

Master en Pharmacie

Travail Personnel de Recherche

Réaliser des économies par la centralisation des préparations injectables à la pharmacie : méthodologie d'évaluation et application

présenté à la

Faculté des sciences de
L'Université de Genève

par

Sylvain Bel

**Unité de recherche
Pharmacie hospitalière des HUG**

**Directeur de l'unité
Prof. Pascal Bonnabry**

Autres responsables

Dre Lucie Bouchoud, Dre Ludivine Falaschi

Genève
Année académique 2019-2020

Remerciements :

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Pascal Bonnabry, Pharmacien Chef des HUG, pour m'avoir accepté au sein de son équipe afin de réaliser ce travail de master, et pour son soutien tout au long de ce travail.

Merci à la Dre Lucie Bouchoud, responsable du secteur production, pour son accompagnement et ses conseils avisés.

Merci tout particulièrement à la Dre Ludivine Falaschi pour son aide, ses conseils, son accompagnement régulier et sa sympathie qui m'ont permis de mener ce projet à bien et de découvrir plus avant le milieu hospitalier.

Merci à toute l'équipe de production qui m'a accueilli et présenté ce pôle de la pharmacie dans lequel j'ai mené ce projet.

Merci à tous les collaborateurs pour leur gentillesse, leur accueil et leur aide lors de ce projet, notamment Christian Skalafouris pour son aide et ses explications.

Merci à ma famille et mes amis, qui m'ont apporté leurs soutiens tout au long de mes études.

Résumé :

Introduction :

- Le système économique de santé suisse est remis en question depuis de nombreuses années. Les dépenses augmentent de manière continue, rendant nécessaire la réalisation d'économies par tous les acteurs de santé. La Pharmacie peut, de par le respect de normes de fabrications strictes, agir en centralisant les préparations injectables. Cette démarche permet dans certains cas de diminuer la consommation de principe actif par rapport aux pratiques réalisées en unités de soins, pouvant mener à des gains économiques, mais aussi de qualité et de sécurité.

Méthode :

- Les données sont extraites de la base de données des HUG et traitées rétrospectivement, du 01/08/18 au 31/07/19. Un tri des spécialités est réalisé afin de définir lesquelles seraient candidates à une centralisation pour des raisons économiques. Une méthodologie est ensuite définie, basée sur la stabilité physicochimique, la fréquence de prescription, d'administration et les économies réalisables. Le but étant de définir si une centralisation est pertinente, et si oui sous quelle forme.

Résultats et Discussion :

- La sélection a permis de dégager 20 molécules candidates, parmi lesquelles 6 peuvent faire l'objet d'une centralisation pertinente pour raisons économiques. C'est le cas du Defitelio[®], du Cancidas[®], du Foscavir[®] et de l'Azactam[®] sous forme magistrale, et de l'Argatra[®] et du Prograf[®] sous forme de séries. Plusieurs facteurs peuvent rendre une centralisation peu pertinente ou impossible, notamment une stabilité physicochimique trop courte, ou des économies insuffisantes pour produire des bénéfices ou permettre un autofinancement. D'autres solutions que la centralisation sont envisageables afin de réduire les coûts pour certaines molécules. La centralisation dépend de la pratique de chaque hôpital, certaines spécialités n'étant pas d'emblée pertinentes.

Conclusion :

- Le principal vecteur d'économie de cette étude est la centralisation des préparations en milieu contrôlé. Les 6 molécules candidates engendreraient une production de 4 327 préparations annuelles, pour un bénéfice net estimé à 194 700CHF une fois le 0,9 ETP rémunéré. Ces conclusions ont été possibles grâce à la mise en place d'une méthodologie permettant de sélectionner les molécules les plus pertinentes à une préparation en Pharmacie pour des raisons financières. Favoriser le développement de nouvelles études physicochimique, l'utilisation de biosimilaires et génériques et le prêt à l'emploi sont d'autres vecteurs à étudier. Des économies secondaires sont aussi amenées par la sécurité et la qualité des préparations gérées par la pharmacie centrale.

Table des matières

I. Introduction :	1
a. La rémunération des prestations en milieu hospitalier :	1
1. Les bases législatives de la rémunération des prestations :	1
2. Différences entre traitements hospitaliers ou ambulatoires :	1
3. La remise en question du système actuel :	2
4. La pharmacie d'hôpital dans le circuit économique :	3
b. La fabrication hospitalière :	4
1. Base législative de la fabrication :	4
2. Normes générales de fabrication :	4
3. La fabrication hospitalière, des normes adaptées :	5
4. Des économies réalisables en Pharmacie :	5
5. La centralisation hospitalière, un gain de qualité :	6
c. Objectifs du projet :	7
II. Méthode :	8
a. Choix des molécules à étudier :	8
1. Premier tri : Fichier du stock et questionnaire :	8
2. Deuxième tri : extraction des fichiers de prescription :	8
b. Traitements des candidats obtenus après les deux sélections :	8
1. Les pratiques générales de prescription :	8
2. La fréquence de prescription et nombre de prescriptions concernés :	9
3. La stabilité physico-chimique des molécules :	9
c. Méthodologie de l'étude économique :	9
1. Calcul du coût des matières premières :	9
2. Type de centralisation :	10
3. Coût de l'opérateur :	11
4. Les frais de prestation LMT :	12
5. Le coût en matériel :	12
6. Bénéfice net :	12
7. Résumé de la méthodologie et démarche supplémentaire :	13
III. Résultats :	14
a. Tri des candidats :	14
1. Premier tri : Fichier du stock :	14
2. Deuxième tri : Fichier de prescription :	14
b. Etude des spécialités candidates :	16
1. Posologies :	16
2. Fréquence de prescription :	17
3. Stabilité :	18

c.	Etude économique des spécialités candidates :	19
1.	Les économies réalisables en principe actif :	19
2.	Décision de centralisation :	20
3.	Le coût LMT :	21
4.	Le coût en personnel :	21
5.	Résultat net de la centralisation :	22
IV.	Discussion :	23
a.	Sélection des candidats :	23
b.	Facteurs étudiés pour les candidats :	23
1.	Fréquence d'administration, de prescription et stabilité :	23
3.	L'étude économique :	24
c.	Molécules candidates à la centralisation :	25
1.	Le défibrotide (Défitelio®) :	25
2.	La caspofungine (Cancidas®) :	26
3.	Le foscarnet (Foscavir®) :	26
4.	L'argatroban (Argatra®) :	27
5.	Le tacrolimus (Prograf®) :	28
6.	L'aztréonam (Azactam®) :	28
d.	Les candidats à trop faible marge :	29
1.	L'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) :	29
2.	La daptomycine (Cubicin®) :	29
e.	Molécules non-candidates à la centralisation :	29
1.	Les molécules sélectionnées à la stabilité insuffisante :	29
2.	Les molécules sélectionnées mais à la centralisation trop coûteuse :	30
3.	Molécules dont les données n'ont pas été obtenues avec l'extraction :	30
4.	Les spécialités avec peu ou pas de gaspillage :	31
5.	L'infliximab et le rituximab :	31
6.	Les immunoglobulines humaines :	32
f.	Les gains d'une centralisation en Pharmacie :	32
1.	Gain de Qualité :	32
2.	Gain de Sécurité :	33
g.	Limitations de l'étude :	33
V.	Conclusion :	34
	Bibliographie :	35
	Annexe :	41

Liste des abréviations :

