà aux doses thérapeutiques. Ce sont donc des principes actifs à faible marge thérapeutique. La quantité prescrite doit correspondre à la dose biologique dite optimale pour obtenir une réponse. Un équilibre doit s'établir entre les effets désirés et les effets indésirables. Le but étant de rester dans la fenêtre thérapeutique du médicament pour ne pas sous ou sur doser. Il est important d'obtenir une dose d'anticorps qui permet un taux d'occupation maximal à la cible. (14)

La figure 4 représente la dose avec ses effets thérapeutiques ou toxiques.

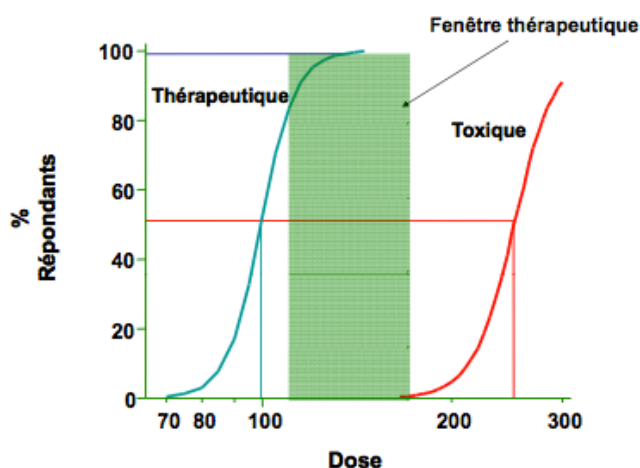


Figure 4 : Graphique sigmoïde représentant la dose en fonction du pourcentage de répondants (15)

1.3.2 Posologie : Surface corporelle ou poids ?

Lors de la décision d'un traitement par thérapie ciblée, un protocole défini est prescrit par le médecin. Pour permettre une plus grande précision, la dose sera établie soit à partir du poids soit à partir de la surface corporelle (SC). La surface corporelle

correspond à la surface externe de la peau recouvrant le corps humain. Selon la formule Dubois, elle dépend de la taille et du poids ce qui permet une grande précision. (16) (17) Mais chez la majorité des anticorps la prescription avec le poids est la méthode la plus souvent utilisée. (18)

1.4 La reconstitution et l'administration en unités de soins

Depuis maintenant plus de 15 ans, la reconstitution des chimiothérapies est centralisée à la pharmacie des HUG (Hôpitaux Universitaires de Genève), en raison de leur toxicité pour les professionnels de la santé, ce qui n'est pas le cas des anticorps sauf les anticorps couplés à un cytotoxique (ADC : Antibody drug conjugated). Les anticorps purs sont préparés actuellement en unités de soins. Le déroulement de la prescription à l'administration des chimiothérapies est présenté en annexe 1.

La reconstitution et l'administration de la plupart des anticorps s'effectuent donc par les infirmières en unités de soins. La voie majeure d'administration est l'intraveineux. Des anticorps peuvent éventuellement être administrés par voie sous-cutanée (par exemple le rituximab (19) ou le trastuzumab (20)) mais jamais, pour l'instant, par voie orale puisqu'il s'agit de protéine. (10)

La forme galénique des anticorps peut être sous forme de liquide ou de lyophilisat à dissoudre puis à diluer dans une poche de solution physiologique ou de glucose. (21)

Il s'agit d'une préparation complexe. En effet l'anticorps est une protéine, il est donc sensible à l'action de plusieurs facteurs tel que la température, l'agitation, l'oxydation, le contact avec des métaux... (9) Il existe des dégradations physiques (dénaturation, agrégation) et des dégradations chimiques (hydrolyse, oxydation, déamination...). L'agrégation est la plus courante et peut engendrer de graves conséquences (diminution de l'efficacité du traitement, réaction immunitaire chez le patient...). (22) Cela se traduit par des recommandations qui doivent être respectées lors de la reconstitution comme par exemple de ne pas agiter trop fortement la préparation. (23) De plus la reconstitution des anticorps réalisée hors zones à atmosphères contrôlées (ZAC) par les infirmières ne préserve pas la stérilité de la préparation et sont donc à utiliser extemporanément. Seul le trastuzumab (Herceptin®) contient un conservateur, ce qui permet de le conserver 24h selon la politique des HUG ou 48h selon les données du fabricant. Pour tous les autres anticorps, une fois ouvert, le flacon doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans l'immédiat. (24)

1.5 La centralisation de la fabrication des anticorps monoclonaux en pharmacie

La question de la centralisation des anticorps s'est posée pour de nombreux hôpitaux. La fabrication des anticorps monoclonaux à la pharmacie se décide principalement pour des raisons économiques puisque les conditionnements ne sont pas pertinents aux doses prescrites. Une perte financière potentielle rentre en jeu. (24) Ceci explique l'envie de pratiquer le multidose pour un flacon et de conserver les reliquats sur plusieurs jours. Cependant la logistique (locaux, personnels formés), mise en place, engendre des coûts.

1.5.1 Economie

1.5.1.1 *Fabrication en unités de soins ou à la pharmacie ?*

Actuellement fabriqués en unités de soins aux HUG, les anticorps sont prescrits selon une dose qui n'est pas toujours adaptée au conditionnement disponible sur le marché. Le Service du Contrôle et Prévention contre l'Infection préconise de ne pas « piquer » plusieurs fois dans le même flacon en condition non stérile. De ce fait en unité de soin, les infirmières doivent utiliser un flacon que pour un patient, ce qui engendre potentiellement de nombreux reliquats jetés. La formulation ne contient pas de conservateur (sauf le trastuzumab) et un risque de contamination microbienne existe. Cette contamination peut créer chez le patient une immunogénicité pouvant engendrer de graves réactions (inefficacité du traitement, infection, risque allergie, asthme...) (25) (26) Ceci engendre une augmentation des prix du traitement.

Dans le cas d'une centralisation à la pharmacie, les anticorps sont fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF). La pharmacie possède des zones à atmosphère contrôlée comprenant des équipements qui permettent une fabrication de médicaments stériles et ainsi de conserver une préparation avec une stabilité physico-chimique et microbiologique de plusieurs jours. Une centralisation à la pharmacie permet ainsi d'utiliser les reliquats des flacons pour plusieurs patients et de minimiser les pertes de ces produits coûteux.

1.5.1.2 *Le coût des anticorps*

Les anticorps monoclonaux sont des molécules récentes sur le marché du médicament et surtout des préparations très onéreuses. Depuis 2009, les anticorps monoclonaux restent, au niveau mondial, un « blockbuster » pour les industries puisque le nombre de patient ne cesse d'augmenter. (9) Un anticorps est unique et possède son propre procédé de fabrication. Ceci peut expliquer un prix actuellement élevé. La complexité de production et l'instabilité des molécules peuvent aussi argumenter le tarif. (27) De plus, leur mise sur le marché étant récente, le brevet protège encore la plupart des molécules. Actuellement, aucun biosimilaire n'est disponible en oncologie, mais les premiers devraient arriver très prochainement sur le marché. Un biosimilaire est similaire au produit (mAb) de référence déjà mis sur le marché. (28) La concurrence étant faible, le prix est donc élevé. (8)

1.5.1.3 *Travailler avec des doses standards*

Le dose banding a pour principe de standardiser les doses. Tout en respectant l'idée de fenêtre thérapeutique, de surface corporelle et en accord avec l'équipe médicale, un intervalle de dose standard est défini. En général, cet intervalle est compris à plus ou moins 5 % de la dose initiale calculée. (16) (27) Cette technique est réalisable seulement

en ZAC à la pharmacie selon les BPF pour permettre une stabilité microbiologique plus longue.

Pour les principes actifs onéreux, comme les anticorps, cette technique peut être un avantage si la stabilité est longue (ceci dépend de la Stabilité physico-chimique et microbiologique car produit selon les Bonnes Pratiques de Fabrication en pharmacie) et s'ils sont régulièrement prescrits à l'hôpital. Le dose banding permet d'améliorer l'organisation en anticipant les préparations, de réattribuer une poche en cas d'annulation de traitement d'un patient et de réduire le gaspillage de reliquats. (27) (29)

Le principe de flacon action est une méthode complémentaire pour les molécules ne pouvant pas être utilisées en dose banding. Le but est de grouper sur la même journée des patients recevant le même anticorps et donc consommer la totalité des flacons lors de leur préparation. (24)

1.5.2 Toxicité

La toxicité des anticorps monoclonaux, qui fait encore débat, peut être aussi un argument de centralisation.

1.5.2.1 Toxicité aiguë/chronique

La toxicité est un ensemble d'effets néfastes dus à un composé sur un organisme vivant. (30) Elle peut être de type local ou systémique. La toxicité peut avoir une incidence immédiate appelée aiguë (exemple : irritation, allergie) ou alors mise en évidence sur le long terme appelée chronique (exemple : cancer).

1.5.2.2 Tests de toxicité

En fonction du niveau et du temps d'exposition, trois types de tests sont réalisés pour déterminer la toxicité du composé : mutagénicité, carcinogénicité, tératogénicité. (31)

Tout d'abord, les tests de mutagénicité sont réalisés pour évaluer la capacité potentielle d'une substance à créer des mutations au niveau du génome d'un individu. (32) Cette modification intervient lors de la mitose sur un ou plusieurs gènes ou même sur un chromosome entier. L'origine peut être héréditaire ou sur un nouvel individu. Il existe pour déterminer le pouvoir mutagène d'une substance plusieurs tests comme le test d'Ames ou le test du gène HPRT.

Pour déterminer si un composé a le potentiel de créer des lésions néoplasiques dans un organisme durant une longue période, des tests de carcinogénicité sont réalisés. Sur le long terme, des lésions chromosomiques peuvent engendrer un cancer, ce qui explique l'importance de l'étudier. Ces études se réalisent sur plusieurs années donc la majorité des médicaments sont déjà mis sur le marché avant d'obtenir les résultats. Les tests sur animaux sont parfois peu concluants donc il est délicat de prendre en compte ces

résultats et de les comparer à l'homme. Pour avoir tout de même une approche, les tests de mutagénités apportent des hypothèses sur les résultats des tests de carcinogénités. (33)

Enfin la capacité d'une substance à provoquer une anomalie ou une déformation fœtale est évaluée par un test de tératogénité. Il permet d'analyser l'action de la substance au niveau de la reproduction et ses organes mais aussi les conséquences sur l'enfant lors de son développement. (34) Cependant, ces tests sont peu nombreux pour des raisons éthiques (test sur un enfant) et pour leurs mises en place délicates. Il est possible d'estimer le pouvoir tératogène d'une substance en le déduisant des tests de mutagénités ou en effectuant des tests de reproductivités chez l'animal (fertilité, développement embryo-fœtal précoce et tardif). (35)(36)

Dans le cas des anticorps, de nombreuses études ont été réalisées mais peu de données concrètes sont à ce jour disponibles. Selon l'hypothèse que les anticorps sont des protéines, donc présentes naturellement dans notre organisme, il y a peu de risque de mutagénité et carcinogénité. De plus les anticorps n'ayant aucune action sur l'ADN, ils ne peuvent être mutagènes. (21) Il n'y a donc pas d'exigence de test mutagène et carcinogène pour ces molécules. (23) (25) La tératogénité reste cependant à évaluer puisque les anticorps peuvent, par transport actif, passer le placenta. Il existe actuellement très peu de données de l'effet d'un anticorps sur le développement d'un enfant durant la grossesse. (21)

1.5.2.3 Toxicité du manipulateur ou du patient

Selon plusieurs organismes tel que l'Institut national des Etats-Unis pour la sécurité et santé au travail (NIOSH) ou Swissmédic, les anticorps monoclonaux ne sont à ce jour plus répertoriés en tant que composé toxique. (25)

En ce qui concerne le manipulateur, il y a différentes voies de contaminations envisageables. Tout d'abord, par voie cutanée, mais l'absorption ne semble pas possible car ces molécules possèdent un haut poids moléculaire (> 140 kDalton) et un caractère hydrophile. (23) Il y a aussi peu de probabilité d'une intoxication via les muqueuses ou les voies respiratoires sauf en cas d'accident engendrant une exposition massive. (31) L'ingestion semble aussi une voie de contamination peu plausible sauf s'il s'agit d'un acte volontaire et l'anticorps subira dans tous les cas une destruction enzymatique par le système gastro-intestinal. (25) Un contact sur la peau peut éventuellement créer une réaction allergique mais ceci est dû aux tensio-actifs présents dans la formulation des anticorps. Ces excipients, comme par exemple le polysorbate, permettent de réduire l'agrégation de l'anticorps et donc conserver une réponse thérapeutique du médicament. (25)

Dans le cas de la toxicité pour le patient, les anticorps peuvent créer une immunogénité pouvant engendrer des conséquences graves sur sa santé.

L'immunogénicité va dépendre de la durée du traitement, de la voie d'administration, du patient, du pourcentage de murin dans l'anticorps, de sa préparation ... (37) Ces facteurs sont variables et délicats à contrôler. Des effets indésirables multiples et variés peuvent être observés, majoritairement lors des premières injections, tel qu'une infection des voies respiratoires supérieures, réaction anaphylactique, réaction liée à la perfusion, hypersensibilité, hypothyroïdie etc...

1.6 Avantages et inconvénients d'une centralisation

Les principaux avantages et inconvénients d'une centralisation à la pharmacie des anticorps, présentés dans le tableau 1, sont cités d'un point de vue théorique selon la littérature. Dans le cadre de ce travail, l'économie est l'élément clé à étudier pour déterminer si la centralisation serait un avantage au sein des HUG.

Tableau 1 : Avantages et inconvénients d'une centralisation à la pharmacie des anticorps. (23)(24)(38)

	Avantages	Inconvénients
Centralisation à la pharmacie	Possibilité d'utiliser un flacon pour plusieurs patients <u>Economie ?</u> Sécurité microbiologique des préparations (ZAC, équipements)	Augmentation de la charge de travail ou mise en place de nouveaux locaux Coût de préparation élevé
Reconstitution en unités de soins	Pas d'intermédiaire pour la fabrication Pas de transport ou retours Gain de temps Garde un savoir faire	Risque erreur (calcul, dilution) Risque contamination microbiologique (milieu non aseptique) Manque de formation sur la reconstitution (produit fragile) et d'information sur la sécurité du manipulateur Impossibilité de réutiliser les restes

1.7 Objectif du projet

Le but de ce projet est d'évaluer la pertinence économique et d'étudier la faisabilité d'une centralisation à la pharmacie des HUG des anticorps monoclonaux utilisés dans les traitements d'oncologie. L'hypothèse est qu'un important gaspillage de reliquat d'anticorps est réalisé en unité de soin et que le coût de la centralisation à la pharmacie pourrait être absorbé par les économies réalisées sur une utilisation des reliquats des flacons.

2 METHODE

Ce travail de master s'est déroulé de février à juin 2017 au sein du secteur de production de la pharmacie des HUG. Les différentes étapes du projet sont présentées dans la figure 5.

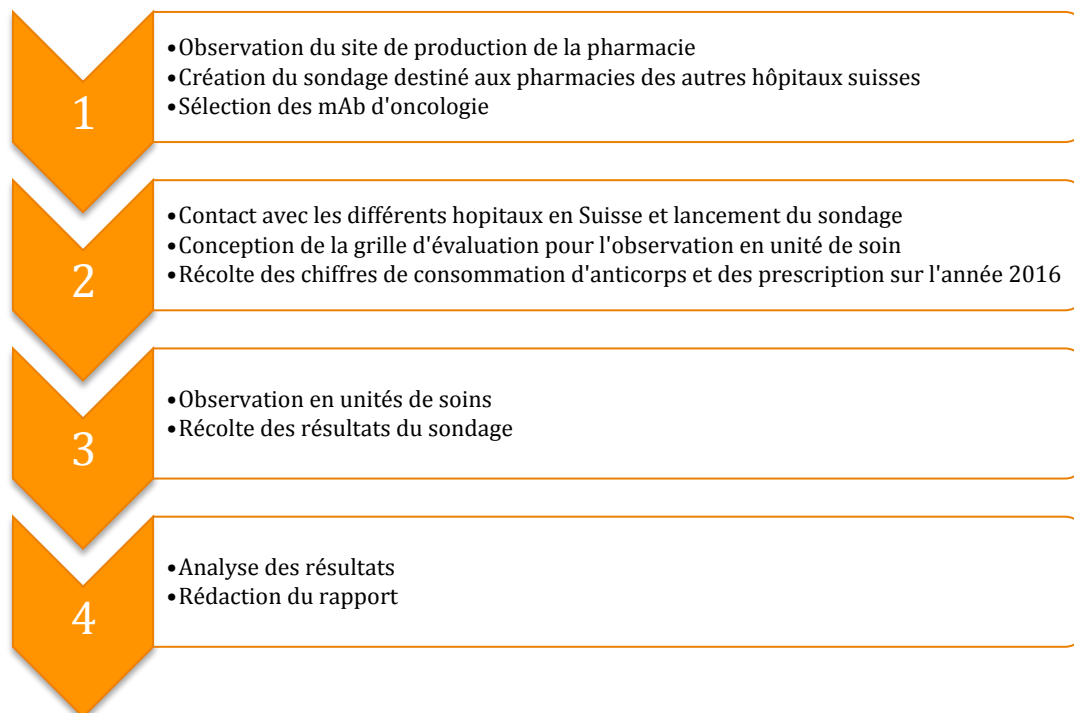


Figure 5 : Déroulement par étape du projet

2.1 Description générale du projet

Le but du projet est de comparer les coûts générés par la production d'anticorps en unités de soins aux coûts et recettes générées si les anticorps étaient centralisés à la pharmacie. Pour évaluer cela, plusieurs approches ont été réalisées à partir de différentes sources de données.