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AOS	Assurance Obligatoire des Soins
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CHOP	Classification suisse des interventions chirurgicales
CIM10	Classification internationale des maladies 10 ^{ème} version
DFI	Département Fédéral de l'Intérieur
DRG	Diagnosis Related Group
GSASA	Association Suisse des Pharmaciens de l'Administration et des Hôpitaux
ICH	Conférence Internationale d'Harmonisation
ISO	Organisme International d'Harmonisation
LAMal	Loi sur l'Assurance Maladie
LMT	Liste des Médicaments avec Tarif
LPT	Loi sur les Produits Thérapeutiques
OAMéd	Ordonnance sur les Autorisations dans le domaine des Médicaments
OFS	Office Fédéral de la statistique
OMéd	Ordonnance sur les Médicaments
OPAS	Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins
PIC/S	Schéma de Coopération dans le domaine de l'Inspection Pharmaceutique
CIVAS	Centralise Intra Veinous Additive Services
RCP	Résumés des Caractéristiques du Produit
ZAC	Zones d'atmosphère contrôlée
ETP	Equivalent Temps Plein

I. Introduction :

La fabrication des médicaments fait partie des rôles de la Pharmacie d'hôpital, cependant tous les traitements ne sont pas effectués de manière centralisée. Certains sont réalisés directement dans les unités de soins par les infirmiers. Ce travail porte sur la recherche de molécules candidates à une centralisation pour des raisons économiques, ainsi que la faisabilité technique, financière et physico-chimique de cette centralisation.

a. La rémunération des prestations en milieu hospitalier :

1. Les bases législatives de la rémunération des prestations :

La centralisation de la production hospitalière peut s'opérer pour des raisons de sécurité, mais également pour des raisons financières. Plusieurs lois régissent l'économie de la santé, la Loi sur l'Assurance Maladie (LAMal)(1) étant le principal texte législatif encadrant le sujet. L'article 32 de la LAMal exige que les services rendus soient le plus économique possible, plaçant l'économicité des prestations au même niveau que l'efficacité et l'adéquation. D'autres éléments comme la Liste des Médicaments avec tarifs (LMT)(2) régissent plus particulièrement les prestations pharmaceutiques.

2. Différences entre traitements hospitaliers ou ambulatoires :

Les problématiques économiques de la santé en Suisse ne sont pas nouvelles. Le système actuel est hérité de vastes réformes effectuées en 2009, qui avaient pour but de diminuer les coûts de la santé en modifiant le financement des hôpitaux. Entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2012, la rémunération actuelle des prestations hospitalières dans le domaine des soins somatiques aigus est régulée de deux manières, suivant le temps de séjour du patient. D'un côté, les soins « ambulatoires » sont pris en charge de manière classique par les assureurs suisse, de l'autre, les traitements hospitaliers sont régis par le système des SwissDRG(3).

Les **traitements ambulatoires** sont ainsi remboursés, selon l'article 25a de la LAMal, par **l'assurance obligatoire des soins (AOS)**. La base de tarification servant à la facturation des actes ambulatoires est le **TARMED**, avec des **points tarifaires attribués à chaque prestation** fournie(4). Le TARMED a fait l'objet de négociations entre assureurs et prestataires pour sa réforme en 2016. Cependant la mise à jour de la tarification a échoué et le conseil fédéral a dû intervenir par voie d'ordonnance pour maintenir et adapter la structure tarifaire ambulatoire en 2018(5).

Les **traitements hospitaliers** sont soumis à un autre type de remboursement : la **convention des DRG**. Ce système introduit une prise en charge des soins via des **forfaits par cas et non plus un financement global** alloué par structure hospitalière comme avant 2009.

Les DRG, grâce au relevé des codages, permettent de produire des **statistiques** par hôpitaux et des statistiques nationales. Ce traitement de donnée est une exigence légale de l'article 49 de la LAMal, afin de juger l'économicité des prestations fournies par les structures hospitalières (celles-ci étant l'objet principal de la réforme de la LaMal en 2009).

Concernant les médicaments, ceux-ci sont **intégrés dans le forfait DRG** dédié à la pathologie. L'enveloppe budgétaire comprend donc les traitements en plus du diagnostic. La version actuelle permet le codage de 50 pathologies et 100 traitements(6). Pour les médicaments trop **coûteux** susceptibles d'entraîner un débordement du forfait, un **système de codage supplémentaire** existe avec, par exemple, l'inflximab. Un manuel particulier reprend ces médicaments, ainsi que certaines prestations complémentaires (comme les dialyses) afin de tenir compte du surcoût engendré(7).

Ce système répond aux exigences de l'article 49 de la LAMal, qui recommande que les hôpitaux soient rémunérés par des **conventions tarifaires par cas dans l'optique de juguler la hausse des coûts**. Les DRG concernent tous les hôpitaux de la confédération et diffèrent de la prise en charge ambulatoire. En effet, **l'AOS ne prend en charge que 45% des frais** au plus des traitements hospitaliers. Le reste est à la charge des **cantons, soit au moins 55%** du coût de la prise en charge(8).

3. La remise en question du système actuel :

Malgré la réforme de 2009, les coûts de la santé augmentent toujours. Le milieu hospitalier représente **plus d'un tiers des dépenses globales de santé** de la Suisse. La pression financière s'est accrue sur les hôpitaux avec les forfaits par cas. D'après l'Office Fédéral de la Statistique (OFS), la Suisse investissait **12,4% de son PIB** dans la santé en 2017, au deuxième rang des dépenses les plus importantes en santé de l'OCDE après les USA. Entre 2016 et 2017, le coût des hôpitaux a augmenté de 2%, avec une hausse de plus d'un demi-million à l'échelle fédérale. Sur la même période, le coût des biens de santé dont font partie les médicaments hospitaliers a subi une progression de 3,6%(9).

La situation financière des hôpitaux pose ainsi de plus en plus problème, les coûts de la santé augmentant alors que les recettes stagnent. C'est notamment le cas des HUG, qui sont à la recherche d'économies pour faire face aux réformes de financement. Après deux plans importants en 2007 et 2012, c'est pour faire face au budget des années futures que la structure cherche à réaliser des économies. Diminuer les dépenses devient nécessaire pour l'Hôpital Universitaire, qui gère un budget de 1,863 milliard. Les dotations publiques n'étant pas suffisantes pour accompagner la hausse, les économies sont à trouver en interne(10). La centralisation en pharmacie de certaine fabrication s'inscrit dans cette démarche de nécessité financière, qui oblige tous les acteurs de la santé à réaliser des économies sur les postes où cela est réalisable.

La hausse des coûts de la santé se **répercute aussi directement sur les ménages**, qui assument 65% du financement du système de soins. En résulte une augmentation systématique des primes d'assurances maladies, qui ont triplées en 20 ans(11). Les coûts de la santé sont ainsi progressivement devenus la principale préoccupation sociétale en Suisse(12).

La situation actuelle est préoccupante pour tous les acteurs de la santé. Dix ans après la réforme des DRG, la **différence de prise en charge entre soins ambulatoire et traitements hospitaliers** provoque des effets controversés(13).

Plusieurs projets de réformes sont ainsi à l'étude afin **d'encourager le recours à l'ambulatoire**, plus avantageux économiquement pour les pouvoirs publics. L'idée d'un **financement moniste** est notamment étudiée par le DFI (Département Fédéral de l'Intérieur), qui a lancé une consultation à ce sujet début 2019 auprès des différentes parties prenantes. Le monisme consiste en une **base commune de remboursement** des soins ambulatoires et hospitalier afin de favoriser le recours à la solution la moins coûteuse. La tarification de l'ambulatoire ne serait donc plus règlementée par le TARMED, qui fait l'objet de blocage entre assureurs et prestataires comme vu précédemment. Un **système de forfait** remplacerait également le système par point de prestation actuel.

Les réformes envisagées vont de nouveau inciter à la réalisation d'économie. L'économicité en santé est ainsi devenue primordiale pour les pouvoirs publics, faisant l'objet d'un grand nombre de chantiers législatifs. Il est donc important de mettre en œuvre des solutions permettant de maîtriser les coûts des établissements de santé, qui ne cessent d'augmenter(14).

4. La pharmacie d'hôpital dans le circuit économique :

Le rôle et les prérogatives de la pharmacie d'hôpital sont définis dans la Loi sur les Produits Thérapeutiques, article 4. Elle est considérée comme une **structure faisant partie d'un établissement hospitalier**, dont les prestations sont **fournies à la clientèle** de l'hôpital.

La pharmacie centrale doit disposer **d'autorisations de fabrication de médicaments**. Le calcul de la rémunération de la fabrication est alors basé sur la Liste des Médicaments avec Tarif (LMT) (15). La base juridique de la LMT est notamment la LaMal, avec une exigence **d'économicité** de la prestation réalisée. Contrairement au DRG, la LMT est une tarification basée sur des points attribués à chaque prestation. La valeur du point est fixée à 1,05CHF hors TVA, valable sur l'ensemble du territoire helvétique. Sa valeur a été fixée par la Convention RBP IV (Rémunération basée sur les prestations 4^{ème})(16) négocié par les **assureurs et les prestataires**. La LMT est ensuite édicté par le DFI et publiée chaque année.

La remise en cause des pratiques actuelles concerne également la pharmacie, avec des réformes visant à diminuer les coûts pour les pouvoirs publics. C'est notamment le cas de la **répercussion des avantages financiers, régulé par la LaMal**(17). Tout rabais acquis lors de l'achat d'un médicament par une pharmacie est censé être **répercuté sur le débiteur** d'après l'article 56. Swissmedic étant actuellement responsable de l'application de cette directive, elle est peu suivie dans les faits d'après le gouvernement qui souhaite y remédier.

Dès 2020, l'OFSP sera donc chargée de l'application de cet article, obligeant les fournisseurs à **répercuter les rabais perçus**. Le parlement helvétique a cependant tempéré cette obligation qui serait susceptible de mettre en difficultés les fournisseurs de prestations. Une **convention** pourra donc être négociée entre assureurs et prestataires afin de ne pas répercuter l'entièreté des rabais si ceux-ci profitent à une amélioration tangible et démontrée de la qualité des thérapies.

Tant les réformes du législateur sur l'économie des soins que les différentes lois en vigueur exigent des prestations fournies qu'elles respectent le **principe d'économicité**. La pression budgétaire croît de plus en plus afin de **maîtriser les coûts de santé** pour les pouvoirs publics. Le code de déontologie des pharmaciens Suisse(18) demande également une évaluation de l'économicité des prestations réalisées, dans une attitude de respect envers le patient qui a droit aux **services de la meilleure qualité au meilleur prix**.

La réalisation d'une centralisation de la production de certaines molécules à la Pharmacie centrale s'inscrit bien dans cette démarche, des économies étant susceptibles d'être réalisées pour le patient et pour l'établissement hospitalier.

b. La fabrication hospitalière :

1. Base législative de la fabrication :

Les prestations de soins fournies ne doivent pas seulement être économiques, elles doivent également **être efficaces et appropriées** à leur usage. La LAMal exige aussi des « soins de qualité de haut niveau » et « le plus avantageux possible ». La fabrication de médicaments répond à des normes qualité strictes décrites dans différents textes. C'est la Loi sur les Produits Thérapeutiques (LPT)(19) qui sert de base légales, avec l'Ordonnance sur les Autorisations dans le domaine des Médicaments (OAMéd)(20) qui en découle.

2. Normes générales de fabrication :

Pour pouvoir fabriquer un médicament, une **Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** est nécessaire. Cette AMM est délivrée par Swissmedic, plusieurs conditions sont à remplir dont entre autres d'assurer la qualité, **l'efficacité et la sûreté** du processus de fabrication.

La LPT s'applique à la fabrication des médicaments. Celle-ci est définie comme étant la totalité du processus, de l'obtention des matières premières au conditionnement du produit fini (Article 4). La loi exige également que les **Bonnes pratiques de fabrications (BPF)** soient appliquées à toute fabrication réalisée. La confédération définit les BPF dans l'annexe 1 de l'OAMéd, il s'agit de **l'EudraLex volume 4**(21). Ce guide édicte les règles de bonne production des médicaments dans l'Union Européenne, il est divisé en trois parties :

- La partie I définit les **prérequis basiques** à la fabrication des produits médicaux. Cette partie fait office de loi et doit être respectée par le fabricant
- La partie II s'applique aux **substances actives utilisées comme matières premières**, inspirée du guide de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) ICH Q7a
- La partie III reprend les guides ICH 9 et 10 sur le Management du risque qualité et le système de qualité pharmaceutique respectivement. Ces textes sont **optionnels**

Plusieurs institutions sont impliquées dans la gestion des BPF. **L'administration Européenne**, publie depuis 1989 son propre guide BPF sous la forme de l'EudraLex, formant l'ensemble des recueils de règles à appliquer dans le domaine de production des produits médicinaux. Ce guide est quasiment identique au guide PIC/S(22) (**Schéma de Coopération dans le domaine de l'Inspection Pharmaceutique**) qui faisait office de BPF Européenne avant 1989. L'Eudralex volume 4 et le guide PIC/S évoluent désormais de manière concomitante, avec un contenu très proche. Ils doivent tout deux être respectés sur le territoire Helvétique lors de la fabrication de médicament(23). Un troisième organisme, **l'ICH**(24), édicte des guides dans le domaine de la production. Ces conseils sont non contraignants, mais certains sont repris dans l'Eudralex Volume 4 et doivent donc être respectés. Enfin, l'organisme ISO (**Organisme International d'Harmonisation**)(25) établit des guides dans de nombreux domaines. Ces règles sont non contraignantes mais peuvent servir à développer le système qualité d'une entreprise. La Pharmacie des HUG possède par exemple la certification ISO 9001/2015.

3. La fabrication hospitalière, des normes adaptées :

La LPTH prévoit des exceptions en matière de fabrication pour certaines structures. En effet, le respect des BPF internationales et les demandes d'AMM concernent principalement les industries, ces normes seraient difficilement applicables pour toutes les productions effectuées au sein d'une pharmacie d'hôpital, ou d'une pharmacie d'officine. La pharmacie d'hôpital doit posséder une **autorisation de fabriquer** au titre de l'article 7a de la LPTH. Cette autorisation peut être remise soit **par le canton soit par Swissmedic** selon le facteur de risque des préparations fabriquées.

La Confédération Suisse a également adaptée les BPF à ces structures. La Pharmacopée Helvétique édicte ainsi des règles **BPF dites « en petites quantités »**, avec les mesures suffisantes pour assurer la qualité de production, évitant ainsi aux établissements officinaux ou hospitalier d'appliquer les règles de l'Eudralex pour les médicaments concernés. Les BPF en petites quantités s'appliquent ainsi à certaines préparations, qui sont également dispensées d'AMM Swissmedic au titre de l'article 9 de la LPTH. Sont concernés les médicaments à formule magistrale, officinale, propre et hospitalière. Pour toute production sortant de ces conditions, ou effectuée en grande quantité, les **BPF Européennes et PIC/S industrielles** s'appliquent.