2.2 Le sondage destiné aux autres hôpitaux suisses

Un sondage a été conçu pour permettre une vision globale de la situation en Suisse sur la préparation des anticorps monoclonaux dans les hôpitaux. L'approche a été d'obtenir des informations sur le fonctionnement des hôpitaux en les classant selon trois types : préparations entièrement centralisées à la pharmacie ; uniquement en unité de soin ; une partie centralisé à la pharmacie et une autre en unité de soin. Pour faciliter l'utilisation et donc obtenir le maximum de réponse, le sondage a été réalisé grâce au site internet : <https://www.sondageonline.ch/>. Le sondage (annexe 5) fut envoyé à 20 hôpitaux en Suisse. Le choix a été de se limiter à la Suisse vu le temps de réalisation du travail. Les 20 hôpitaux sont des centres hospitaliers universitaires (CHU) ou des hôpitaux membres de l'Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA). Ce choix a été fait pour obtenir des données provenant d'hôpitaux utilisant des anticorps et de taille relativement importante. Le sondage va permettre de

dégager des tendances (tendance culturelle, organisationnelle) entre la Suisse Alémanique, la Suisse Romande et la Suisse Italienne. La durée d'ouverture du sondage a été de trois mois.

Les résultats sont traités avec deux visions. Tout d'abord l'approche générale de l'hôpital est traitée en répondant à la question : « les anticorps monoclonaux sont ils entièrement centralisés à la pharmacie, entièrement centralisés en unités de soins ou les deux à la fois ? ». En fonction de la réponse précédente, la personne était dirigée sur le sondage directement à la page concernant les questions appropriées à sa réponse. Les résultats sont donc présentés en fonction de la première réponse de l'hôpital.

2.3 Comparaison unités de soins/pharmacie : économie des flacons et des milligrammes d'anticorps

Il a été choisi d'effectuer une analyse rétrospective sur les chiffres de consommation et les prescriptions des anticorps par les unités de soins sur l'année 2016. Ces données seront comparées à une observation sur le terrain pour analyser les pratiques en unités de soins et évaluer les éventuelles pertes économiques.

2.3.1 Stabilité physico-chimique des anticorps

La stabilité de chaque anticorps est vérifiée et listée dans le but d'évaluer leur éventuelle utilisation sur plusieurs jours en ZAC dans le cas d'une centralisation à la pharmacie. Les anticorps avec une longue stabilité permettront de combiner plusieurs poches à partir d'un même flacon.

2.3.2 Evaluation selon la consommation des anticorps

Le tableau 2 regroupe les anticorps monoclonaux analysés dans ce travail de Master.

Tableau 2 : Les anticorps monoclonaux prescrits dans les services d'oncologie des HUG. (39)

DCI	Nom commercial	Indication	Firme pharmaceutique	Type d'anticorps	Toxicité
Bevacizumab	Avastin®	Cancer métastatique du colon ou rectum ; cancer NSCLC ; cancer rénale, cancer de l'ovaire ; cancer du sein ; tumeur SNC	Roche Pharma (Schweiz) AG	Humanisé	Mutagène ou carcinogène (Classe 2) (33)
Brentuximab védotin	Adcetris®	LH CD ³⁰⁺ récidivant ou réfractaire ; LAGCs récidivant ou réfractaire.	Takeda Pharma AG	Chimérique	ADC donc fabrication à la pharmacie des HUG en suivant directives des cytos.
Cétuximab	Erbix®	Carcinome colorectal métastatique	Merck (Schweiz) AG	Chimérique	Mutagène ou carcinogène (Classe 2) (33)
Ipilimumab	Yervoy®	Mélanome avancé	Bristol-Myers Squibb SA	Humain	Absence étude carcinogénicité, mutagénicité et fertilité
Nivolumab	Opdivo®	CBNPC ; mélanome avancé ; LH classique ; carcinome à cellules rénales avancé	Bristol-Myers Squibb SA	Humain	Absence étude fertilité
Obinutuzumab	Gazyvaro®	LLC ; lymphome folliculaire	Roche Pharma (Schweiz) AG	Humanisé	Absence d'étude carcinogène et mutagène

DCI	Nom commercial	Indication	Firme pharmaceutique	Type d'anticorps	Toxicité
Panitumumab	Vectibix®	Cancer colorectal métastatique (CCRM) avec un statut RAS non muté (de type sauvage) (41)	Amgen Switzerland AG	Humain	Absence d'étude mutagène et carcinogène
Pembrolizumab	Keytruda®	Mélanome + cancer du poumon non à petites cellules	MSD Merck Sharp & Dohme AG	Humanisé	Absence d'étude mutagène et carcinogène
Pertuzumab	Perjeta®	cancer du sein HER2-positif	Roche Pharma AG (Suisse)	Humanisé	Absence d'étude carcinogène et mutagène
Ramucirumab	Cyramza®	Cancer gastrique (estomac)	Eli Lilly SA (suisse)	Humain	Absence d'étude carcinogène et génotoxique
Rituximab	MabThera®	Lymphomes non hodgkiniens ; LLC	Roche Pharma (Schweiz) AG	Chimérique	Absence d'étude carcinogène et mutagène
Trastuzumab	Herceptin®	Cancer du sein HER2 , cancer métastatique de l'estomac	Roche Pharma (Schweiz) AG	Humanisé	Absence toxicité aigue et chronique
Trastuzumab emtansine	Kadcyla®	Cancer du sein HER2	Roche Pharma (Schweiz) AG	Humanisé	ADC donc fabrication à la pharmacie des HUG en suivant directives des cytos.
Daratumumab	Darzalex®	myélome multiple	Janssen-Cilag AG	Humain	Absence d'étude carcinogène et mutagène

Grâce à leur code interne, une requête sur le logiciel Daisy a permis d'obtenir les statistiques de commande des différentes unités de soins sous forme de tableaux récapitulatifs. A partir de ces tableaux, il est possible de définir les plus gros consommateurs d'anticorps. Les prix obtenus seront arrondis à la centaine.

Les chiffres obtenus (commande des services à la pharmacie) seront confrontés à ceux des commandes de la pharmacie aux laboratoires des fournisseurs pour vérifier leur équivalence. Pour cela le logiciel de gestion Qualiact® est utilisé et permet de vérifier la concordance entre la quantité de début 2016, la quantité achetée durant l'année et le stock de fin 2016.

2.3.3 Evaluation en unité de soin

Pour avoir une vision réelle sur la manipulation des anticorps, une observation est réalisée en unités de soins des HUG. Les observations auront lieu dans les unités de soins le plus consommatrices d'anticorps monoclonal : Le Service d'oncologie ambulatoire ; le Service d'oncogynécologie ambulatoire et l'unité d'oncologie de médecine (7-BL). Après avoir obtenu l'accord du responsable de chaque service, un planning est établi selon les disponibilités des infirmières pour observer au moment le plus approprié, c'est à dire lors de la fabrication, l'administration, l'élimination d'anticorps.

Pour faciliter l'observation, une grille d'évaluation a été conçue pour regrouper les informations par anticorps et comparer entre les services (Annexe 2).

Un questionnaire a aussi été créé pour poser des questions aux infirmières présentes permettant de comprendre le fonctionnement de chaque service (Annexe 3). A la suite

de chaque visite, un compte rendu est rédigé pour noter les observations ou les remarques propres à l'unité (Annexe 4).

2.3.4 Evaluation selon les prescriptions des anticorps

La base de données regroupant les prescriptions établies par les médecins de l'ensemble des protocoles oncologiques en 2015 et 2016 est utilisée. Les prescriptions contenant un anticorps sont extraites et sont séparées en fonction de leur année. Seules les prescriptions de l'année 2016 sont utilisées pour l'analyse économique. L'année 2015 est utilisée pour évaluer l'évolution de prescription d'anticorps entre les deux années. La dose d'anticorps prescrite est calculée soit en utilisant le poids soit en utilisant la surface corporelle (SC) du patient. La surface corporelle est préalablement calculée selon la formule (17):

$$SC = \frac{poids^{0,425} \times taille^{0,725} \times 71,84}{10\,000}$$

Les données tirées du document sont le nombre de patients, le nombre de poches d'un anticorps par service et les dates d'administration.

Chaque anticorps est ensuite séparé et traité un par un. En fonction de la dose prescrite, du conditionnement du flacon disponible et la date d'administration, le nombre de flacons nécessaires au traitement est compté selon trois modèles :

- nombre de flacons utilisés si la reconstitution a lieu en unité de soin avec un arrondissement de la dose pour ne pas avoir de perte. Il s'agit d'une pratique courante des infirmières, en accord avec les médecins. De 1 à 49 la dose a été arrondi à la centaine inférieure alors que de 50 à 99 la dose est arrondie à la centaine supérieure. (Exemple : 465 mg arrondi à 500 mg)
- nombre de flacons utilisés si la reconstitution a lieu en unité de soin mais sans arrondir les doses (les milligrammes perdus sont alors calculés) sauf si la dose se trouve à plus ou moins 5 mg du conditionnement disponible.
- nombre de flacons utilisés si la reconstitution a lieu à la pharmacie. La date d'administration et la stabilité de la préparation rentrent en jeu. La durée de conservation est choisie en fonction des informations obtenues sur la stabilité des molécules. Les anticorps possédant une stabilité évaluée dans la littérature ou par les fournisseurs seront utilisables plusieurs jours consécutifs en ZAC (ex : 72H cétuximab ; 28 jours pour le trastuzumab). Les anticorps dont la stabilité est encore inconnue ou courte seront utilisables maximum 24 heures. Le conditionnement choisi, pour les molécules avec une longue stabilité, est le plus gros disponible. En effet, la pharmacie peut conserver en ZAC ces flacons ce qui peut réduire les coûts en utilisant des conditionnements en gros volume. Pour les molécules dont la stabilité est courte, tous les conditionnements disponibles sur le marché sont utilisés pour être le plus proche possible de la dose prescrite.

Une fois le nombre de flacons déterminé, le coût est calculé. Le prix d'achat des HUG est choisi car il est négocié. Ce prix est connu grâce au fichier article du médicament qui

fournit toutes ces informations (stock, prix, fournisseurs etc...) Ce prix est multiplié par le nombre de flacon pour les trois cas envisagés pour ensuite les comparer et déterminer la situation la plus favorable économiquement. Une moyenne entre les prix obtenus avec les deux méthodes de reconstitution en unité de soin est effectuée car certaines infirmières arrondissent les doses alors que d'autres non. Ce chiffre sera ensuite soustrait au prix obtenu en cas de centralisation à la pharmacie. Les prix obtenus sont arrondis à la centaine.

2.4 La tarification ambulatoire selon la Liste des Médicaments avec Tarifs

Il existe deux modes de traitement à l'hôpital: ambulatoire et hospitalier. En ambulatoire, le patient vient sur la journée pour l'administration de son traitement et quitte l'hôpital le soir contrairement aux soins hospitaliers.

La facturation diffère en fonction du type d'hospitalisation. En effet, dans le cas d'un soin hospitalier, la méthode de facturation SwissDRG gouverne les coûts et remboursements des traitements en fonctionnant sous forme de forfait selon le cas. Il s'agit d'une tarification globale. (42) En ambulatoire, les tarifs d'une prestation sont dirigés selon la loi fédérale sur l'assurance maladie (LAMal) avec le TARMED pour les prescriptions médicales et la « Liste des médicaments avec tarifs » (LMT) du 18 mars 1994 pour les médicaments faisant l'objet d'une préparation. (43) Le prestataire base son prix à partir de cette liste qui associe une prestation à un nombre de points. Un point représente 1,05 CHF. Dans le cas des anticorps, si une centralisation à la pharmacie était mise en place, le prix des poches prescrites aux patients en soin ambulatoire se baserait sur la LMT. Selon la LMT, une perfusion en fabrication aseptique de cytostatique est associée à 56 points. (44) La SUVA (Caisse Nationale Suisse d'Assurance en cas d'Accidents) classe les anticorps dans la catégorie des cytostatiques. (45) En multipliant ces 56 points par les 1,05 CHF, le prix d'une perfusion d'anticorps reviendrait à 59 CHF. Le nombre de poches prescrites dans un service ambulatoire sera multiplié par ce prix. Le chiffre obtenu est une recette supplémentaire qui permet un apport financier à l'activité dans la pharmacie.

2.5 Les coûts annexes

2.5.1 Le coût de l'emploi d'un préparateur

Le coût d'un préparateur doit être calculé pour l'intégrer au potentiel gain final d'une centralisation. Le nombre de préparation sur l'année 2016 sera divisé par le nombre de jours ouvrables pour obtenir la quantité de préparation supplémentaire par jour. Selon une étude réalisée aux HUG en 2016, le temps de préparation pour une perfusion est de 25 minutes. Ce temps débute de l'étape de collecte des produits jusqu'à l'envoi en unité de soins. (46) À partir de ce temps, le nombre d'heure de travail quotidien additionnel sera déterminé en multipliant le temps pour une préparation au nombre de préparation d'anticorps par jour. Le pourcentage d'équivalent temps plein (ETP) pour la reconstitution d'anticorps sera déduit du chiffre précédent.

En se basant sur une annuité à 5 ans, le salaire d'un préparateur est estimé à 84'307 CHF/an. A cela s'ajoute les charges patronales de 24% ce qui donne un total annuel de 104'541 CHF. Le cout d'emploi d'un préparateur sera définit à partir du pourcentage ETP.

2.5.2 Les coûts non pris en considération

Le coût d'une infirmière n'a pas été intégré dans ce travail. Il a été décidé de ne pas prendre en compte le temps infirmier actuellement nécessaire à la reconstitution des anticorps en unité de soin. L'intérêt de centraliser serait une diminution globale des coûts pour l'institution grâce à une meilleure gestion des reliquats sans qu'il y ait de transfert de poste vers la pharmacie

Le coût des locaux et de l'équipement n'est pas inclus. Le principe est d'intégrer la centralisation des anticorps monoclonaux à l'activité déjà existante. Le taux d'occupation des isolateurs est aujourd'hui estimé à 40% (46). Le coût des infrastructures est donc considéré comme nul.

3 RESULTATS

3.1 Sondage

Le sondage a reçu la réponse de 15 hôpitaux suisses ce qui représente un pourcentage de réponse de 75%. Les données brutes obtenues des résultats du sondage sont présentées en annexe 6.

3.1.1 Vision globale des hôpitaux en Suisse

La vision globale de la situation en Suisse concernant la préparation des anticorps est présentée figure 6.

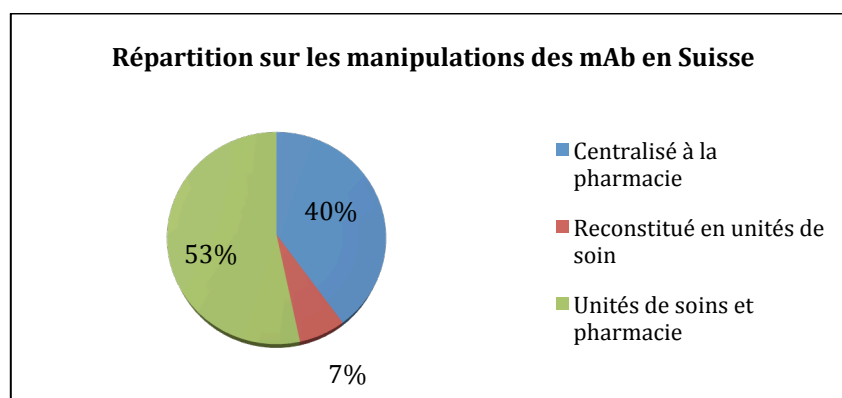


Figure 6 : Diagramme représentant les réponses du sondage de la question : "Où sont reconstitués les mAb ?"

De manière globale, il existe, actuellement, 2 tendances dans les hôpitaux en Suisse : soit une centralisation entière des anticorps à la pharmacie soit une reconstitution en unités de soins et à la pharmacie. Seulement 1 hôpital (autre que les HUG) conserve l'ensemble

des reconstitutions en unités de soins. De ce fait, les questions concernant ce cas ne seront pas traitées.

Les données brutes des hôpitaux ont été regroupées en fonction des 3 régions linguistiques pour dégager les tendances.

Les diagrammes pour chaque région linguistique sont représentés figure 7.

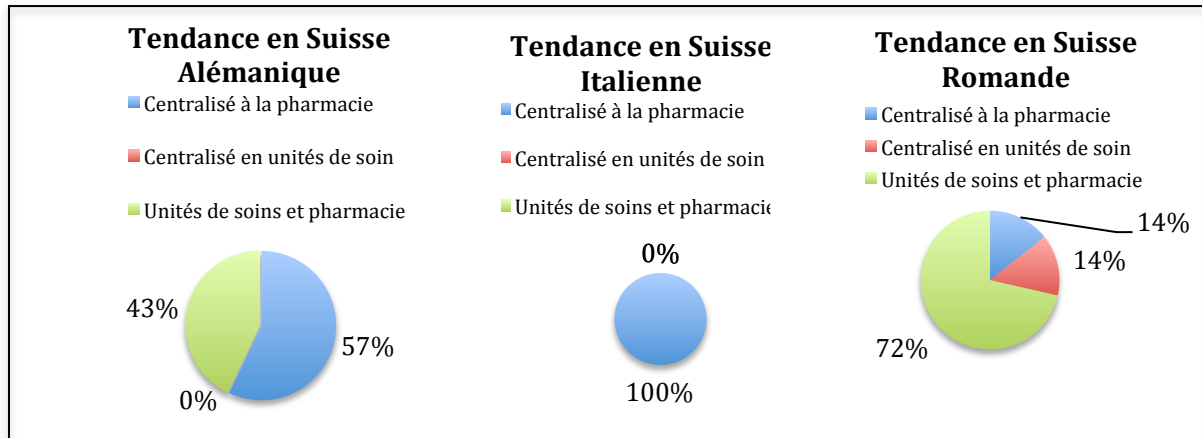


Figure 7 : Tendances de centralisation en fonction de la région linguistique ou se situe l'hôpital.

En regroupant les hôpitaux en fonction de leur localisation, il est possible de voir que la Suisse Alémanique est la région qui centralise le plus à la pharmacie. La Suisse Romande est la région majoritaire qui reconstitue en unités de soins et à la pharmacie. Concernant la Suisse Italienne, n'ayant obtenu qu'une réponse, il est délicat de généraliser et d'apporter des conclusions.

3.1.2 Centralisation à la pharmacie

L'état des lieux des pharmacies est représenté sous forme de diagrammes présentés figure 8.

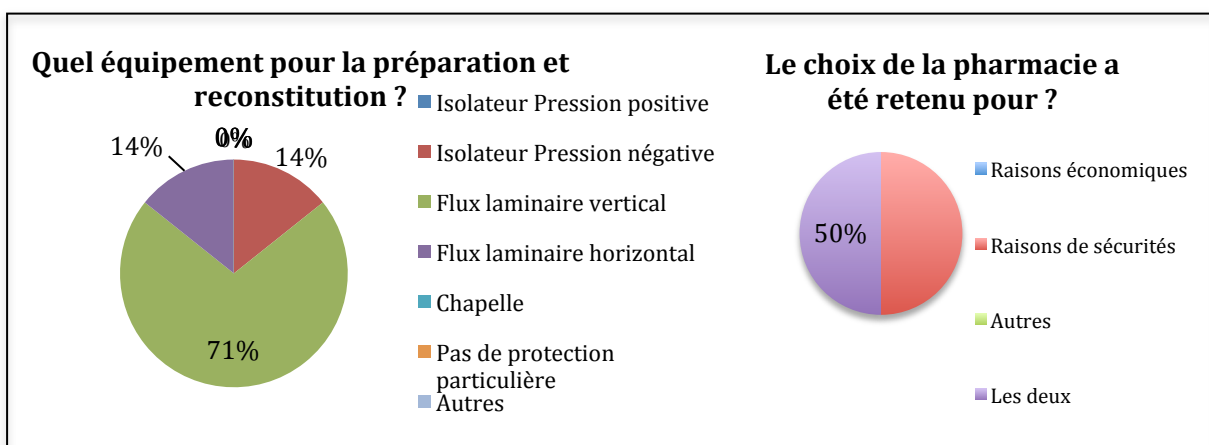


Figure 8 : Réponses des hôpitaux qui centralisent les anticorps.

En Suisse, la centralisation des anticorps représente 40% des hôpitaux ayant répondu à l'enquête (c'est-à-dire 6 hôpitaux sur 15.) et dans l'ensemble, leur organisation est similaire. La majorité utilise un flux laminaire vertical. Pour tous les hôpitaux, la reconstitution des anticorps n'est pas séparée de celle des cytotoxiques. Pour 50% des

instituts le choix d'une centralisation fut pour des raisons de sécurités. Certains hôpitaux ont choisit de centraliser pour des questions de sécurité mais aussi pour des raisons d'économie. Concernant les directives spéciales, certains établissements en ont reçu sur le stockage et l'élimination. L'administration concerne principalement les unités de soins et la reconstitution suit majoritairement des protocoles détaillés. La majorité des hôpitaux ayant choisit la centralisation des anticorps monoclonaux semblent avoir greffé la reconstitution des anticorps au sein de leur secteur production de chimiothérapie.

3.1.3 À la pharmacie et en unités de soins

Les résultats des pharmacies effectuant une centralisation partielle sont traités sous forme de diagramme et présentés en figure 9 et 10.

Concernant les anticorps centralisés à la pharmacie :

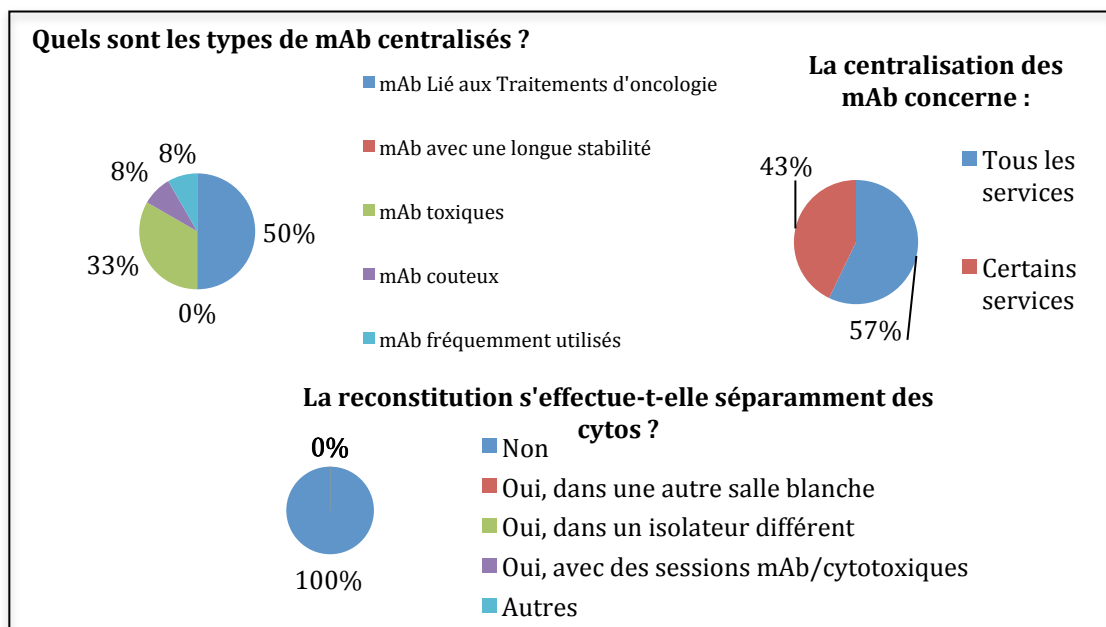


Figure 9 : Résultats des hôpitaux qui centralisent une partie de leur mAb.

Concernant les anticorps reconstitué en unité de soins :

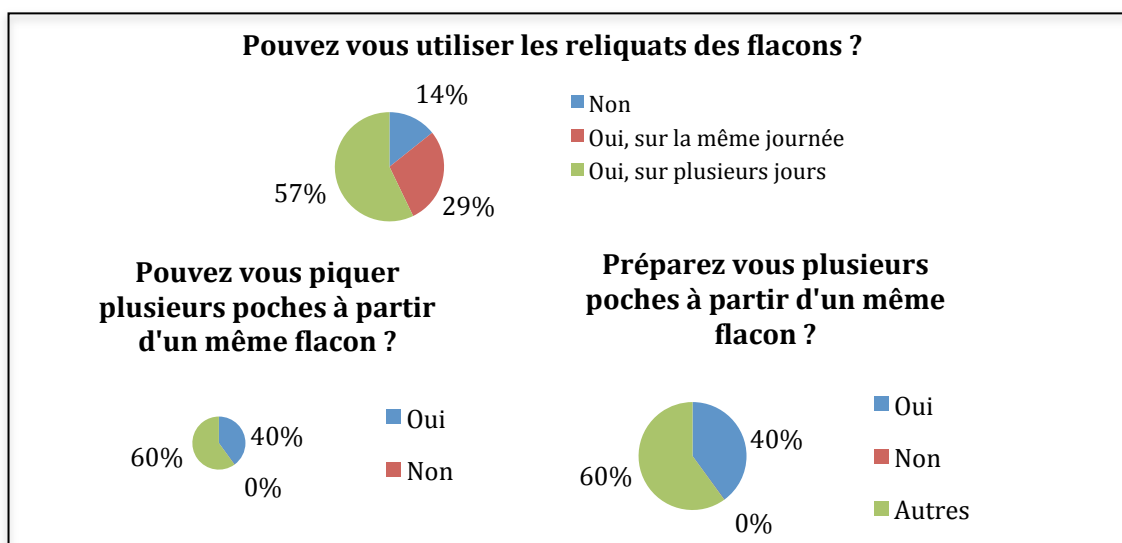


Figure 10 : Résultats des hôpitaux qui reconstituent une partie des mAb en unité de soin.

Il y a 53 % des hôpitaux qui n'ont que partiellement centralisé à la pharmacie les préparations (c'est-à-dire 8 hôpitaux sur 15). La plupart des anticorps centralisés sont liés à un traitement oncologique. Il y a 57% des hôpitaux qui centralisent tous les services d'oncologie. Pour tous les hôpitaux, la reconstitution de l'anticorps s'effectue dans le même isolateur que celui utilisé pour les cytostatiques.

La moitié utilise des flux laminaires verticaux dans les locaux de types C. L'autre moitié utilise soit un isolateur pression négative (38%) soit un isolateur pression positive (13%). La production des anticorps s'est donc ajoutée à celle déjà présente des cytotoxiques pour la plupart des hôpitaux.

Le reste des anticorps reconstitués en unités de soins permettent de comparer avec les pratiques des HUG lors de l'observation.

3.2 Consommation des anticorps dans les services

Le tableau 3 regroupe les quantités d'emballage d'anticorps commandés et le coût pour chaque service d'oncologie aux HUG.

Tableau 3 : Nombres de flacons et dépenses des services aux HUG en 2016.

Service	Nombre de flacon	Prix (CHF)	Pourcentage de dépense (%)
ON-Service d'oncologie	2963	3'694'700	43
ON- Soins ambulatoire Oncogynéco médecine	1022	1'980'800	23
Autres (34 services hors oncologie)	893	1'384'400	16
ON- Fd HDFDL	334	478'600	6
SM-Unités d'investigation et traitements brefs de médecine	336	477'500	6
ON-7BL	252	280'100	3
DP-8EL unités de soins	169	192'400	2
ON-7EL	83	52'500	1
Total	6052	8'541'000	100

L'analyse de ces chiffres dans les services en 2016 met en évidence que l'unité d'oncologie ambulatoire est le plus gros consommateur d'anticorps suivi de l'oncogynécologie. Les dépenses liées au domaine de l'oncologie représentent 7'156'600 CHF (8'541'000 – 1'384'400). La répartition de ces 7'156'600 CHF par anticorps est représentée par la figure 11. Il y a 34 autres services n'appartenant pas au domaine de l'oncologie mais qui commandent une part non négligeable d'anticorps (16%). L'utilisation d'anticorps se développe car ils sont aussi utilisés hors oncologie. Ces flacons ne sont pas pris en compte dans les analyses suivantes. Ces résultats ont permis de choisir les services à observer lors de ce travail : service d'oncologie ambulatoire, soins ambulatoire d'oncogynécologie et le 7-BL.

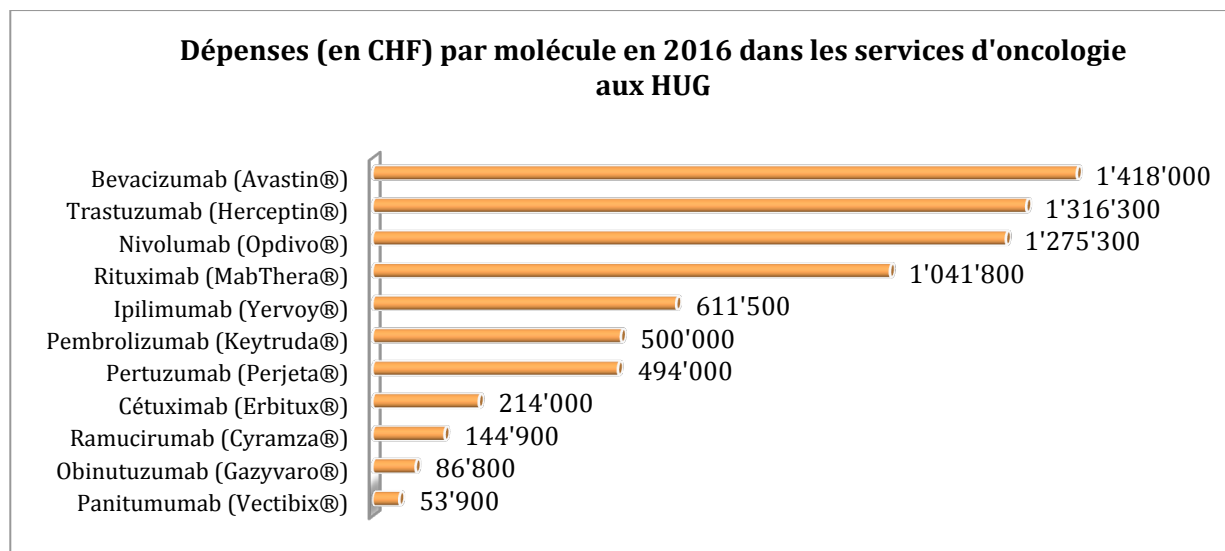


Figure 11 : Diagramme des dépenses par DCI réalisées dans les services d'oncologie aux HUG en 2016.

Le bevacizumab, le trastuzumab, le rituximab et le nivolumab sont les 4 anticorps dont les dépenses sont les plus importantes (plus de 1'050'000 CHF/an)

3.3 Evaluation des prescriptions d'anticorps en oncologie

Seules les prescriptions d'anticorps liées à l'oncologie sont évaluées puisque à l'heure actuelle une centralisation n'est pas envisagée pour les anticorps hors oncologie.

3.3.1 Evolution des anticorps utilisés en oncologie 2015/2016

Le tableau 4 présente le nombre de patients ayant reçu pour traitement un anticorps en 2015 et 2016 aux HUG et son taux d'augmentation.

Tableau 4 : nombre de patient traités avec un anticorps en 2015/2016 (fichier d'extraction des prescriptions 2015/2016).

Année	Nombre de patients	Augmentation
2015	226	20%
2016	340	

Le tableau 5 présente le nombre de poches d'anticorps administrées en 2015 et 2016 aux HUG et son taux d'augmentation.

Tableau 5 : nombre de poches d'anticorps prescrites en 2015/2016 (fichier d'extraction des prescriptions 2015/2016).

<i>Année</i>	<i>Nombre de poches</i>	Augmentation
2015	1259	26%
2016	2141	

Le tableau 6 montre l'évolution, par DCI, des poches d'anticorps administrés aux HUG entre 2015 et 2016.

Tableau 6 : nombre de poche par DCI sur 2015/2016 (fichier d'extraction des prescriptions 2015/2016).

<i>DCI</i>	<i>Année</i>	<i>Nombre de poche</i>	Augmentation
Bevacizumab	2015	336	19%
	2016	496	
	2016	47	
Cétuximab	2015	88	17%
	2016	123	
Ipilimumab	2015	26	4%
	2016	28	
Nivolumab	2015	0	100%
	2016	269	
Panitulumab	2015	16	18%
	2016	23	
Pembrolizumab	2015	0	100%
	2016	35	
Ramucirumab	2015	0	100%
	2016	23	
Pertuzumab	2015	58	42%
	2016	141	
Rituximab	2015	278	16%
	2016	380	
Trastuzumab	2015	410	21%
	2016	623	

De nouvelles molécules comme le nivolumab et le pembrolizumab n'étaient pas utilisés en 2015. Ils ont été mis sur le marché durant l'année 2016, ce qui explique une augmentation de 100%.