4. Des économies réalisables en Pharmacie :

Ces contraintes de fabrications peuvent être sources d'économies, permettant à la Pharmacie de devenir un partenaire dans la réduction des coûts de la santé. Plusieurs facteurs induisent des pertes financières à l'hôpital. Concernant les médicaments, des pertes ont lieu à cause de la **taille parfois inadapté des conditionnements** disponibles sur le marché. C'est principalement le cas des anticancéreux injectables. Aux USA, pour les 20 molécules les plus coûteuses, des pertes de 10% ont été estimées, représentant 1,8 milliards de dollars(26). D'autres recherches confirment ces gaspillages massifs(27,28).

Cette problématique est due à **l'impossibilité de réutiliser les reliquats** pour des raisons microbiologiques, même si la totalité du principe actif n'a pas été utilisé. Si ceux-ci ne sont pas de taille adaptée à la pratique en unité de soins, d'importants gaspillages peuvent avoir lieu. La Pharmacie pourrait intervenir afin de réduire les coûts pour l'hôpital et les patients. En effet, la fabrication des injectables est réalisable en **Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC)**. Le contrôle de l'environnement exigé par les BPF **garantit une conservation stérile** des reliquats de flacons ouverts si la stabilité physicochimique de la molécule le permet. La présentation sous forme **prête à l'emploi** par la pharmacie représente ainsi une source d'économie pour l'hôpital. Plusieurs études démontrent les bénéfices d'une centralisation, principalement pour les anticancéreux(29). Ce travail est réalisé afin d'étudier la réalisation d'économies dans d'autres domaines de prescription.

5. La centralisation hospitalière, un gain de qualité :

Contrairement aux unités de soins, la pharmacie centrale est équipée de manière adéquate pour la fabrication de médicaments stériles. Aux HUG, les zones d'atmosphère contrôlée (ZAC) permettent des **manipulations aseptiques plus sûres** que celles menées dans les services, avec une absence de microorganismes contrôlée à la Pharmacie(30). La littérature sur le sujet s'est étoffée ces dernières années, permettant la rédaction de deux méta-analyses. Pour la plus récente, sur les 16 études incluses, le taux de contamination microbiologique est de 0,08% pour les doses préparées en Pharmacie contre une moyenne de 7,85% pour celles effectuées en unité de soins(31,32). Il est clair que l'application stricte des BPF, avec les **contrôles, formations et standardisations** exigées permettent de diminuer fortement le risque de contamination par rapport aux pratiques dans les services, qui sont moins maîtrisables(33–35).

Afin de permettre une centralisation de qualité pour la production des intraveineux, la Pharmacie des HUG s'est dotée d'une **unité CIVAS** (Centralise Intra Venous Additive Services), avec une avance importante dans ce domaine par rapport à d'autres pays(36). Cette installation permet des **reconstitutions et manipulations en milieu contrôlé** pour les injectables, avec moins d'erreur et une conservation microbiologique garantie(34).

L'amélioration de la qualité des injectables est également soulignée par les institutions, notamment le Conseil Européen. Celui-ci a émis **deux résolutions en 2016**, l'une sur « l'assurance qualité et l'innocuité des médicaments préparés en Pharmacie »(37) et l'autre plus précise sur « les bonnes pratiques de reconstitution »(38) des médicaments à usage parentéral dans les hôpitaux. Ces résolutions sont **non contraignantes** mais donnent un cadre sur ce que devrait être la Pharmacie d'hôpital à l'heure actuelle.

Le conseil recommande notamment de définir quels médicaments sont reconstituables en unités de soin, basé sur des études de risque. Celles-ci doivent être effectuées par du personnel de **qualification et compétence documentée**, avec des formations autour de thèmes critiques (asepsie, hygiène, ...). Le conseil estime également que certains médicaments ne font plus débat, tels **certaines anticorps monoclonaux ou les cytotoxiques**, et devraient directement être centralisés en Pharmacie centrale.

La production en Pharmacie est donc un **gage de qualité** par rapport à la pratique effectuée en unité de soins. Celle-ci est amenée par la présence d'une Assurance qualité exigée par les BPF, permettant la mise en place de **procédures standardisées**. La **traçabilité** est également un point fort de la fabrication en Pharmacie, avec la rédaction de protocole et comptes rendus pour chaque manipulation, générant une trace écrite de chaque opération effectuée tout au long du processus de production. La hausse de **sécurité** s'ajoute ainsi au potentiel économique d'une centralisation des préparations, permettant à la pharmacie de favoriser la sécurité des patients tout en devenant un partenaire dans la lutte contre la hausse des coûts de la santé.

c. Objectifs du projet :

L'objectif du projet est de définir si la **fabrication ou la reconstitution de certaines molécules devrait être réalisée à la Pharmacie centrale** pour des raisons économiques. La centralisation peut permettre de réaliser des économies dans certains contextes, afin d'éviter le gaspillage de matières premières notamment. D'autres bénéfices que l'économie sont également à attendre, la présence d'un système d'Assurance Qualité performant à la Pharmacie centrale, permettant une traçabilité et qualité accrues.

Cette évaluation nécessite de s'intéresser à la **stabilité physico-chimique** des préparations. Si la reconstitution est très peu stable et doit être administrée rapidement, il ne serait pas judicieux de la centraliser

La **faisabilité d'une centralisation** doit intégrer les ressources qui seraient nécessaires. Le calcul des coûts d'équipements ou de main d'œuvre supplémentaires, la place disponible à la pharmacie ou encore le respect des normes en vigueur doivent être anticipés pour permettre une bonne gestion de la centralisation.

L'étude porte sur les **médicaments en dehors du domaine oncologique** (chimiothérapies et anticorps), une étude ayant déjà été réalisée précédemment sur le sujet.

La législation actuelle encourage à la fois **l'économicité** des prestations proposées et le développement de **processus de management de la qualité**. Le projet s'inscrit dans ces deux thèmes, avec la réalisation de potentielles économies et l'apport d'une qualité importante propre à la fabrication pharmaceutique hospitalière.

II. Méthode :

L'étude est réalisée de manière rétrospective sur les données portant sur une année, du 01/08/18 au 31/07/19. Le but principal est la réduction du gaspillage en principe actif.

a. Choix des molécules à étudier :

1. Premier tri : Fichier du stock et questionnaire :

Le travail est effectué sur les injectables nécessitant une **dilution, reconstitution ou prélèvement aseptique en unité de soins**. La sélection des candidats est effectuée à partir d'un **fichier extrait des statistiques de consommation de la pharmacie (logiciel QUALIAC®)**, celui-ci reprend le nombre d'emballage par conditionnement distribué avec leur prix. Le fichier statistique est trié selon la méthodologie suivante (figure 1) afin de sélectionner les molécules à étudier.