3.3.2 Nombre de patients et de poches sur 2016 aux HUG

Le nombre de poches par anticorps est représenté par la figure 12.

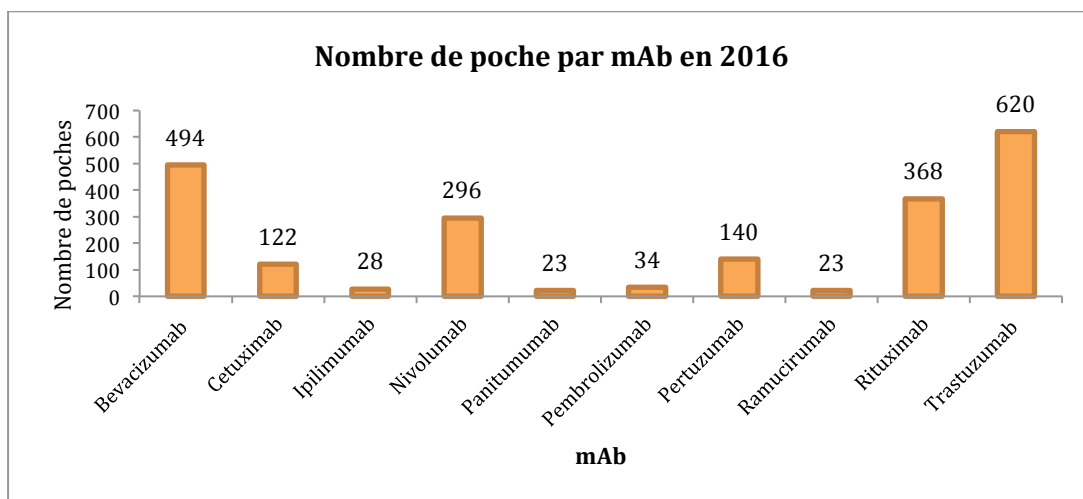


Figure 12 : Nombre de poches prescrites par anticorps aux HUG en 2016

Le trastuzumab, le bevacizumab, le rituximab et le nivolumab sont les anticorps les plus prescrits actuellement aux HUG (entre 300 et 620 poches par an). Certains autres anticorps sont encore récents et leur augmentation devrait être observée dans les années à venir.

3.3.3 La proportion de poches en hospitalière/ambulatoire

La proportion de poches d'anticorps entre les services de type ambulatoire et ceux de type hospitalier est représentée par la figure 13.

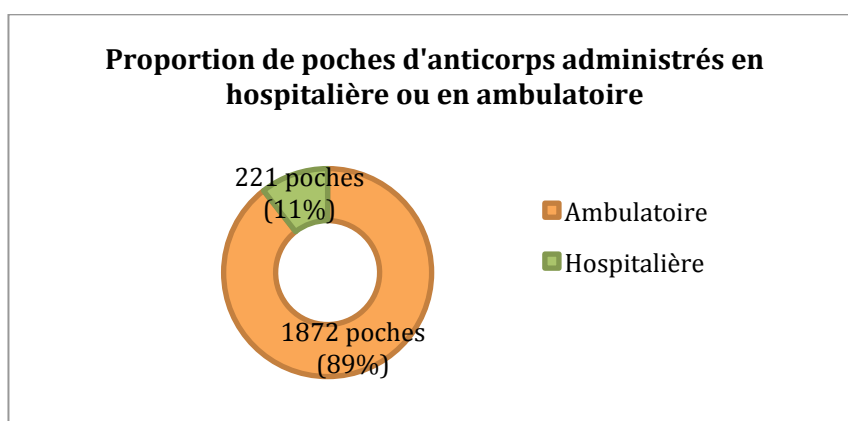


Figure 13 : Diagramme de pourcentage de poches de mAb utilisés en soins ambulatoire ou en soins hospitalier aux HUG en 2016.

Le traitement par des anticorps concerne majoritairement des soins de type ambulatoire.

Sur l'année 2016, il y a eu 1872 poches en soins ambulatoires ce qui veut dire qu'une recette de 110'000 CHF est envisageable, en cas de centralisation à la pharmacie, pour financer l'activité des anticorps :

$$1872 \text{ poches} \times 59 \text{ CHF (selon la LMT)}$$

3.4 Stabilité des anticorps

Le tableau 7 contient la stabilité physico-chimique optimale, connue pour chaque anticorps actuellement utilisés aux HUG, avec ses conditions de stockage.

Tableau 7 : Meilleures stabilités physico-chimique en fonction des conditions d'utilisation de chaque anticorps

<i>Produit</i>	<i>Contenant</i>	<i>Véhicule</i>	<i>Concentration</i>	<i>Recommandations conditions stockage</i>	<i>Temps</i>
Bevacizumab (Avastin®) (47)	PP (polypropylène)	Aucun	25 mg/ml	2-8°C	180 jours
Cétuximab (Erbix®)	Flacon	-	5 mg/ml	2-8°C	1461 jours
	PP-POF (polyoléfine) -PVC (polychlorure de vinyle)	NaCl 0,9%	0,45 mg/ml	25°C	48 heures
Ipilimumab (Yervoy®)	Flacon (48)	Aucun	5 mg/ml	25 ou 4°C. A l'abri de la lumière	28 jours
	POF	NaCl 0,9%	2 mg/ml	25 ou 4°C. A l'abri de la lumière	30 jours
Nivolumab (Opdivo®)	Flacon	NaCl 0,9% ou glucose	1 >> 10 mg/ml	2-8°C. A l'abri de la lumière	24 heures
	POF-PVC	NaCl 0,9% ou glucose	1 >> 10 mg/ml	2-8°C. A l'abri de la lumière	24 heures
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	POF-PVC	NaCl 0,9%	0,4 >> 20 mg/ml	< 30°C	48 heures
Panitumumab (Vectibix®) (49)	Flacon	Aucun	20 mg/ml	4°C A l'abri de la lumière	14 jours
	PVC	NaCl 0,9%	2,5 mg/ml	4°C A l'abri de la lumière	14 jours
Pembrolizumab (Keytruda®)	Absence d'information	NaCl 0,9%	1 >> 10 mg/ml	2-8°C	24 heures
Pertuzumab (Perjeta®) (50)	POF - PVC	NaCl 0,9%	3 mg/ml	30°C ou 5°C	24 heures
Ramucirumab (Cyramza®)	Absence d'information	NaCl 0,9%	Mg/ml	2-8°C	24 heures
Rituximab (MabThera®) (51) (52)	PP - POF	NaCl 0,9%	1 mg/ml	2-8°C	180 jours
Trastuzumab® (Herceptin®)(52)	Flacon	Eau + conservateur	21 mg/ml	2-8°C	28 jours
	PP- POF	NaCl 0,9%	2,4 mg/ml	4°C (PP) ; 18-22°C (POF)	180 jours

Le trastuzumab, rituximab, cétuximab et bevacizumab sont les anticorps ayant la stabilité la plus élevée dans un flacon (supérieur à 28 jours). Il est donc possible de les utiliser sur plusieurs jours en conditions aseptiques. Ces anticorps possèdent aussi une longue stabilité en poche PP dans du NaCl 0,9%.

3.5 Comparaison pharmacie vs unités de soins

Le tableau 8 donne le budget dépensé (par nombre de flacon) pour chaque anticorps lié à l'oncologie dans le cas d'une reconstitution en unité de soin ou d'une centralisation à la pharmacie.

Tableau 8 : Différence de coût des flacons sur une année de la reconstitution par mAb en unité de soin ou à la pharmacie.

Prix (CHF)	Unité soin avec Arrondissement dose	Unité soin sans Arrondissement dose	Moyenne unité soin	Pharmacie
Bevacizumab	1'298'400	1'344'800	1'321'600	1'277'400
Cétuximab	190'000	199'666	194'800	213'600
Ipilimumab	483'300	499'900	491'600	500'000
Nivolumab	794'600	833'936	814'200	815'300
Panitumumab	46'900	54'300	50'600	51'300
Pembrolizumab	202'700	216'754	209'700	209'700
Pertuzumab	559'200	559'200	559'200	559'200
Ramucirumab	75'800	77'000	76'400	76'400
Rituximab	805'800	848'200	827'000	823'800
Trastuzumab	1'172'000	1'172'000	1'172'000	1'144'300
Total	5'628'800	5'805'800	5'717'300	5'671'000
Economie (Différence pharmacie - unité soin)	-42'200	134'800	46'200	-

Dans le tableau 8, le vert est signe d'une économie si la centralisation était en place. Le rouge signifie au contraire que la manipulation de cet anticorps à la pharmacie n'est pas rentable. Le bleu montre que les deux secteurs utilisent le même nombre de flacon et donc dépensent la même somme.

Si toutes les doses sont arrondies, l'économie est défavorable envers la pharmacie alors que si aucun arrondissement de dose n'est effectué, l'économie d'une centralisation est importante (134'800 CHF/an). Une centralisation des anticorps permettrait une économie de 46'200 CHF sur les flacons d'anticorps par an aux HUG soit 0,8% du coût des anticorps prescrits dans des protocoles de chimiothérapie. En ajoutant ce gain à la recette générée par la facturation LMT, l'activité des anticorps peut se financer à hauteur de 156 200 CHF (110'000 + 46'200).

Le trastuzumab représente 60 % de l'économie réalisée sur les flacons :

$$(1'172'000 - 1'144'300) \div 46'200 = 0,6 = 60 \%$$

3.6 La visite en unité de soin

Les visites ont eu lieu durant 10 jours et environ 20 reconstitutions ont été observés. Les comptes rendus des visites sont présentés en annexe 4.

Les infirmières constatent l'augmentation de prescriptions d'anticorps durant cette année.

Il a été observé que toutes les préparations sont préparées extemporanément et qu'il n'existe pas de zone de manipulation réservée aux anticorps (actuellement effectué sur une paillasse avec un papier bleu absorbant). De plus, un double contrôle des préparations n'a pas lieu à chaque fois.

La visite en unité de soin permet d'observer une tendance : les infirmières en soin ambulatoire souhaitent conserver la manipulation des anticorps (pour garder le savoir faire) contrairement aux infirmières en soin hospitalier qui préféreraient que la pharmacie reprenne cette activité.

De plus, il a été mis en évidence deux pratiques possibles par les infirmières. Soit :

- Elles arrondissent la dose à la centaine (ou dizaine) selon le conditionnement disponible, après accord avec le médecin, pour ne pas avoir de reliquats
- Elles n'arrondissent pas la dose et prélèvent la quantité exacte d'anticorps prescrits

Cette vision, obtenue grâce aux visites en unité de soin, a été prise en compte dans les calculs du tableau 8. Comme les deux pratiques sont observées en unité de soin, la moyenne est utilisée pour la suite de ce travail.

3.7 Le coût d'emploi d'un préparateur

Actuellement environ 60 préparations de chimiothérapies sont fabriquées par jour aux HUG avec environ 4 préparateurs. Le taux d'occupation des équipements est estimé à environ 40%.

Il y a eu en 2016, 2120 perfusions d'anticorps. Sachant qu'il y a 251 jours ouvrables de travail à la pharmacie (365 jours - (52×2) WE - 10 jours fériés), le surcroît d'activité s'estime à 9 préparations supplémentaires par jours : $2120 \div 251 = 9$.

En se basant sur un temps de préparation à 25 min par poche, la reconstitution des anticorps à la pharmacie ajouterait donc 3h45 de travail quotidien soit 18 h 45 hebdomadaire. La reconstitution des anticorps à la pharmacie requierait un 50% équivalent temps plein (ETP).

Si on prend en compte le coût de l'emploi du préparateur, soit pour un 50% ETP :

$$104'541 \times 50\% = 52'270 \text{ CHF/an}$$

Le projet pourrait donc s'autofinancer si les bénéfices (156'200 CHF) et coûts associés sont mis en regard d'un 50% de préparateur.

4 DISCUSSION

En comparant les dépenses entre les flacons commandés par les unités de soins (tableau 3) et les flacons retrouvés en partant des prescriptions (tableau 8), une différence de prêt de 1 500 000 CHF est trouvée. Les services d'oncologie ont commandé pour 7'156'600 de flacons d'anticorps sur l'année 2016 alors que selon les prescriptions le prix s'élève à 5'717'300 CHF. A cela plusieurs explications peuvent être citées :

- La dépense, réalisée en unité de soin, de 5'717'300 CHF est fondée sur les prescriptions informatisées obtenues à la pharmacie. Les prescriptions papiers ainsi que les protocoles qui ne contiennent que des anticorps n'ont pas été fournis à la pharmacie et sont donc non inclus dans les chiffres et résultats. L'analyse économique de ce travail se base sur les prescriptions arrivant à la pharmacie. L'exhaustivité des prescriptions est imparfaite car il s'agit d'un travail rétrospectif sur l'année 2016. Il y a donc une perte non évaluable des

prescriptions ce qui donne des chiffres sous-estimés. Ceci explique aussi que des prescriptions n'ont pu être associées à certaines commandes d'anticorps (exemple : obinutuzumab). L'exhaustivité est probablement plus exacte pour les flacons puisque leurs commandes passent par la pharmacie (donc informatisé grâce aux bons de facturation)

- Le stock dormant dans les unités de soin peut aussi être une cause de cette différence ainsi que les flacons d'anticorps périmés qui sont probablement jetés sans être utilisés.

Pour l'analyse économique, il a été décidé de se baser sur les données de prescriptions car elles nous permettent de voir les doses réelles et gains potentiels d'une réutilisation des restes.

4.1 Evolution des anticorps

L'hypothèse de départ était qu'un important gaspillage est actuellement réalisé dans les unités de soin des HUG concernant les reliquats d'anticorps. Comme le sondage l'a démontré, de nombreux hôpitaux ont choisi la centralisation des anticorps pour des raisons économiques mais après observation en unité de soin, cette vision ne semble pas aussi évidente.

Le gain financier d'une centralisation des anticorps à la pharmacie est estimé à 46'200 CHF de flacons par an. Seulement 3 anticorps sur dix auraient un impact économique favorable en cas de centralisation. La différence la plus importante concerne le trastuzumab avec une économie de 27'700 CHF en cas de centralisation à la pharmacie soit 60% des pertes évitées sur le coût des flacons. La conservation des reliquats durant 3 jours en ZAC, contrairement aux 24 heures maximum dans les services, et l'administration régulière de cet anticorps explique le gain financier. Les deux autres anticorps : le bevacizumab et le rituximab sont économiquement favorables à centraliser grâce à leur stabilité longue et leur haute fréquence d'administration aux HUG. De plus ces 3 anticorps (trastuzumab, rituximab, bevacizumab) représentent les dépenses les plus importantes aux HUG dans les services oncologiques en 2016 (chacun coûte plus de 1'050'000 CHF/an). Le cétuximab, dont la stabilité est également longue mais la fréquence d'administration est plus faible, ne présente pas d'avantage à le reconstituer. Un effort fourni par certaines industries pour réduire le gaspillage des anticorps peut être salué. En effet, des anticorps possèdent un conditionnement pertinent en étant adaptés aux posologies « classiques ». C'est le cas du pertuzumab où il existe un flaconnage de 420 mg. Sachant que la posologie est généralement de 420 ou 840 mg, l'utilisation de 1 ou 2 flacons est nécessaire sans perte de reliquats. Ce type d'anticorps ne présente donc aucun intérêt financier à être reconstitué à la pharmacie.

Le nivolumab, l'ipilimumab ou encore le panitumumab ont souvent des prescriptions de dose proches des conditionnements disponibles donc si la dose est arrondie en unité de soin, il n'y a pas d'intérêt à les reconstituer à la pharmacie.

Dans les années à venir, le nombre de prescription d'anticorps va vraisemblablement augmenter puisque déjà une croissance de 26% de nombre de poches et 20 % de patient en plus est observée entre 2015 et 2016. Ces chiffres mettent en évidence l'accroissement de patients traités par les médicaments biologiques. Les anticorps semblent donc être une nouvelle alternative de thérapie pour un traitement oncologique. Les médicaments plus anciens, mis sur le marché il y a une vingtaine d'années, comme le rituximab ou le trastuzumab sont encore bien prescrits puisque leur nombre augmente aussi d'une année sur l'autre. Il est probable que ces chiffres se renforcent encore dans les années à venir. De plus de nouvelles molécules arrivent toujours sur le marché tel que le daratumumab (Darzalex®) en fin d'année 2016 et les indications des anticorps déjà en place augmentent. (53)

D'autre part ces molécules, assez récentes, ne sont pas encore totalement étudiées d'un point de vue physico-chimiques ce qui explique que seulement 4 d'entre elles peuvent à l'heure actuelle être utilisées au-delà de 24 heures. Dans les années à venir, des études de stabilité vont être effectuées et permettront probablement d'utiliser les flacons d'autres anticorps sur plusieurs jours (si le nombre de prescription augmente encore dans les années à venir). Cependant les études de stabilités ne sont pas faciles à mettre en place puisqu'un flacon contient un mélange d'anticorps (c'est une préparation complexe). Les nombreuses techniques, souvent onéreuses, (spectrométrie de masse, chromatographie liquide, essais biologiques..) doivent être orthogonales entre elles pour définir toutes les caractéristiques de la molécule (concentration, activité, dégradation, structure etc...). De plus, les normes d'acceptations n'ont, à l'heure actuelle, pas été définies ce qui complique aussi leur analyse.

En attendant, il est peut être opportun d'évaluer la faisabilité de centraliser partiellement les anticorps montrant un intérêt financier combiné à leur fréquence d'administration et leur stabilité. Ce serait le cas du trastuzumab, du rituximab et du bevacizumab. Le gain apporté par une centralisation partielle est calculé selon la même méthode que pour une centralisation totale mais en n'incluant que le trastuzumab, le rituximab et le bevacizumab. Ces 3 anticorps représentent 1207 poches administrées en soin de type ambulatoire en 2016 donc selon la LMT une recette de 74'400 CHF/an est envisageable (1207×59). A cela s'ajoute l'économie réalisée sur les flacons c'est à dire 75'100 CHF/an (tableau 8). Le gain économique d'une centralisation est donc estimé à 149'500 CHF. Le nombre de préparation supplémentaire par jour est de 6 donc le temps de travail quotidien ajouté s'estime à 2,5 heures. Un 36 % D'ETP d'un préparateur est donc nécessaire pour cette activité donc l'emploi d'un préparateur demande 37'600 CHF/an. Une centralisation progressive permettrait une meilleure adhésion pour les infirmières et une adaptation pour les collaborateurs de la pharmacie (temps d'organiser sans surcharger). Eventuellement, les autres molécules pourront en fonction de l'évolution de leur connaissance s'ajouter graduellement à la reconstitution centralisée. Cependant une centralisation partielle reste discutable aux HUG car les chiffres obtenus dans le gain d'une centralisation partielle ne sont pas si différents de

ceux obtenus pour une centralisation entière et un risque de confusion est possible. En effet des erreurs, de la part du médecin ou de l'infirmière, peuvent se rencontrer lors de la prescription (ne sait plus si la prescription doit être envoyée à la pharmacie ou aux services). Un paramétrage du logiciel peut être mis en place pour éviter ce type d'erreurs. Les protocoles sont souvent composés de plusieurs anticorps ou associés à des chimiothérapies. De ce fait, la coordination entre la pharmacie, fabriquant certaines poches (d'anticorps ou de cytostatiques), et les infirmières, manipulant d'autres préparations d'anticorps peut potentiellement être délicates (désorganisation). Comme le sondage le montre, le choix d'une centralisation partielle concerne tous les traitements liés à l'oncologie. Il est délicat de diviser en ne traitant que certaines molécules. Si on centralise c'est toute l'oncologie qui est impliquée.

4.2 Les prescriptions ambulatoires, un apport pour la centralisation

La nouvelle vision de la médecine est l'hospitalisation de type ambulatoire ce qui explique que la grande majorité des traitements d'anticorps sont administrés en ambulatoire (89% contre 11% en soin type hospitalier) Tout d'abord, le traitement ambulatoire est plus confortable pour le patient. Il peut suivre son traitement, souvent lourd, en ne perdant pas ses habitudes de vies (comme par exemple son travail, sa famille). L'ambulatoire permet aussi de ne pas surcharger les hôpitaux par rapport au nombre de lit disponibles ou aux dépenses occasionnées lors d'une hospitalisation (litière, repas, surveillance de nuit, coûts du personnel). Les 11% de poches d'anticorps en soins hospitaliers peuvent concerner, pour question de sécurité, la première injection d'un cycle, qui peut créer des effets indésirables. Le patient est donc hospitalisé sur plusieurs jours pour assurer son suivi et sa tolérance aux traitements.

Selon la LMT et le nombre de poche administrés en 2016, un apport potentiel de 110'000 CHF est envisageable. Il s'agit d'une recette pour financer l'activité auprès de la pharmacie. L'ajout des 46'200 CHF économisé grâce aux flacons réutilisés permet un autofinancement à hauteur de 156'200 CHF pour une centralisation.

Malgré cela une question d'éthique se pose puisque les 110'000 CHF seraient donc déboursés par l'assurance et donc indirectement par la société. L'augmentation des prix et donc la centralisation s'effectueraient au frais de la société. Les anticorps sont répertoriés comme des molécules non toxiques pour le manipulateur, contrairement aux cytostatiques, il n'y a donc aucune obligation à les manipuler sous haute protection avec les équipements de la pharmacie. Les dépenses engendrées ne semblent donc pas justifiées face à l'inoffensivité des anticorps sur l'opérateur. Seul l'argument de sécurité du patient peut influencer le choix d'un tel coût.

4.3 Intérêt d'une centralisation : la sécurité du patient

L'argument de la sécurité du patient pourrait fortement être en faveur d'une centralisation. En effet, la centralisation à la pharmacie permettrait une fabrication selon

les BPF et donc améliore la sécurité de la préparation. Le personnel est formé, qualifié et il y a une traçabilité exhaustive de la préparation grâce à l'informatique (manipulateur, numéro de lot, date de péremption, lieu où se trouve la préparation). De plus il y a diminution du risque de contamination microbiologique. L'avantage est que la reconstitution des anticorps suivrait le même parcours que les cytostatiques actuellement préparés et donc de profiter de son logiciel. Ceci permettrait de bénéficier d'une sécurité de la prescription à l'administration grâce aux différents logiciels mis en place :

- Cytodemande : logiciel réservé au médecin pour la prescription du traitement. Le logiciel propose uniquement des protocoles validés en amont et évite tout calculs de doses. Il est directement relié au logiciel de préparation.
- Cytotrace : logiciel destiné à la pharmacie pour la préparation des médicaments. Ce logiciel gère toute la traçabilité de la préparation et est relié à un logiciel de production avec contrôle gravimétrique (CATO®) et à un automate utilisables pour la reconstitution d'anticorps.
- Cytoadmin : logiciel destiné à l'administration. Il permet le scanning au lit du patient en faisant la réconciliation entre la poche et le bracelet patient scannés.

Grâce à ces outils, de nombreuses erreurs sont évitées par rapport à un processus purement manuel comme sont gérés actuellement les reconstitutions en unité de soin.

De plus la centralisation permettrait une satisfaction du patient et du personnel selon la campagne actuelle au sein des HUG : « temps retrouvé pour le cœur du métier ». En effet, le temps investi pour la reconstitution des anticorps, financé par les recettes supplémentaires, permettrait à l'infirmière de passer plus de temps auprès du patient mais aussi de diminuer sa charge de travail. Les avis des infirmières divergent à ce sujet. Une tendance s'est tout de même fait ressentir : les infirmières souhaiteraient une centralisation des anticorps côté hospitalier contrairement aux infirmières en unités de type ambulatoire. Le type d'activité étant différent, les infirmières en hospitalier mettent en avant le stress et les erreurs de manipulations (calcul de dilution) possibles souvent causés par des interruptions répétées lors de leur travail. En revanche les infirmières en ambulatoire souhaitent garder cette activité pour conserver un savoir faire.

4.4 Limite des chiffres obtenus

Cependant les chiffres obtenus lors de ce travail sont sûrement sous-estimés. Beaucoup de base de données ont été traitées donc il est difficile de recouper les données entre elles. En effet, plusieurs points critiques ont été rencontrés :

La différence de 1,5 mio CHF trouvé entre les commandes de flacon et les prescriptions permet d'imaginer que les 9 préparations par jour en plus pour la pharmacie sont certainement sous-estimées car une partie des prescriptions n'a pas pu être pris en compte dans l'analyse. Cette différence qui reflète également les stocks des unités de soins, laisse aussi une place à une économie potentielle. En effet des flacons

dans les unités de soins mais non utilisés est une immobilisation d'argent qui pourrait être diminuée par la centralisation. Cet aspect n'a pas été évalué ici.

- L'identification des services a été délicate car le nom d'identification pour le lieu physique était différent du nom utilisé pour la facturation. Par exemple : le service d'oncologie ambulatoire est séparé en deux dans les bases de données de prescription : OH-Nor et OH-Inf. Il est donc difficile de savoir quel service se cache derrière l'appellation rendant ainsi le découpage exact des unités complexe. La différenciation d'un service ambulatoire à un service hospitalier n'est pas clair ce qui engendre aussi des variations approximatives des chiffres, d'autant que certains sont mixtes (ex : SM-Unités d'investigation et traitement bref de médecine). De plus, les patients peuvent au cours de leur traitement changer de service créant un risque de doublons (nombre de patients surestimé) et donc augmente cette variation approximative.
- La diversité des indications de certains anticorps comme le rituximab ou le bevacizumab n'aide pas à la différenciation entre un service d'oncologie et un service non oncologie. Il a été choisi de ne traiter que les unités d'oncologie ce qui engendre probablement l'élimination de médicaments administrés dans un service hors oncologie. De plus le logiciel étant réservé au médecin oncologue, si un patient se trouve dans un service hors oncologie la prescription de son anticorps ne sera pas informatisée à travers le logiciel. Ce type de prescription n'a donc pas été traité ce qui sous évalue les chiffres.
- Le principe actif nivolumab est une cause de variabilité des chiffres. En effet l'année dernière cette molécule possédait deux noms de spécialités : l'Opdivo® et le Nivolumab BMS®. Chaque spécialité avait une indication différente. Des confusions ont pu exister entre le nom du principe actif et le nom commercial. Ceci peut expliquer les différences de chiffres entre les bases de données. Une augmentation d'Opdivo® peut s'expliquer par la suppression du Nivolumab BMS® et donc l'utilisation exclusive de l'Opdivo® (quelque soit son indication) depuis fin 2016.
- Les prix obtenus dans le tableau 9 en unités de soins sont approximatifs car il s'agit d'une moyenne. En effet, lors de la visite en unité de soin il a été constaté que des infirmières arrondissaient les doses pour ne pas perdre de reliquats alors que d'autres prélevaient la dose exacte prescrite en utilisant autant de conditionnements que nécessaires. La proportion d'infirmières arrondissant à celle n'arrondissant pas n'a pas été déterminé ce qui explique le choix d'une moyenne pour obtenir l'estimation la plus juste. Il aurait été préférable d'observer plusieurs semaines le même service pour définir le ratio d'infirmière arrondissant ou non et ainsi obtenir un chiffre plus précis que la moyenne.

4.5 La faisabilité d'une centralisation

D'un point de vue économique, une centralisation des anticorps ne présente pas d'avantage considérable. En complément, la faisabilité de ce changement doit être pris

en compte. En effet, les locaux actuels à la pharmacie des HUG sont adaptés pour la production des chimiothérapies (environ 60 préparations par jour avec environ 4 préparateurs). Le taux d'occupation étant de 40%, l'ajout de 3h45 de travail quotidien peut être envisageable actuellement mais l'utilisation des anticorps étant en augmentation, il n'est pas certain que les infrastructures existantes soient suffisantes dans quelques années. De même, le temps de préparation de 25 min ne tient pas compte des opérations annexes tels que : le réapprovisionnement du stock, la maintenance et nettoyage des équipements, la formation continue du personnel, l'administratif ... On peut imaginer qu'il soit inférieur au besoin réelle. Un 50 % d'ETP d'un préparateur est nécessaire pour assurer la reconstitution des anticorps sauf que le financement de ce nouvel emploi s'estime à 52'270 CHF/an. L'engagement du personnel serait compensé par les 110'000 CHF obtenu grâce à la tarification LMT des poches ambulatoires.

L'autre limite d'une telle réflexion est l'augmentation constante des anticorps. Actuellement, l'infrastructure disponible permettrait de prendre en charge cette activité mais, en cas de forte croissance d'utilisation des anticorps dans les années à venir, un problème de locaux et d'équipe sera rencontré. Des investissements importants seraient alors nécessaires pour avoir des locaux adaptés à disposition et le bénéfice économique de la centralisation des anticorps ne serait plus garantie.

4.6 Réorganisation des services, une obligation pour le confort de tous

Aujourd'hui toutes les préparations sont reconstituées extemporanément en unité de soins après la vérification des constantes du patient et l'accord du médecin. Si une centralisation se met en place une réorganisation doit avoir lieu pour ne pas augmenter le temps de mise à disposition des préparations provenant de la pharmacie. Pour éviter une attente trop longue de la poche, les médecins devront anticiper leurs prescriptions et les envoyer au préalable à la pharmacie (par exemple : la veille). De plus comme la pharmacie n'est pas à proximité des unités de soin, un arrondi de la dose au moment de la reconstitution ne sera plus possible pour ne pas encore augmenter le délai d'attente. Le logiciel prenant en charge la prescription et la préparation devra être paramétré pour permettre d'effectuer l'arrondi si nécessaire. En absence d'anticipation un risque de surcharge des services, principalement dans les services ambulatoires, et à la pharmacie va se générer d'autant que ses perfusions sont longues. En suivant la méthode de prescription des chimiothérapies actuellement mises en place, la centralisation des anticorps ne changera pas le passage du patient à l'hôpital.

4.7 L'arrivée des biosimilaires, une diminution des coûts de traitement

Les anticorps sont des molécules relativement récentes. Néanmoins les brevets du rituximab, du bevacizumab et du trastuzumab touchent à sa fin et l'arrivée de leur biosimilaire est prévue dans les années à venir. (28) (54)

La présence de biosimilaire risque de diminuer les coûts des flacons. (55) L'impact économique engendré par la non utilisation des reliquats sera donc moindre et diminuerait le bénéfice économique d'une centralisation. Cependant cette problématique doit se poser avant la prise de décision de centraliser. En effet, la centralisation des anticorps est difficilement réversible et même si l'impact financier des biosimilaires est important il sera plus difficile de revenir à une reconstitution en unité de soin.

A l'heure actuelle, l'emploi des biosimilaires en thérapie fait toujours l'objet de discussions. Il n'est donc pas évident que les HUG choisissent de les utiliser à la place des médicaments actuels. L'anticorps étant une molécule fragile et unique, le biosimilaire peut modifier la réaction chez le patient en cours de traitement engendrant une réadaptation. Les biosimilaires s'utiliseraient de préférence chez un patient débutant un traitement oncologique. De plus la différence de prix entre un anticorps et son biosimilaire est difficile à estimer comme les prix de vente ne sont pas encore connus. (56)

4.8 La tendance en Suisse

En Suisse, la tendance est de centraliser les anticorps à la pharmacie en greffant cette activité à la production des chimiothérapies. Ceci peut être dû à la volonté de regrouper les traitements oncologiques lors de leur arrivée dans le service ou encore au manque de place dans l'établissement obligeant à utiliser les mêmes infrastructures. Cependant les raisons de centralisation ne semblent pas évidentes car d'un point de vue toxique ces molécules ne sont pas nocives pour le manipulateur. Le choix économique a été évoqué par certains hôpitaux néanmoins sans la réalisation d'études financières. Il aurait fallu, éventuellement, obtenir les chiffres de consommation d'anticorps des hôpitaux ayant choisi de centraliser pour permettre une comparaison avec les HUG. Certains autres hôpitaux ont une centralisation partielle. Il a été possible de comparer les pratiques de manipulation avec les HUG. Dans l'ensemble, l'utilisation des anticorps en unité de soin est similaire. En ce qui concerne les protections utilisées, il ne semble pas y avoir de consensus puisque chaque hôpital répond différemment à cette question. Les gants restent tout de même un équipement utilisé à chaque fois. Les infirmières des HUG choisissent elles mêmes leurs équipements. Des directives de nettoyage et d'équipements pourraient être mises en place. Pour diminuer les éventuels risques de contaminations microbiennes, les infirmières peuvent utiliser des spikes permettant de prélever pour plusieurs poches dans le même flacon. (27) Certains hopitaux autorisent l'utilisation de reliquats sur la même journée et même sur plusieurs jours. Aux HUG, les infirmières peuvent conserver uniquement les reliquats du trastuzumab durant 24 heures car il contient un conservateur.

4.9 Perspectives

Si le choix de la centralisation est envisagé, il est possible d'intégrer cette activité à un projet de dose banding ou de robotisation pour ne pas surcharger le personnel, les locaux et l'organisation.

Le dose banding est possible pour les molécules dont une longue stabilité a été démontrée et dont la fréquence d'administration est importante. C'est le cas du rituximab, du trastuzumab et du bevacizumab. (20)(57) Ceci permettrait d'anticiper leur préparation durant des périodes creuses, d'activité modérée. De plus, le dose banding permettrait de réattribuer la poche en cas d'annulation du traitement et d'éviter une attente de la préparation (reconstitution et transport vers l'unité) par le patient et les infirmières. (57) (20)

L'ajout des anticorps peut potentiellement augmenter le temps d'occupation de ces installations. Un robot est mis en place depuis presque deux ans au sein des locaux et peut probablement participer à la manipulation des anticorps. Les anticorps étant des molécules fragiles et complexes, des études ont été réalisées pour préparer certaines molécules à l'aide du robot: rituximab, cétuximab, bevacizumab, nivolumab et trastuzumab. (58)(59) De plus, cette installation automatique s'intègre parfaitement au projet de dose banding.