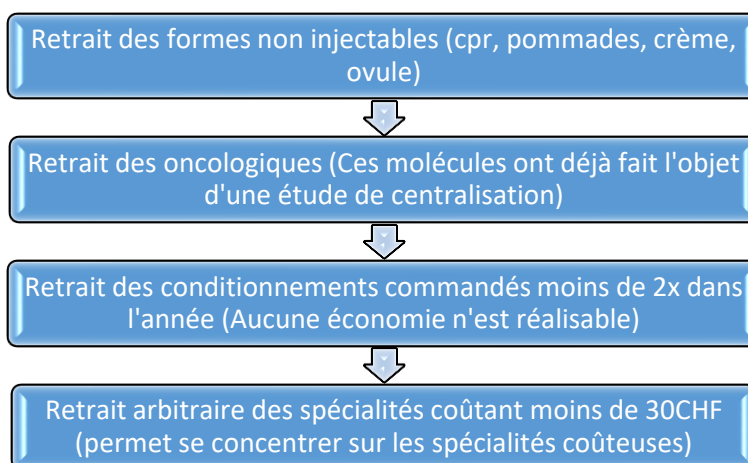


Figure 1 : Méthodologie du premier tri des candidats à une centralisation

2. Deuxième tri : extraction des fichiers de prescription :

Une fois le premier tri effectué, une deuxième sélection est opérée. Pour chaque spécialité sélectionnée à la fin de la méthodologie de la figure 1, les données sont extraites avec le logiciel PRESCO. Ce programme informatique sert à réaliser les prescriptions en unité de soins aux HUG. Le fichier est obtenu pour chaque spécialité (un exemple de données extraites est en annexe 11). Si la molécule est toujours utilisée à des doses n'entraînant pas de gaspillage de principe actif, elle est retirée des candidates à la centralisation, celle-ci n'apportant pas de bénéfices financiers si elle était fabriquée par la Pharmacie. Les spécialités n'entraînant qu'un faible gaspillage dans l'année ou de manière ponctuel sont également retirées de la liste.

b. Traitements des candidats obtenus après les deux sélections :

1. Les pratiques générales de prescription :

La monographie de la molécule est d'abord étudiée. **L'indication et la fréquence à laquelle la spécialité est administrée au patient** sont relevées pour évaluer un potentiel de centralisation. Une molécule prescrite plusieurs fois par jour à un même patient peut permettre la réutilisation de reliquats en Pharmacie afin de fabriquer plusieurs poches.

Les conditionnements sur le marché sont aussi relevés. Savoir lesquels sont disponibles aux HUG permet d'estimer si des gaspillages ont lieu en unité de soins. Certains conditionnements sont susceptibles d'être moins cher à l'unité que les autres, permettant de réaliser des économies si le moins cher est utilisé systématiquement pour les prescriptions à la Pharmacie. Ces pratiques sont étudiées dans le **compendium** suisse des médicaments, ainsi qu'avec le fichier d'extraction des données de prescription obtenu avec le logiciel **PRESCO**.

2. La fréquence de prescription et nombre de prescriptions concernés :

Le nombre de patients recevant la spécialité et le **nombre d'administrations** réalisées dans l'année sont relevés. Ces deux éléments permettent de juger si la **fréquence de prescription** de la molécule aux HUG est suffisante pour réaliser des économies sur les pratiques actuelles. Ces évaluations sont réalisées avec l'extraction de données du **logiciel PRESCO**. Le nombre d'administration est calculé pour chaque ordre en prenant en compte le nombre de jour et la fréquence d'administration renseignée.

3. La stabilité physico-chimique des molécules :

La stabilité microbiologique est la principale limite de la reconstitution en unité de soin, les restes de flacons ne peuvent être conservés et les poches doivent être utilisées rapidement. La pharmacie possède des ZAC permettant de s'affranchir de cette problématique. La stabilité physicochimique est étudiée avec les études disponibles pour chaque molécule candidate à la centralisation, ou les données des fabricants si celles-ci sont disponibles. La stabilité doit être mise en parallèle avec la fréquence de prescription et d'administration afin de savoir si les conditionnements peuvent être utilisés pour plusieurs prescriptions dans le temps imparti. Le site **Stabilis** et sa classification(39) est utilisé pour ces recherches. La possibilité de mener ses propres études de stabilité est aussi envisageable comme cela a déjà été fait aux HUG (40).

c. Méthodologie de l'étude économique :

1. Calcul du coût des matières premières :

Le calcul des économies est effectué en comparant le coût d'une préparation en pharmacie par rapport aux unités de soin. Les méthodes sont très variables dans la littérature(29) mais le calcul suivant est finalement retenue **pour approximer le coût en principe actif**, étant utilisée dans 4 études(29,41–43)(Voir annexe 2) :

- Le coût en principe actif des **unités de soins** est estimé en arrondissant **la dose prescrite au conditionnement prêt le plus adapté à la prescription**
- Le coût de la production en **pharmacie** est estimé par la dose **exacte fabriquée avec le conditionnement le plus grand disponible sur le marché**

Le coût de production en pharmacie est estimé en partant du principe que la stabilité physicochimique permet une **conservation et réutilisation des reliquats en milieu contrôlé**. Un exemple fictif est réalisé en figure 2, pour une prescription de 650mg d'une spécialité disponible en conditionnement de 500mg à 500CHF et 100mg à 150CHF.