5 CONCLUSION & PERSPECTIVE

La question de la centralisation des anticorps monoclonaux se pose actuellement dans de nombreux hôpitaux et la tendance se porte sur cette option pour diverses raisons (économies, toxicité). Pourtant, après étude de l'utilisation des anticorps aux HUG, une centralisation reste discutable. En effet, le gain financier, en produit, grâce à une centralisation serait de 46'200 CHF/an (soit 0,8% du coût des flacons) pour les services de soins. A cela s'ajoute 110'000 CHF de recette grâce à la tarification de la LMT pour les soins de type ambulatoire c'est-à-dire qu'un bénéfice de 156'200 CHF est possible pour l'institution.

L'intérêt économique de centraliser n'est donc pas aussi important qu'imaginé. En effet, les infirmières sont organisées et arrondissent souvent les doses en accord avec le médecin. Selon les données de 2016, l'ajout des anticorps à l'activité de la pharmacie représente 3h45 de travail quotidien supplémentaire ce qui représente un 50 % d'ETP d'un préparateur. Cependant l'économie, grâce aux flacons utilisés, n'est pas assez grande pour financer l'emploi d'un nouveau préparateur. De plus les infrastructures déjà présentes permettraient d'assurer la centralisation des anticorps selon notre estimation actuelle de 9 poches par jour. Par contre il a été constaté une évolution du nombre de poches prescrites et de patients traités avec un anticorps entre 2015/2016. Leur nombre va très probablement encore augmenter dans les années à venir, ce qui rendrait une centralisation délicate d'un point de vue logistique. En effet une adaptation des locaux serait obligatoire engendrant donc des dépenses pour la mise en place de nouvelles infrastructures et d'importantes contraintes pour la pharmacie.

La recette générée par les poches administrées en ambulatoire (110'000 CHF) pourrait autofinancer le projet de centralisation. Cependant l'augmentation des coûts de traitements pour l'assurance et donc la société est éthiquement discutable. Les anticorps étant des molécules non toxiques, contrairement aux cytostatiques, seul l'argument de gain de sécurité peut être avancé pour une centralisation. Une analyse devrait être menée pour déterminer si les investissements en personnel, en infrastructure, en changement d'organisation seraient justifiés par le gain de sécurité approprié

6 BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Cancer [Internet]. WHO. [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>
2. Traitements du cancer | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 10 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.cancer.be/le-cancer/traitements-du-cancer>
3. D'accès P. Thérapie ciblée : une révolution médicale ? [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 10 mai 2017]. Disponible sur: /article/28456_therapie-ciblee-une-revolution-medicale
4. Le concept de cible en cancérologie, Raymond Eric. Le concept de cible en cancérologie.
5. Cavazzana-Calvo M, Debiais Dominique. Les Biomédicaments.
6. Quelques mots sur les thérapies ciblées [Internet]. [cité 11 mai 2017]. Disponible sur: http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_1862011/quelques-mots-sur-les-therapies-ciblees-valide
7. Alemany C. Evaluation des risques liés à la manipulation des anticorps monoclonaux.
8. Monoclonal antibodies: magic bullets with a hefty price tag | The BMJ [Internet]. [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e8346.full>
9. Cui Y, Cui P, Chen B, Li S, Guan H. Monoclonal antibodies: formulations of marketed products and recent advances in novel delivery system. *Drug Dev Ind Pharm.* avril 2017;43(4):519-30.
10. Wang W, Wang E, Balthasar J. Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 1 nov 2008;84(5):548-58.
11. Kolopp-Sarda M-N. Les immunoglobulines et leurs fonctions. Centre de Biologie Lyon Sud; Octobre 2008.
12. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* août 1975;256(5517):495-7.
13. Podilsky G. Manipulation des anticorps monoclonaux. Maitrise de la fabrication aseptique en milieu hospitalier; 2017 03; HUG.
14. Determining the optimal dose in the development of anticancer agents : *Nature Reviews Clinical Oncology : Nature Research* [Internet]. [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.nature.com/nrclinonc/journal/v11/n5/abs/nrclinonc.2014.40.html>
15. Lange N. Aspects Pharmacocinétiques/ Pharmacodynamiques.
16. Podilsky G. Standardisation des doses (dose-banding) et automatisation de la préparation. Maitrise de la fabrication aseptique en milieu hospitalier; 2017 03; HUG.
17. CATO - Calculer la surface corporelle [Internet]. [cité 4 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.cato.eu/index.php/fr/bsa-calculator/surface-corporelle>
18. Wang DD, Zhang S, Zhao H, Men AY, Parivar K. Fixed Dosing Versus Body Size—Based Dosing of Monoclonal Antibodies in Adult Clinical Trials. *J Clin Pharmacol.* 1 sept

2009;49(9):1012-24.

19. Carlson J, Cox K, Bedwell K, Ku M. Rituximab for subcutaneous delivery: Clinical management principles from a nursing perspective. *Int J Nurs Pract.* décembre 2015;21:1-13.
20. Barbara Claus, Kaat De Pourcq, Nele Clottens, Vibeke Kruse, Paul Gemmel, Johan Vandenbroucke. The impact of logarithmic dose banding of anticancer drugs on pharmacy compounding efficiency at Ghent University Hospital.
21. Coates L, Caron V, Pilliere F. État des lieux des pratiques et des mesures de prévention mises en place lors de l'utilisation en milieu de soins des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique. *Arch Mal Prof Environ.* juin 2016;77(3):423.
22. Manache L, Dulieu C, Boussif O. Anticorps thérapeutiques Importance de la galénique pour l'efficacité et la sécurité. *Med Sci.*
23. Alexander M, King J, Lingaratnam S, Byrne J, MacMillan K, Mollo A, et al. A survey of manufacturing and handling practices for monoclonal antibodies by pharmacy, nursing and medical personnel. *J Oncol Pharm Pract.* avril 2016;22(2):219-27.
24. Patel S, Le A. Rounding rituximab dose to nearest vial size. *J Oncol Pharm Pract.* 1 sept 2013;19(3):218-21.
25. King J, Alexander M, Byrne J, MacMillan K, Mollo A, Kirsa S, et al. A review of the evidence for occupational exposure risks to novel anticancer agents – A focus on monoclonal antibodies. *J Oncol Pharm Pract.* février 2016;22(1):121-34.
26. Brennan FR, Morton LD, Spindeldreher S, Kiessling A, Allenspach R, Hey A, et al. Safety and immunotoxicity assessment of immunomodulatory monoclonal antibodies. *mAbs.* 2010;2(3):233-55.
27. Francis SM, Heyliger A, Miyares MA, Viera M. Potential cost savings associated with dose rounding antineoplastic monoclonal agents. *J Oncol Pharm Pract.* août 2015;21(4):280-4.
28. Beck A, Reichert J. Approval of the first biosimilar antibodies in Europe A major landmark for the biopharmaceutical industry.
29. Jarkowski A, Nestico JS, Vona KL, Khushalani NI. Dose rounding of ipilimumab in adult metastatic melanoma patients results in significant cost savings. *J Oncol Pharm Pract.* février 2014;20(1):47-50.
30. Larousse É. Définitions : toxique - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 5 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/toxique/78812>
31. Halsen G, Krämer I. Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs - the case of monoclonal antibodies. *J Oncol Pharm Pract.* 1 mars 2011;17(1):68-80.
32. Biró A, Fodor Z, Major J, Tompa A. Immunotoxicity Monitoring of Hospital Staff Occupationally Exposed to Cytostatic Drugs. *Pathol Oncol Res.* 1 juin 2011;17(2):301-8.
33. Kaestli L-Z. EVALUATION DES RISQUES LIES A LA MANIPULATION DE PRODUITS POTENTIELLEMENT TOXIQUES A L'HOPITAL ET RECOMMANDATIONS DE PROTECTION. *Intern Hosp Univ Génova* [Internet]. 2008 [cité 3 mai 2017]; Disponible sur: http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/publications/lzk_vigitox_fph.pdf
34. Lexique - Cancer et fertilité à Genève aux HUG | HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève [Internet]. [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.hug-ge.ch/cancer-fertilite/lexique#t>
35. Dominique Lafon. Grossesse et travail. Quels sont les risques pour l'enfant à naître? INRS; (Collection Avis d'expert,).
36. Panchaud A. Grossesse et allaitement.

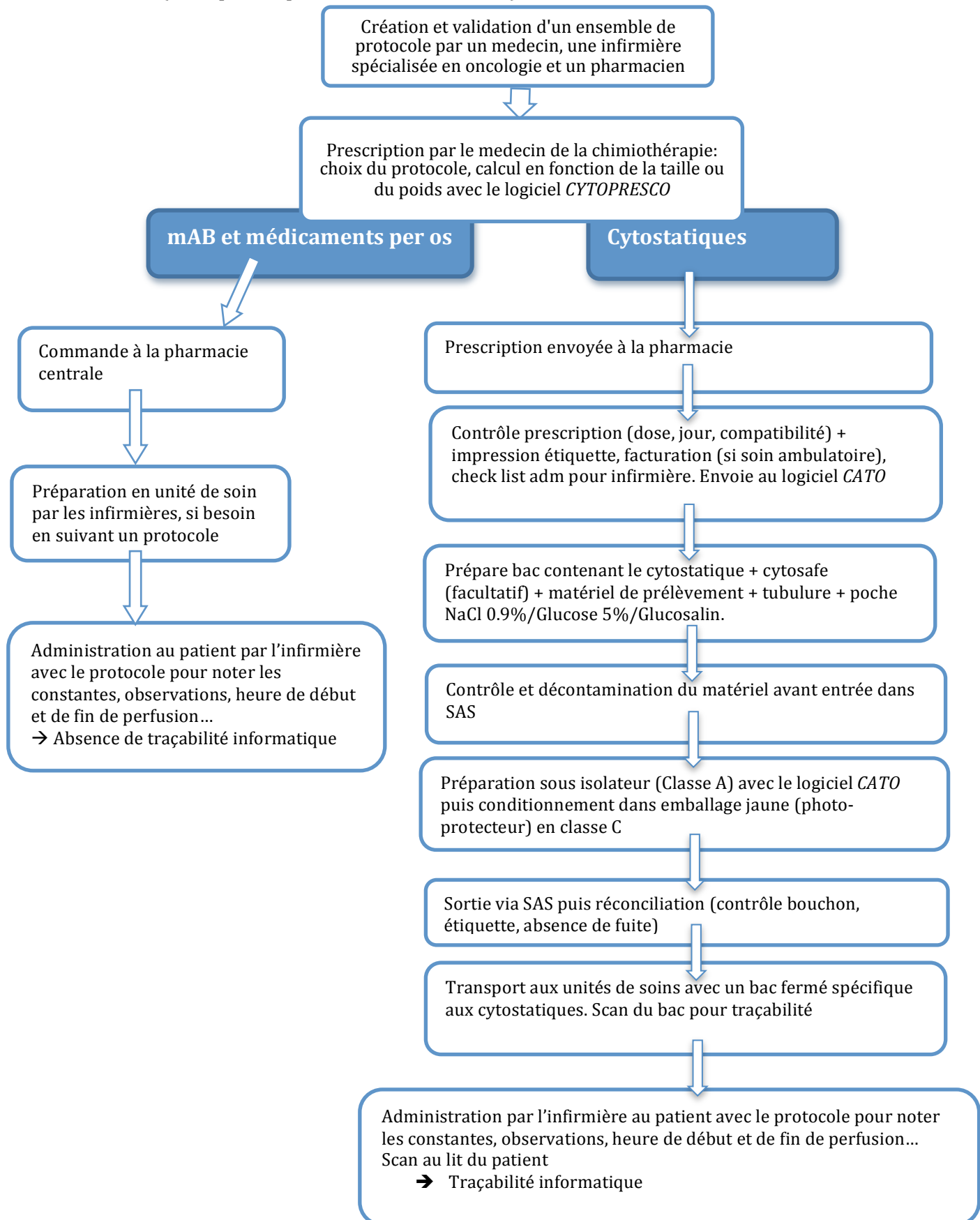
37. Kuester K, Charlotte Koft. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs: Principles and Case Studies in Drug Development. Chapitre 3 Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. Vol. 3. Bernd Meibohm; 2006.
38. John Libbey Eurotext - Journal de Pharmacie Clinique - Innocuité des anticorps monoclonaux pour le manipulateur : mythe ou réalité ? A propos d'une enquête de pratiques professionnelles [Internet]. [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/innocuite_des_anticorps_monoclonaux_pour_le_manipulateur_mythe_ou_realite_a_propos_dune_enquete_de_pratiques_professionnel_279688/article.phtml
39. compendium.ch [Internet]. [cité 29 mai 2017]. Disponible sur: <https://compendium.ch/home/fr>
40. Adcetris ® - compendium.ch [Internet]. [cité 4 mai 2017]. Disponible sur: <https://compendium.ch/mpro/mnr/24372/html/fr>
41. Vectibix ® - compendium.ch [Internet]. [cité 4 mai 2017]. Disponible sur: <https://compendium.ch/mpro/mnr/19972/html/fr>
42. Holzher B. SwissDRG - L'essentiel en bref.
43. Médicaments [Internet]. [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/themen/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Arzneimittel.html>
44. Liste des médicaments avec tarif. LAMal mars 18, 1994.
45. Jost M, Rügger Martin, Liechto Bernard, Gutzwiller Alois. SUVA : Sécurité dans l'emploi des cytostatiques.
46. Martin V. Réorganisation d'une unité de production hospitalière de chimiothérapies par une méthode Lean-Six Sigma. [2016]: UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE;
47. Khalili H, Sharma G, Froome A, Khaw PT, Brocchini S. Storage stability of bevacizumab in polycarbonate and polypropylene syringes. Eye. juin 2015;29(6):820-7.
48. Bardo-Brouard P, Vieillard V, Shekarian T, Marabelle A, Astier A, Paul M. Stability of ipilimumab in its original vial after opening allows its use for at least 4 weeks and facilitates pooling of residues. Eur J Cancer. mai 2016;58:8-16.
49. IKESUE, HIROAKI; VERMEULEN, LEE C.; HOKE, RITA; KOLESAR, JILL M. Stability of cetuximab and panitumumab in glass vials and polyvinyl chloride bags. 2 janv 2010;67:223-6.
50. Kwong Glover ZW, Gennaro L, Yadav S, Demeule B, Wong PY, Sreedhara A. Compatibility and stability of pertuzumab and trastuzumab admixtures in i.v. infusion bags for coadministration. J Pharm Sci. 1 mars 2013;102(3):794-812.
51. Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab [Internet]. [cité 10 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517312006631>
52. Vigneron J, Astier A, Trittler R, Hecq JD, Daouphars M, Larsson I, et al. SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs: an update. Ann Pharm Fr. nov 2013;71(6):376-89.
53. Darzalex®, Solution à diluer pour perfusion (Daratumumabum) - Swissmedic - [Internet]. [cité 19 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00189/00200/03708/index.html?lang=fr>
54. Coiffier B. Preparing for a new generation of biologic therapies: understanding the development and potential of biosimilar cancer therapeutics. Future Oncol. mai 2017;13(15s):1-3.

55. Nelson M K, Gallagher P. Biosimilars lining up to compete with Herceptin - opportunity knocks.
56. Vital M Edwards, Kay J, Emery. Rituximab biosimilars.
57. S. Hennebicq, P-H. Secretan, L. Carrez, J-D. Hecq. Présentation d'une démarche d'aide et de réflexion pour la mise en place de doses standards appliquée aux préparations et reconstitution d'injectables en milieu hospitalier. 2014;
58. Schoening T, Artes A, Ehmann M, Mertens M, Ober M, Hoppe-Tichy T. Semiautomated aseptic preparation of patient-individual antineoplastic intravenous solutions: first experiences in a German hospital pharmacy. Eur J Hosp Pharm. 2015;ejhpharm-2015.
59. Peters BJM, Capelle MAH, Arvinte T, Garde EMW van de. Validation of an automated method for compounding monoclonal antibody patient doses. mAbs. 1 janv 2013;5(1):162-70.

7 ANNEXE

Annexe 1 : Schéma du déroulement des cytostatiques et des anticorps actuellement aux HUG (de la prescription à l'administration)	p. 44
Annexe 2 : Grille d'évaluation en unité de soin par anticorps	p. 45
Annexe 3 : Questionnaire concernant l'unité de soin	p.46-48
Annexe 4 Compte rendu des visites en unité de soin	p. 49-51
Annexe 5 : Sondage envoyé aux hôpitaux	p. 52-59
Annexe 6 : Données brutes du sondage	p.60-67

Annexe 1 : Schéma du déroulement des cytostatiques et des anticorps actuellement aux HUG (de la prescription à l'administration)



Annexe 2 : Grille d'évaluation en unité de soin par anticorps

Nom du produit :	Unité de soin :	Unité de soin :	Unité de soin :	Unité de soin :
Infirmière qui prépare (nombre, formation)				
Temps de préparation				
Matériel utilisé (quantité)				
Stabilité				
Lieu de préparation séparé des autres médicaments				
Lieu de préparation : Équipement				
Protections utilisées (gants, masque, lunette etc...)				
Quantité prélevée				
Quantité jetée				
Utilisation de reliquat				
Nombre de flacon entièrement utilisé				
Nombre de flacon non vide				
Conservation des flacons encore remplis. Si oui, quelles conditions ?				
Combien de temps avant l'administration du patient				

Questions Unités de soins HUG

1. Infirmières

Qui reconstitue ?

- L'infirmière rattachée à son patient
 Une infirmière pour tous les patients
 N'importe quelle infirmière, en fonction de leurs disponibilités

Existe-t-il une formation spécifique à la reconstitution des mAb ?

- Oui
 Non

Si oui, laquelle et par qui est elle donnée ?

.....

Si oui, qui/combien sont formés pour ?

.....

Cette formation est-elle obligatoire ? Oui Non

Cette formation doit elle être renouvelée ? Oui Non

2. Fabrication

Existe-t-il une zone protégée et réservée à la manipulation des mAb de celle utilisée pour la préparation des autres médicaments ?

- Oui Non

Dans quel équipement se préparent les mAb ?

- Hotte Chariot
 PSM Paillasse

Parmi les protections suivantes, quelles sont les mesures de protection utilisées pour la manipulation des mAb ?

- Blouse Lunettes
 Masque Gants
 Autres :

Avez-vous mis en place des directives spéciales concernant la manipulation des mAb au sein de l'unité de soin ?

- Non Oui, sur le stockage
 Oui, sur la reconstitution Oui, sur l'administration
 Oui, sur l'élimination

Si oui, précisez ?

.....

Préparez vous plusieurs poches à partir d'un même flacon ?

Oui Non

Certains flacons sous conditions. Précisez :

.....

Pouvez-vous piquer plusieurs fois dans le même flacon ?

Oui Non

Certains flacons sous conditions. Précisez :

.....

Pouvez-vous utiliser les reliquats des flacons ?

Oui, dans la même journée Oui, sur plusieurs jours

Non

Quel(s) matériel(s) est utilisé(s) pour la reconstitution ?

Matériel stérile Matériel à usage unique

Spike

Quelle seringue (volume) prenez vous pour prélever un volume de :

- 5 ml ? - 30 ml ? -60 ml ?
- 10 ml ? - 40 ml ? -100 ml ?
- 20 ml ? -50 ml ?

Combien de temps vous demande une reconstitution d'anticorps ?

.....

Combien de temps avant l'administration préparez-vous l'anticorps ?

.....

Comment organisez vous les reconstitutions ?

Regroupe les patients en fonction de leur traitement : par exemple une journée consacrée à un mAb

Absence d'organisation : fabrication en fonction du patient programmé

En fonction du personnel présent

Arrondissez-vous vous-même la dose ?

Oui, à l'unité Oui, à la dizaine

Non, je prélève la quantité exacte Non, le médecin a déjà arrondi la dose

Existe-t-il un protocole de nettoyage du lieu de reconstitution des mAb différent du protocole concernant les autres types de préparation ?

Oui Non

Si oui, lequel ?

.....

.....

L'élimination des déchets et du matériel à usage unique utilisés lors de la reconstitution des mAb s'effectue-t-elle séparément des autres ?

Oui. Expliquez :

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

Non. Expliquez l'élimination des déchets en général :

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

Au niveau de la sécurité, effectuez-vous un double contrôle lors de la reconstitution?

Oui Non

Possédez vous des outils (tables, calcul de dilution...) pour vous aidez lors de la reconstitution ?

Oui. Lesquels ?

.....

Non

Quelles sont les directives en cas d'accidents ?

.....
....

3. Chiffres

Quels sont les principaux anticorps utilisés dans le service ?

- Prolia® (Denosumab) Erbitux® (Cétuximab) Gazyvaro®
 Perjeta® (Pertuzumab) Mabthera® (rituximab) Avastin® (Bévacizumab)
 Cyramza® (Ramucirumab) Keytruda® (Pembrolizumab)
 Yervoy® (Ipilimumab) Opdivo® (Nivolumab) Vectibix® (Panatimumab)
 Herceptin® (Trastuzumab)
 Autres :

Combien de flacons d'anticorps sont reconstitués par jour ?

.....

Combien de poches sont administrés par jour ?

.....

Avez-vous remarqué une augmentation du nombre de mAb au sein de votre service durant ces années ?

.....
.....

Combien de flacons/reliquats sont jetés ?

Avez-vous un fichier regroupant les quantités de poches préparées en 2016 ? (Pour des études statistiques)

Annexe 4 Compte rendu des visites en unité de soin

Unité : Oncogynécologie

Le 12.04.2017 :

- 1 traitement Herceptin® mais il y a en stock dans frigo : Herceptin®, Perjeta®, Avastin®, Prolia®.
- Il y a une paillasse pour la préparation de tous les médicaments (mAb mais aussi les autres) et les préparations se « mélangent ». Il n'y a pas de désinfection entre les préparations. Utilisation d'un « tapis » absorbant bleu pour chaque préparation
- Il y a un planning pour la journée avec le patient avec son infirmière, heure
- L'Herceptin® : Possible de diluer avec eau PPI. On obtient 21ml, l'infirmière prélève la quantité voulue et place le reste dans le frigo avec la date (jour et heure) d'ouverture. Possible de conserver 24H Il y a un papier dans frigo : Termine fiole entamé
- Il n'y a pas de double contrôle et la préparation se fait juste avant administration

Le 18.04.2017 :

- Le planning s'établit avec le médecin ou en fonction de la disponibilité du patient et des jours de traitement. Il n'y a pas de regroupement en fonction des anticorps, c'est aléatoire
- Il n'y a pas de recommandation sur la protection du manipulateur. Certains utilisent des gants, des lunettes, des masques etc... chacun choisit en fonction de la formation qu'il a reçue en général
- Herceptin® : on peut mélanger les 2 conditionnements même si il n'y a pas les mêmes excipients (celui de 440 mg contient un conservateur alors que le plus petit conditionnement non)
- Il n'y a aucun flacon encore rempli conservé sauf Herceptin® conservé 24H au frigo
- Pas les mêmes façon de préparer, par exemple l'infirmière a fortement agité Herceptin® pour diluer (mAb fragile !!)

Le 19.04.2017 :

- Le Perjeta® n'est pas toujours remboursé car son efficacité n'a pas été prouvée. Ex : une patiente a dû arrêter au bout de 2 doses car non remboursé
- Si prescription à 650 mg on prend un flacon et on prélève 650 mg en jetant les 50 mg en trop. Si plusieurs Avastin® à la suite ils utilisent les reliquats
- Facteur un flacon par patient. Ex : si 400 mg on facture un flacon de 440 mg à un patient mais si un patient a besoin de 480 mg on lui facture un flacon 440 mg et les mg restants si flacon ouvert ne seront pas facturés

Compte rendu Unité : ONCO 4

Le 11.04.2017 :

- 1 infirmière = 1 patient. Planning établi pour la journée ou l'infirmière est rattachée à un patient. le patient arrive ses constantes sont évalués et contrôlés pour ensuite rencontrer le médecin pour une consultation. Une fois ok le médecin envoie à l'infirmière le protocole pour permettre la reconstitution.
Ac stockés dans frigo et reconstitués sur paillasse qui est désinfecté entre chaque préparation avec une solution d'alcool + ammonium quaternaire
Préparation se fait extemporanément pour éviter problème de stabilité + adapté en fonction des constantes du patient ou si consultation mauvaise le traitement n'a pas lieu.
- Pour la reconstitution, l'infirmière n'a aucune directive concernant le matériel à utilisé et les protections (gants/ lunette...). C'est elle qui choisit. L'utilisation de spike permet une manipulation plus facile mais aussi de diminuer le risque de contamination car absence de condition stériles. La paillasse se trouve dans le bureau des infirmières (2 paillasses)
- Autorisation d'arrondir la dose après avis du médecin. Par exemple 220 mg sera arrondi à 200 mg de ce fait il n'y a que très peu de perte il n'y a pas de reliquats Elle ne font pas plusieurs poches à partir d'un même flacon car 1 patient = 1 infirmière et la pratique serait beaucoup trop délicate
L'Erbitux® est arrondi mais les autres flacons pas forcément car après ils sont ouverts donc on prends la dose prescrite
- L'élimination : tout ce qui concerne le mAb sera jeté dans une poubelle à cyto

Le 13.04.2017 :

- Nivolumab avec une étudiante en dernière année infirmière. Jette tous les anticorps dans poubelle chimiothérapie.
- Infirmière prépare Keytruda® et Nivolumab. Arrondi a la dizaine.
Ex : Keytruda® prescrit 176 mg on arrondit a 180 mg car 2 ml= 50 mg. Ajout eau ppi dans poudre pour diluer (se dilue facilement). Va jeter 20 mg car utilise 4 flacons de 50 ml
Ex : Nivolumab® prescrit 127 mg on arrondit a 140 mg (flacon fournit par médecin)
- Le Mabthéra® et Avastin® on utilise transfertset pour éviter contamination. Sinon on utilise 1 seringue par flacon pour éviter d'enlever seringue et créer un risque de contamination
- Les infirmières ne conservent rien !!
- Le planning est défini par les médecins qui donnent des rendez vous aux patients en fonction de la prescription qu'ils doivent recevoir. Les infirmières sont ensuite associées à un patient. Elles essayent de toujours suivre le patient mais si parfois elles ont trop de patients à gérer une autre infirmière peut prendre en charge le patient
- Avis de l'infirmière sur une possible centralisation à la pharmacie : préférerait garder en unités de soins pour continuer à manipuler

Le 19.04.2017

- 10 mAb administrés
- L'infirmière a le droit d'arrondir à +/- 10% si le médecin n'a pas prescrit

- Si prescription à 450 mg cela dépend de l'infirmière qui manipule. Soit elle arrondit à 400 mg soit elle prélève 450 mg et va jeter la quantité non utilisée

Compte rendu 7-BL :

Le 4 mai 2017 :

- Il n'y a pas d'organisation, pas de planning c'est en fonction de l'arrivée des patients. L'infirmière qui s'occupe de la reconstitution est défini en fonction de leur disponibilité
- Gros problème pour les infirmières (elles « apprécient » pas forcément de devoir reconstituer elle même les mAb et cela ne les gêne pas si la pharmacie centralise au contraire) : le premier cycle pour un traitement au Rituximab demande 1 pour 1 et selon prescription il n'y a pas forcément des poches de NaCl adapté. Par exemple si 200 mg de Rituximab pour 200 mL de NaCl, l'infirmière prend une poche de 250 mg et doit enlever 50 mL de la poche.
Si prend une poche de 1000 ml et enlever 300 mL c'est long et GROS risque d'erreur car elles sont souvent dérangées et peuvent oublier le nombre de seringue enlevant 50 ml de NaCl.
Même problème avec l'Erbitux®
- Les anticorps utilisés dans ce service : Opdivo®, Erbitux® et Rituximab
- Le bureau des infirmières possède plusieurs paillasses
- Cas d'erreur lors de la visite : l'infirmière a oublié de prélever les 70 mg de la poche de NaCl et on injecté directement le Rituximab donc erreur de concentration. Heureusement il y a eu un double contrôle et donc intercepté avant. Les infirmières essayent un maximum d'avoir un double contrôle mais pas évident à mettre en place car elles ont énormément de travail a coté comme il s'agit de patient hospitalisé sur la durée.

Le 5 mai 2017 :

- Même patient que la veille mais infirmière différente qui prépare
- Utilisation de gants et de masque mais il n'y a pas de recommandation concernant la protection des utilisateurs.

Le 8 mai 2017 :

- Préparation du Darzalex® (Nouveau protocole et 1^{ère} fois prescrit dans l'unité). Le Produit n'est pas en stock donc commande à la pharmacie et emprunt à un autre service.
- Prescription à 1000 mg mais 4 conditionnements à 400 mg donc arrondi à 800 mg.
- Il n'y a pas de recommandation pour la sécurité du manipulateur, infirmière libre de se protéger avec gants, blouse, masque...
- L'arrivée de nouveau anticorps occasionne du stress (absence d'information sur la possible toxicité, de réactions des patients) pour les infirmières et l'idée de centraliser ne leur déplairait pas.

Annexe 5 : Sondage envoyé aux hôpitaux

Travail de Master :Centralisation des Anticorps monoclonaux à la pharmacie

Bitte wählen Sie eine Sprache aus. / Veuillez s'il vous plaît choisir une langue. / Please choose a language. / Selezionare una lingua. / Lütfen bir dil seçin. / Por favor, seleccione un idioma. / Por favor escolha um idioma. / Kies een taal. / Välj ett språk. / Vennligst velg et språk. / Vælg sprog. / Valitse kieli. / الرجاء اختيار لغتك.

Français

Deutsch

Page 1

Vos informations *

Nom de l'établissement

Adresse

E-mail

Page 2

Cette enquête porte sur les anticorps monoclonaux non conjugués.

La préparation des anticorps monoclonaux est elle centralisée dans la pharmacie de l'hôpital ou réalisée dans les unités de soins ? *

- Entièrement centralisée dans la pharmacie
- Entièrement réalisée dans les unités de soins
- Réalisée en unités de soins et à la pharmacie de l'hôpital

Page 3

Si vous avez répondu à la première question : Entièrement centralisée dans la pharmacie

Quel(s) équipement(s) est (sont) utilisé(s) pour la reconstitution et la préparation d'anticorps monoclonal ?

- Isolateur à pression positive
- Isolateur à pression négative
- Flux laminaire vertical
- Flux laminaire horizontal
- Chapelle
- Absence de protection particulière
- Autres :

Dans quel type de local est effectué la reconstitution et la préparation des anticorps monoclonaux ?

- Local A
- Local B
- local C
- Local D
- Non classé

Le choix de la centralisation a été retenu pour :

- Des raisons économiques
- Des raisons sécuritaires
- Autres

La reconstitution des anticorps monoclonaux, utilisés en oncologie, s'effectue-t-elle séparément des cytostatiques ?

- Non, s'effectue dans le même isolateur
- Oui, dans une autre salle blanche
- Oui, dans la même salle blanche mais avec des isolateurs différents
- Oui, en effectuant des sessions cytostatiques et des sessions anticorps monoclonaux
- Autres :

Avez vous mis en place des directives spéciales concernant la manipulation des anticorps monoclonaux au sein de la pharmacie ?

- Non
- Oui, sur le stockage.
- Oui, sur la reconstitution.
- Oui, sur l'administration.
- Oui, sur l'élimination.

Si oui, précisez ces directives

Page 4

Si vous avez répondu à la première question : Entièrement réalisée dans les unités de soins

Existe-t-il une zone protégée et réservée à la manipulation des anticorps monoclonaux de celle utilisée pour la préparation des autres médicaments ?

- oui
- non

Parmi les protections suivantes, quelles sont les mesures de protection utilisées pour la manipulation des anticorps monoclonaux :

- Blouse
- Masque
- Lunettes
- Gants
- Autres :

Avez vous mis en place des directives spéciales concernant la manipulation des anticorps monoclonaux au sein des différentes unités de soins ?

- Non
- Oui, sur le stockage.
- Oui, sur la reconstitution.
- Oui, sur l'administration.
- Oui, sur l'élimination.
-

Si oui, précisez ces directives ?

Préparez vous plusieurs poches à partir d'un même flacon ?

- Oui
- Non
- Certains flacons, sous des conditions particulières. Quel(s) flacon(s) et quelle(s) condition(s) ?

Pouvez vous piquer plusieurs fois dans le même flacon ?

Oui

Non

Certains flacons, sous des conditions particulières. Quel(s) flacon(s) et quelle(s) condition(s) ?

Pouvez vous utiliser les reliquats des flacons ?

Non

Oui mais dans la même journée

Oui sur plusieurs jours

Page 5

Si vous avez répondu à la première question : Réalisée en unités de soins et à la pharmacie de l'hôpital

Quels sont les anticorps monoclonaux centralisés à la pharmacie ?

Tous les anticorps monoclonaux indiqués dans un traitement oncologique

Les anticorps monoclonaux dont la durée de stabilité est longue

Les anticorps monoclonaux toxiques pour le manipulateur (cytotoxiques, allergènes, tératogènes...)

Les anticorps monoclonaux couteux

Les anticorps monoclonaux fréquemment utilisés. Lesquels :

La centralisation en pharmacie des anticorps monoclonaux :

Concerne l'ensemble des services.