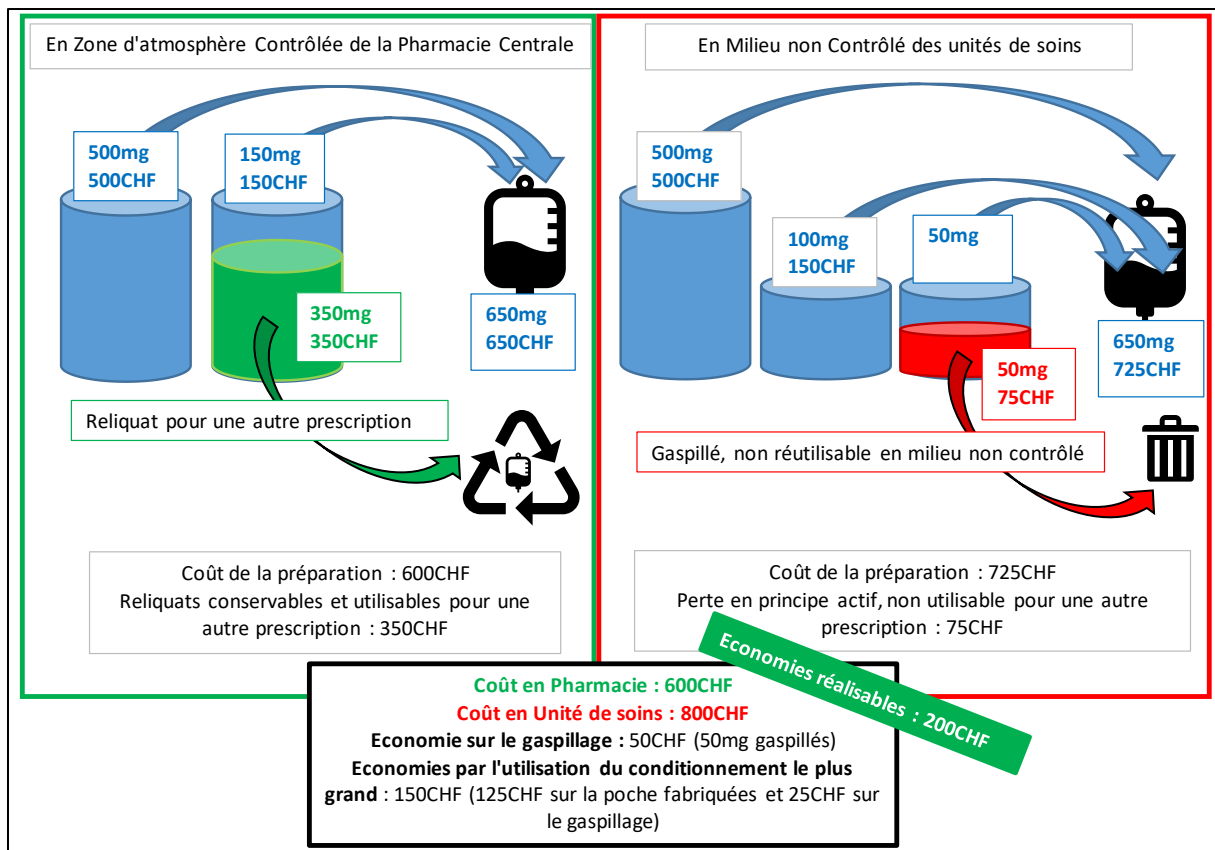


Figure 2 : Exemple fictif d'estimation économique

L'estimation est réalisée avec les **prescriptions médicales** extraites avec du logiciel PRESCO. Sont calculés le coût de la reconstitution à l'heure actuelle dans les unités de soins et le coût si celles-ci étaient centralisées en pharmacie. Cependant les données extraites ne reflètent pas la totalité des prescriptions effectuées au sein de l'hôpital. Certains services, comme les soins intensifs, **ne prescrivent pas avec ce programme**. Ces ordres médicaux ne sont donc pas disponibles, faute d'avoir accès par un autre moyen à ces données. Pour les spécialités sélectionnées pour une centralisation, une estimation est réalisée en comparant les prescriptions effectuées avec PRESCO et les données du stock obtenue avec le logiciel DAISI (qui renseigne toutes les commandes passées à la pharmacie quel que soit le mode de prescription). La comparaison des deux sources permet de **croiser les données** afin de savoir sur quel pourcentage du total des commandes repose l'analyse menée avec PRESCO.

2. Type de centralisation (voir annexe 12) :

Après le calcul des économies réalisables, les spécialités sélectionnées font l'objet d'un choix stratégique en fonction de leur fréquence d'administration, fréquence de prescriptions, dose prescrite, stabilité et économie potentielle. Plusieurs centralisations sont possibles :

- Sous forme de **préparation magistrale**, avec préparation des prescriptions aux doses exacte si la stabilité et les économies le permette
- Sous forme de **production de série, voire de dose banding**, avec des préparations prêtes à l'emploi si la stabilité est suffisante et les doses prescrites standardisées
- Si la stabilité, la fréquence de prescription et la posologie usuelle ne permettent pas une centralisation, la **spécialité est retirée des candidats**

Si la molécule est centralisée, **toutes les prescriptions sont effectuées en Pharmacie**, qu'elles entraînent du gaspillage ou non.

Si la production magistrale est sélectionnée, une réflexion devra être menée pour les molécules **utilisées en urgence**. En effet, si l'administration doit être réalisée directement à l'arrivée du patient dans la structure hospitalière, il serait complexe de centraliser sa production sous forme magistrale. Il est alors possible que la première prescription soit effectuée par l'unité de soins, la pharmacie se chargeant de la suite du traitement.

3. Coût de l'opérateur :

La littérature est hétérogène à ce sujet. Le manque de processus d'évaluation standard du personnel pour la production de CIVAS est d'ailleurs relevé par le rapport du NHS(44). Certaines études de centralisation **ne prennent pas en compte les frais de l'opérateur** dans l'analyse économique primaire, considérant que le temps infirmier libéré équivaut au temps nécessaire à la préparation centralisée(29,41) ou que le coût du travail supplémentaire est négligeable par rapport aux gains apportés(45). D'autres au contraire **introduisent ces frais**. Une étude sur la faisabilité de la centralisation des molécules onéreuses estime par exemple le temps de reconstitution d'une poche en unité de soins comparé aux postes d'équivalent temps plein nécessaire à la fabrication en Pharmacie(46). Une revue de la littérature de J-D Hecq calcule le temps de préparation par poche, à la pharmacie et dans les services, dans le contexte d'une production de série (multiplié ensuite par le coût du manipulateur)(34).

Pour les candidats qui seraient centralisés sous **forme de dose banding** ; un temps moyen de préparation d'une reconstitution complète en unité de soins (avec désinfection, préparation de la zone, chargement, préparation, étiquetage, stockage) de 5,51 minutes par reconstitution a été calculée sur plusieurs étude par J.D Hecq dans sa revue sur les CIVAS(34).

Pour les candidats à **une centralisation magistrale**, le temps de fabrication d'une poche est fixé à 25 minutes. Cette estimation est basée sur un travail de thèse réalisé aux HUG évaluant le temps nécessaire à la production d'une poche de chimiothérapie(47). Même si le processus est différent, le temps nécessaire est assez proche de cette valeur.

Le **coût annuel d'un assistant** est repris d'un travail précédemment effectué aux HUG en 2017. Celui-ci est de 104 541CHF, charges patronales comprises(48). Une année comprend 251 jours ouvrés sur le canton de Genève. Le nombre de prescription à centraliser est donc divisé par le nombre de jour ouvré afin d'estimer la moyenne des poches quotidienne, puis multiplier par 5 pour estimer le temps nécessaire dans la semaine à la fabrication de la spécialité. Le temps hebdomadaire calculé permet d'estimer le nombre d'équivalent temps plein (ETP) nécessaire à la centralisation des préparations de chaque spécialité (voir le calcul en figure 3).

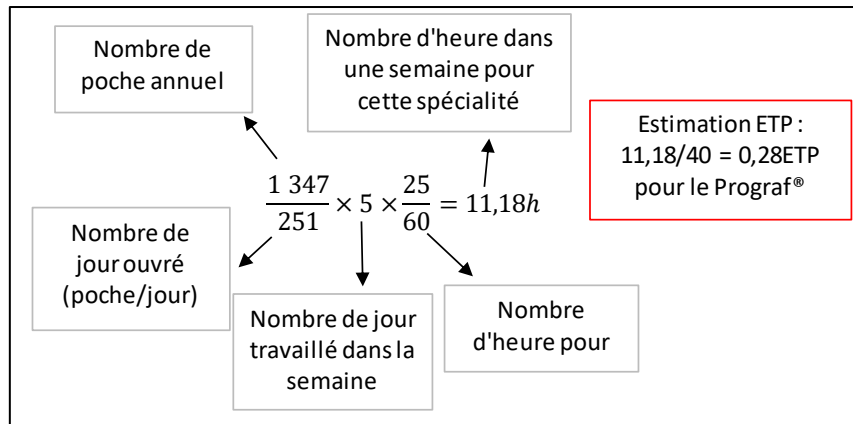


Figure 3 : Exemple de calcul du temps de travail et de l'ETP du tacrolimus

4. Les frais de prestation LMT :

Comme vu dans l'introduction, la LMT s'applique à la fabrication pharmaceutique. Cependant celle-ci **n'est appliquée que dans le contexte Ambulatoire** à l'hôpital. Dans le cas présent, il s'agit de manipulation stérile, avec reconstitution en ZAC. La tarification de manipulation D2 est donc retenue (Fabrication **aseptique** de préparations à **usage parentéral non stérilisable**), avec 42 points par unité (45,35CHF) pour les seringues prêtes à l'emploi et 47 points par unité (50,75CHF) pour les poches de perfusion(2).