Concerne certains services. Lesquels :

Pour les anticorps monoclonaux centralisés à la pharmacie

Quel(s) équipement(s) est (sont) utilisé(s) pour la reconstitution et la préparation d'anticorps monoclonal à la pharmacie ?

- Isolateur à pression positive
- Isolateur à pression négative
- Flux laminaire vertical
- Flux laminaire horizontal
- Chapelle
- Absence de protection particulière
- Autres :

Dans quel type de local est effectué la reconstitution et la préparation des anticorps monoclonaux ?

- Local A
- Local B
- local C
- Local D
- Non classé

La reconstitution à la pharmacie des anticorps monoclonaux, utilisés en oncologie, s'effectue-t-elle séparément des cytostatiques ?

- Non, s'effectue dans le même isolateur
- Oui, dans une autre salle blanche
- Oui, dans la même salle blanche mais avec des isolateurs différents
- Oui, en effectuant des sessions cytostatiques et des sessions anticorps monoclonaux
- Autres :

Page 6

Pour les anticorps monoclonaux manipulés en unités de soins

Existe-t-il une zone protégée et réservée à la manipulation des anticorps monoclonaux de celle utilisée pour la préparation des autres médicaments ?

oui

non

Parmi les protections suivantes, quelles sont les mesures de protection utilisées pour la manipulation des anticorps monoclonaux :

Blouse

Masque

Lunettes

Gants

Autres

Préparez vous plusieurs poches à partir d'un même flacon ?

Oui

Non

Certains flacons, sous des conditions particulières. Quel(s) flacon(s) et quelle(s) condition(s) ?

Pouvez vous piquer plusieurs fois dans le même flacon ?

Oui

Non

Certains flacons, sous des conditions particulières. Quel(s) flacon(s) et quelle(s) condition(s) ?

Pouvez vous utiliser les reliquats des flacons ?

- Non
- Oui mais dans la même journée
- Oui sur plusieurs jours

Le sondage est terminé. Merci beaucoup pour votre participation.

La fenêtre peut être fermée.

Annexe 6 : Données brutes des résultats du sondage

Données brutes à la question : *La préparation des anticorps monoclonaux est elle centralisée dans la pharmacie de l'hôpital ou réalisée dans les unités de soins ?*

Nom établissement	Centralisé à la pharmacie	Centralisé en unités de soin	Unités de soins et pharmacie
Inselspital (Bern)	0	0	1
Spitalzentrum Biel, Apotheke (Biel)	1	0	0
ICHV (Sion)	0	0	1
Kantonsspital Baselland Liestal (Liestal)	1	0	0
Spitalpharmazie Kantonsspital Aarau (Aarau)	1	0	0
CHUV (Lausanne)	0	0	1
Zentralinstitut (Sion)	0	1	0
PHEL VEVEY (Vevey)	1	0	0
Kantonsapotheke Zürich (Zurich)	0	0	1
PHNVB (Yverdon les bains)	0	0	1
EOC ospedale san giovanni (Bellinzona)	1	0	0
Solothurner Spitäler AG Institut für Spitalpharmazie (Soleure)	0	0	1
Universitätsspital Basel (Bale)	1	0	0
Pharmacie Interhospitalière de la Côte (Morge)	0	0	1
Hôpital neuchâtelois (Neuchatel)	0	0	1
Total	6	1	8
Pourcentage	40%	7%	53%

Données brutes Centralisation à la pharmacie :

- *Quel(s) équipement(s) est (sont) utilisé(s) pour la reconstitution et la préparation d'anticorps monoclonal ?*

Nom de l'établissement	Isolateur Pression positive	Isolateur Pression négative	Flux laminaire vertical	Flux laminaire horizontal	Chapelle	Pas de protection particulière	Autres
Spitalzentrum Biel, Apotheke	0	0	1	0	0	0	0
Kantonsspital Baselland Liestal	0	0	1	0	0	0	0
Spitalpharmazie Kantonsspital Aarau (Aarau)	0	0	1	0	0	0	0
PHEL Vevey	0	1	0	0	0	0	0
EO EOC ospedale san giovanni (Bellinzona)C ospedale san giovanni (Bellinzona)	0	0	1	0	0	0	0
Universitätsspital Basel	0	0	1	1	0	0	0
Total	0	1	5	1	0	0	0
Pourcentage	0%	14%	71%	14%	0%	0%	0%

- *Dans quel type de local est effectué la reconstitution et la préparation des anticorps monoclonaux ?*

Nom de l'établissement	Local A	Local B	Local C	Local D	Non classé
Spitalzentrum Biel, Apotheke	1	0	0	0	0
Kantonsspital Baselland Liestal	1	0	0	0	0
Spitalpharmazie Kantonsspital Aarau (Aarau)					
PHEL Vevey	0	0	0	0	1
EOC ospedale san giovanni (Bellinzona)	0	0	1	0	0
Universitätsspital Basel	1	0	0	0	0
Total	3	0	1	0	1
%	60%	0%	20%	0%	20%

- *Le choix de la centralisation a été retenu pour :*

Nom de l'établissement	Raisons économiques	Raisons de sécurités	Autres
Spitalzentrum Biel, Apotheke		1	0
Kantonsspital Baselland Liestal		1	0
Spitalpharmazie Kantonsspital Aarau (Aarau)		1	0
PHEL Vevey		1	0
EOC ospedale san giovanni (Bellinzona)		1	0
Universitätsspital Basel		1	0
Total	3	6	0
Pourcentage	33%	67%	0%

- *La reconstitution des anticorps monoclonaux, utilisés en oncologie, s'effectue-t-elle séparément des cytostatiques ?*

Nom de l'établissement	Non	Oui, dans autre salle blanche	Oui, dans un isolateur différent	Oui, par session mAb/cytotoxique	Autres
Spitalzentrum Biel, Apotheke	1	0	0	0	0
Kantonsspital Baselland Liestal	1	0	0	0	0
Spitalpharmazie Kantonsspital Aarau (Aarau)					
PHEL Vevey	1	0	0	0	0
EOC ospedale san giovanni (Bellinzona)	1	0	0	0	0
Universitätsspital Basel	1	0	0	0	0
Total	5	0	0	0	0
Pourcentage	100%	0%	0%	0%	0%

- *Avez vous mis en place des directives spéciales concernant la manipulation des anticorps monoclonaux au sein de la pharmacie ?*

Nom de l'établissement	Non	Oui sur le stockage	oui sur la reconstitution	oui, sur l'administration	oui, sur l'élimination
Spitalzentrum Biel, Apotheke	1	0	0	0	0
Kantonsspital Baselland Liestal	1	0	0	0	0
Spitalpharmazie Kantonsspital Aarau (Aarau)					
PHEL Vevey	1	0	0	0	0
EOC ospedale san giovanni (Bellinzona)	0	1	1	1	1
Universitätsspital Basel	0	1	0	0	1
Total	3	2	1	1	2
Pourcentage	33%	22%	11%	11%	22%

- *Si oui, précisez ces directives*

Données brutes : Centralisation en unités de soins

- *Existe-t-il une zone protégée et réservée à la manipulation des anticorps monoclonaux de celle utilisée pour la préparation des autres médicaments ?*

Nom de l'établissement	Oui	Non
Zentralinstitut (Sion)	1	0
Total	1	0
Pourcentage	100%	0%

- *Parmi les protections suivantes, quelles sont les mesures de protection utilisées pour la manipulation des anticorps monoclonaux :*

Nom de l'établissement	Blouse	Masque	Lunettes	Gants
Zentralinstitut (Sion)	0	0	0	1
Total	0	0	0	1
Pourcentage	0%	0%	0%	100%

- *Avez vous mis en place des directives spéciales concernant la manipulation des anticorps monoclonaux au sein des différentes unités de soins ?*

Nom de l'établissement	Non	Oui, sur le stockage	Oui, sur la reconstitution	Oui, sur administration	Oui, sur l'élimination
Zentralinstitut (Sion)	1	0	0	0	0
Total	1	0	0	0	0
Pourcentage	100%	0%	0%	0%	0%

- *Si oui, précisez ces directives ?*

- *Préparez vous plusieurs poches à partir d'un même flacon ?*

Nom de l'établissement	Oui	Non
Zentralinstitut (Sion)	-	-
Total	-	-

- *Pouvez vous piquer plusieurs fois dans le même flacon ?*

Nom établissement	Oui	Non
Zentralinstitut (Sion)	-	-
Total	-	-

- *Pouvez vous utiliser les reliquats des flacons ?*

Nom établissement	Non	Oui, sur la même journée	Oui, sur plusieurs jours
Zentralinstitut (Sion)	-	-	-
Total	-	-	-

Données brutes : Réalisée en unités de soins et à la pharmacie de l'hôpital

- *Quels sont les anticorps monoclonaux centralisés à la pharmacie ?*

Nom de l'établissement	mAb Lié aux Traitements d'oncologie	mAb avec une longue stabilité	mAb toxiques	mAb couteux	mAb fréquemment utilisés	Lesquels
CHUV (Lausanne)	1	0	0	0	0	
Inselspital (Bern)	0	0	1	0	0	
ICHV (Sion)	0	0	1	0	0	
Kantonsapotheke Zürich	1	0	1	1	1	sehr teure (z.B. Soliris)
PHNVB (Yverdon les bains)	1	0	0	0	0	
Solothurner Spitäler AG Institut für Spitalpharmazie (Soleure)	1	0	0	0	0	
Pharmacie Interhospitalière de la Côte (Morge)	1	0	1	0	0	
Hôpital neuchâtelois	1	0	0	0	0	
Total	6	0	4	1	1	
Pourcentage	50%	0%	33%	8%	8%	

- *La centralisation en pharmacie des anticorps monoclonaux :*

Nom de l'établissement	Tous les services	Certains services	Lesquels
CHUV (Lausanne)	0	1	Oncologie ; Une petite fraction des anticorps est réalisée à la pharmacie, lorsqu'elle concerne les protocoles hospitaliers, adultes et pédiatriques
Inselspital (Bern)	0	1	tous SAUF gynéco et Onco ambulatoire
ICHV (Sion)	1	0	
Kantonsapotheke Zürich	1	0	
PHNVB (Yverdon les bains)			
Solothurner Spitäler AG Institut für Spitalpharmazie (Soleure)	1	0	
Pharmacie Interhospitalière de la Côte (Morge)	1	0	
Hôpital neuchâtelois	0	1	oncologie ambulatoire, services si traitement en hospitalisé
Total	4	3	
Pourcentage	57%	43%	

Pour les anticorps monoclonaux centralisés à la pharmacie

- *Quel(s) équipement(s) est (sont) utilisé(s) pour la reconstitution et la préparation d'anticorps monoclonal à la pharmacie ?*

Nom de l'établissement	Isolateur Pression positive	Isolateur Pression négative	Flux laminaire vertical	Flux laminaire horizontal	Chapelle	Pas de protection particulière	Autres	
CHUV (Lausanne)							1	Cytoflux à pression
Inselspital (Bern)	0	0	1	0	0	0	0	
ICHV (Sion)	1	0	0	0	0	0	0	
Kantonsapotheke Zürich	0	0	1	0	0	0	0	
PHNVB (Yverdon les bains)	0	0	1	0	0	0	0	
Solothurner Spitäler AG Institut für Spitalpharmazie (Soleure)	0	0	1	0	0	0	0	
Pharmacie Interhospitalière de la Côte (Morge)	0	1	0	0	0	0	0	
Hôpital neuchâtelois	0	1	0	0	0	0	0	
Total	1	2	4	0	0	0	1	
Pourcentage	13%	25%	50%	0%	0%	0%	13%	

- Dans quel type de local est effectué la reconstitution et la préparation des anticorps monoclonaux ?

Nom de l'établissement	Local A	Local B	Local C	Local D	Non classé
CHUV (Lausanne)	0	0	1	0	0
Inselspital (Bern)	0	0	1	0	0
ICHV (Sion)	0	0	0	1	0
Kantonsapotheke Zürich	1	1	0	0	0
PHNVB (Yverdon les bains)	0	1	0	0	0
Solothurner Spitäler AG Institut für Spitalpharmazie (Soleure)	0	0	1	0	0
Pharmacie Interhospitalière de la Côte (Morge)	0	0	1	0	0
Hôpital neuchâtelois	0	0	0	1	0
Total	1	2	4	2	0
Pourcentage	11%	22%	44%	22%	0%

- La reconstitution à la pharmacie des anticorps monoclonaux, utilisés en oncologie, s'effectue-t-elle séparément des cytostatiques ?

Nom de l'établissement	No n	Oui, dans une autre salle blanche	Oui, dans un isolateur différent	Oui, avec des sessions mAb/cytotoxiques	Autres
CHUV (Lausanne)	1	0	0	0	0
Inselspital (Bern)	1	0	0	0	0
ICHV (Sion)	1	0	0	0	0
Kantonsapotheke Zürich					
PHNVB (Yverdon les bains)	1	0	0	0	0
Solothurner Spitäler AG Institut für Spitalpharmazie (Soleure)	1	0	0	0	0
Pharmacie Interhospitalière de la Côte (Morge)	1	0	0	0	0
Hôpital neuchâtelois	1	0	0	0	0
Total	7	0	0	0	0
Pourcentage	100%	0%	0%	0%	0%

Pour les anticorps monoclonaux manipulés en unités de soins

- *Existe-t-il une zone protégée et réservée à la manipulation des anticorps monoclonaux de celle utilisée pour la préparation des autres médicaments ?*

Nom de l'établissement	Oui	Non
CHUV (Lausanne)		1
Inselspital (Bern)	0	1
ICHV (Sion)	0	1
Kantonsapotheke Zürich	0	1
PHNVB (Yverdon les bains)	0	1
Solothurner Spitäler AG Institut für Spitalpharmazie (Soleure)	0	1
Pharmacie Interhospitalière de la Côte (Morge)	0	1
Hôpital neuchâtelois	0	1
Total	0	8
Pourcentage	0%	100%

- *Parmi les protections suivantes, quelles sont les mesures de protection utilisées pour la manipulation des anticorps monoclonaux :*

Nom de l'établissement	Blouse	Masque	Lunettes	Gants	Autres	
CHUV (Lausanne)	1	1	1	1		
Inselspital (Bern)	0	0	0	1	0	
ICHV (Sion)	0	0	0	1	0	
Kantonsapotheke Zürich	1	1	1	1	0	
PHNVB (Yverdon les bains)	1	1	0	1	0	
Solothurner Spitäler AG Institut für Spitalpharmazie (Soleure)	0	0	0	1	0	
Pharmacie Interhospitalière de la Côte (Morge)	0	0	0	0	1	identique aux cyto
Hôpital neuchâtelois	0	0	0	0	1	idem autres produits injectables
Total	3	3	2	6	2	
Pourcentage	19%	19%	13%	38%	13%	

- *Préparez vous plusieurs poches à partir d'un même flacon ?*

Nom de l'établissement	Oui	No n	Autre s	
CHUV (Lausanne)	1	0	0	
Inselspital (Bern)	1	0	0	
ICHV (Sion)	0	0	1	Si 2 traitements en même temps et que Ac très chère
Kantonsapotheke Zürich				
PHNVB (Yverdon les bains)				
Solothurner Spitaler AG Institut für Spitalpharmazie (Soleure)				
Pharmacie Interhospitalière de la Côte (Morge)	0	0	1	
Hôpital neuchâtelois	0	0	1	si préparés à la Pharmacie, en isolateur
Total	2	0	3	
Pourcentage	40 %	0%	60%	

- *Pouvez vous piquer plusieurs fois dans le même flacon ?*

Nom de l'établissement	Ou i	No n	Autr es	
CHUV (Lausanne)	1	0	0	
Inselspital (Bern)	1	0	0	
ICHV (Sion)				
Kantonsapotheke Zürich				
PHNVB (Yverdon les bains)	0	0	1	utilisation de spike, donc une seule percussio
Solothurner Spitaler AG Institut für Spitalpharmazie (Soleure)				
Pharmacie Interhospitalière de la Côte (Morge)	0	0	1	en général on pose un spike, le reliquat est gardé si des données de stabilité existent
Hôpital neuchâtelois	0	0	1	Nous laissons les spike en place
Total	2	0	3	
Pourcentage	40 %	0 %	60%	

- *Pouvez vous utiliser les reliquats des flacons ?*

Nom de l'établissement	Non	Oui, sur la même journée	Oui, sur plusieurs jours
CHUV (Lausanne)	0	1	0
Inselspital (Bern)	0	0	1
ICHV (Sion)	1	0	0
Kantonsapotheke Zürich			
PHNVB (Yverdon les bains)	0	0	1
Solothurner Spitaler AG Institut für Spitalpharmazie (Soleure)			
Pharmacie Interhospitalière de la Côte (Morge)	0	1	1
Hôpital neuchâtelois	0	0	1
Total	1	2	4
Pourcentage	14%	29%	57%