5. Le coût en matériel :

Le coût en matériel supplémentaire pour une activité en salle blanche est estimé par plusieurs auteurs. Une étude sur la centralisation de la toxine botulinique évalue par exemple l'étiquetage, l'emballage et le matériel de transfert en système clos(41). Une étude du CHU de Rouen sur la faisabilité de centralisation de molécules onéreuses présentée en congrès prend en compte ce poste de dépense, avec tout l'équipement nécessaire(46). D'autres études n'évaluent pas ce surcoût, estimant qu'il permet une hausse de qualité et une sécurisation du personnel nécessaire(29).Le **coût en matériel n'est finalement pas pris en compte dans cette étude**, celui-ci étant proche du coût en unité de soins.

6. Bénéfice net :

Le bénéfice net est finalement calculé. Celui-ci est estimé selon le calcul suivant :

- **Résultat net** d'une centralisation totale = les économies réalisables sur le principe actif par centralisation + le coût LMT - le coût du préparateur en Pharmacie

Si le résultat est **positif et supérieur à 5000CHF**, la centralisation est considérée comme suffisamment bénéficiaire pour centraliser la préparation de la spécialité. Ce seuil est défini arbitrairement.

7. Résumé de la méthodologie et démarche supplémentaire :

La figure 4 résume les différentes étapes menant au choix de candidats à une centralisation pertinente pour des raisons économique :

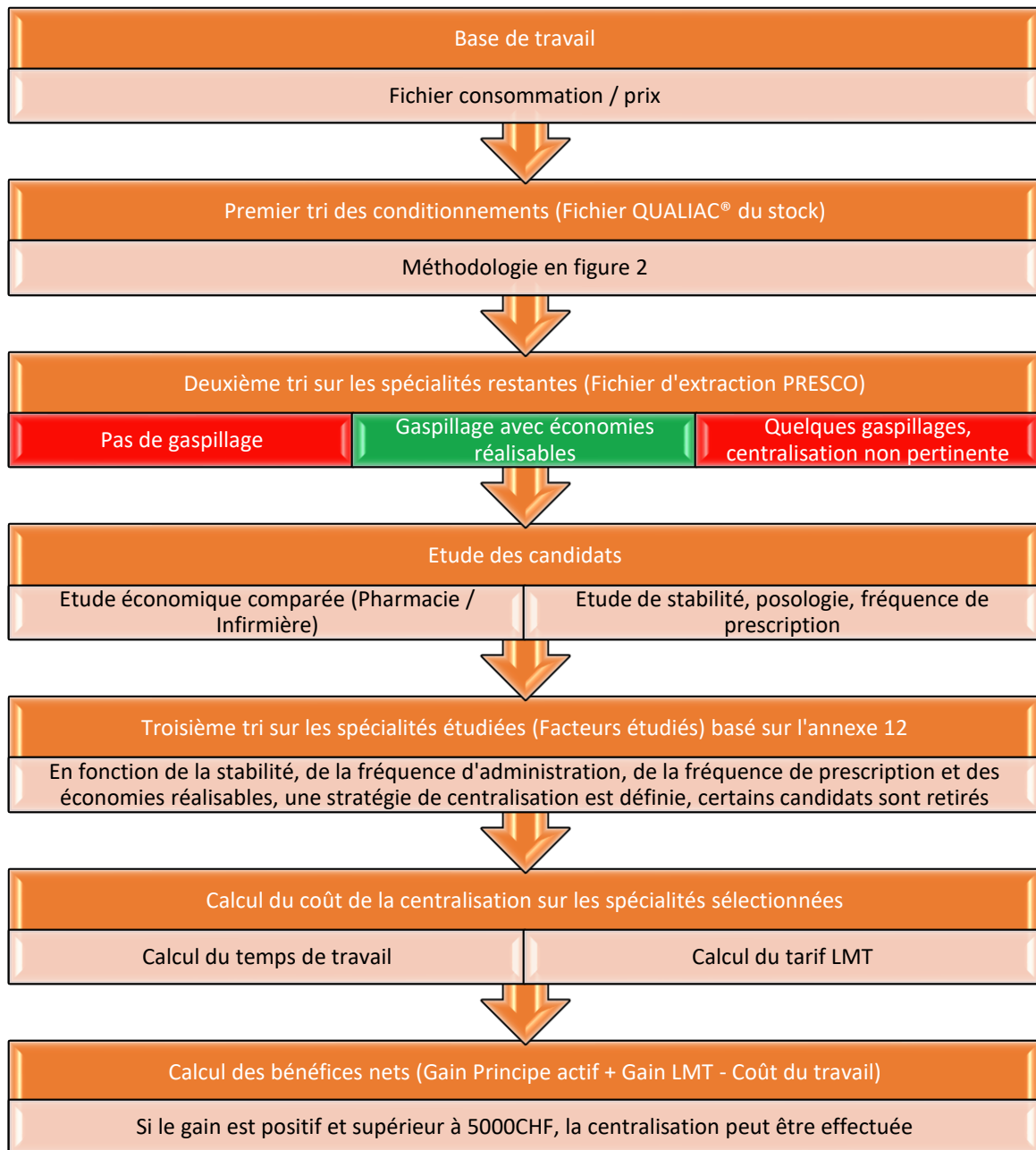


Figure 4 : Méthodologie de l'étude

Un **sondage** est aussi envoyé aux hôpitaux suisses afin d'avoir une idée des pratiques extérieures à l'Hôpital Universitaire. Le sondage est disponible en annexe 1, avec les réponses fournies.

III. Résultats :

a. Tri des candidats :

1. Premier tri : Fichier du stock :

Le premier tri est réalisé avec le fichier du stock de la pharmacie. 2188 conditionnements sont présents au départ. Avec les différents retraits, 151 conditionnements sont finalement obtenus, représentant 110 spécialités :

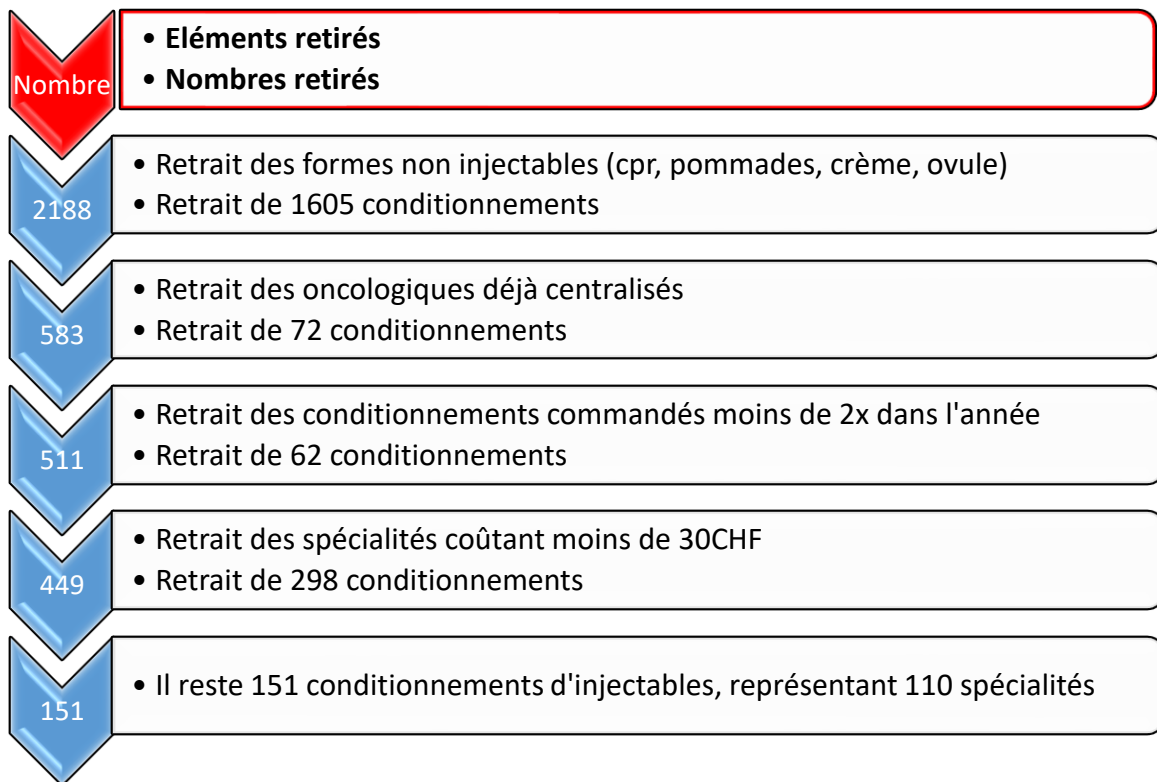


Figure 5 : Premier tri réalisé avec le fichier issu du stock de la Pharmacie

2. Deuxième tri : Fichier de prescription :

Une extraction des données de prescriptions réalisées avec PRESCO est effectuée pour chacune des 110 spécialités restantes. Sont exclues de l'analyse économique celles qui font l'objet de peu ou pas de gaspillage (avec la fabrication au conditionnement prêt n'entraînant pas de perte) et pour lesquelles aucune économie n'est réalisable avec l'utilisation systématique du conditionnement le plus grand disponible sur le marché.

Sont listées dans le tableau ci-dessous les molécules non candidates à l'analyse économique :

Tableau 1 : Spécialités exclues de l'analyse avec raisons de l'exclusion :

Spécialités exclues parce qu'aucune donnée n'est sortie de l'extraction PRESCO :
Botox, Bridion, Sidovis, Cerezyme, Normosang, Nulojix, Mycamine, Cardioxane, Ancotil, Fungizone, Octréotid, Proveblue, Cardioplexol, Lipiodol, Dotarem, Atepodin, Empressin, Verdye, Lioresal intrathécal, Accupaque, Visipaque, Iomeron, Pabal, Feiba, Thyrotardin
Spécialités exclues parce qu'aucun gaspillage n'a été relevé dans les données extraites :
Facteurs de coagulation (Adynovi, Benefix, Elocta, Fibrogammin, Haemate P, Haemoctin, Idelvion, Kovaltry, Novoseven, Obizur, Wilate), Atgam, Orenca, Xolair, Simulect, Hepatect, Nplate, Benlysta, Sandostatin LAR, Ecalta, Briviact, Xgeva, Pedeia, Praxbind, Avalox, Risperdal Consta, Tygacil, Zoledronate, Soliris, Ferinject
Spécialités exclues parce qu'une seule ligne de prescription a été extraite :
Tysabri, Synacthen
Spécialités exclues car seules quelques prescriptions isolées font l'objet de gaspillages, rendant leur centralisation non pertinente (voir annexe 4) :
Facteurs de coagulation (Kybernin, Haemocomplettan), Immunoglobuline humaines (Octagam, Kiovig, Privigen), de Lapin (Grafalon, Thymoglobuline), Cyanokit, Prothromplex, Berinert, Albumine, Fasturtec, Prolastin, Cresemba, Urokinase, Relistor, Simdax, Entyvio, Synagis, Zavicefta, Nebido, Erythrocin, Pentacarinat, Malacef, Tractocile

D'autres molécules sont aussi exclues. Le Nalador[®], le Prostin[®], le Palladon[®], l'Anexate[®] et le Tractocile[®] car il est impossible d'évaluer précisément la quantité administrée avec les données PRESCO (les prescriptions sont en unité par heure, le nombre d'heure n'étant pas toujours renseigné). Le Solu-Medrol[®] est retiré, cette spécialité peut être prescrite avec ou sans conservateur, la forme contenant le conservateur étant plus coûteuse. Or il n'est pas possible de différencier quelle spécialité a été utilisée pour chaque prescription, et donc de mener une analyse correcte.

Sont listées ci-dessous les spécialités faisant l'objet d'une analyse économique :

Tableau 2 : Spécialités incluses dans l'analyse économique :

Molécules candidates à l'étude économique pour centralisation
Mabthera/Rixathon, Inflectra/Remicade, Actemra, Actilyse, Cancidas, Defitelio, Argatra, Ambisome, Cubicin, Azactam, L-thyroxin, Invanz, Prograf, Foscavir, Voriconazol, Vimpat, Noxafil, Ilomedin, Zerbaxa, Haemopressin

Sur les 110 spécialités obtenues à l'issue du premier tri via QUALIAC[®], 22 sont donc sélectionnées pour l'étude d'une centralisation pour raisons économiques, représentant 20 molécules.

b. Etude des spécialités candidates :

1. Posologies :

Les spécialités choisies ont fait l'objet d'une étude de leur fréquence d'administration. Sont également indiqués les conditionnements disponibles et l'indication principale du traitement. Les résultats sont repris dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Posologie des spécialités candidates :

Spécialité (Molécule)	Fréquence de prise usuelle	Indication(s) principale(s)	Conditionnements disponibles
Défitelio® (Défibrotide)	1x/6h	Maladie veino-occlusive hépatique sévère, avec transplantation de cellules souches hématopoïétiques	200mg
Cancidas® (Caspofungine)	1x/J	Candidoses / Aspergilloses	50 / 70mg
Inflectra®/Remicade® (Infliximab)	1x/2-6 ou 8 sem	Polyarthrite rhumatoïde	100mg
Mabthera®/Rixathon® (Rituximab)	1x/sem - 1x/mois	Lymphomes particuliers, polyarthrite rhumatoïde	100 / 500mg
Ambisome® (Amphotéricine B Liposomale)	1x/J	Mycose systémique sévère ou profonde	50mg
Foscavir® (Foscarnet)	1x/8-12h	Atteinte à cytomégalovirus, infection mucocutanée à herpex simplex	6000mg
Argatra® (Argatroban)	Continue/24h	Anticoagulation chez adultes avec thrombopénie induite par l'héparine type II	250mg
Prograf® (Tacrolimus)	Continue/24h	Prévention rejet de greffe	5mg
Actemra® (Tocilizumab)	1x/2-4sem	Polyarthrite rhumatoïde	80 / 200 / 400mg
Azactam® (Aztréonam)	1x/8-12h	Infection à Gram -	2000mg
Actilyse® (Altéplase)	Succession perf/bolus dans les 6h après infarctus	Infarctus du myocarde, Embolie pulmonaire, AVC ischémique	10 / 20 / 50mg
Cubicin® (Daptomycine)	1x/J	Infection à Gram +	350 / 500mg
L-thyroxin® (Lévothyroxine)	1x/J	Traitement substitutif	200mcg
Invanz® (Ertapénème)	1-2x/J	Infection sensible	1g
Voriconazol® (Voriconazole)	2x/J	Aspergillose, candidémie	200mg
Vimpat® (Lacosamide)	1x/12h	Crise partielle épileptique	200mg
Noxafil® (Posaconazole)	1x/J	Prévention des mycoses invasive en cas de risque	300mg
Ilomedin® (Iloprost)	1x/J	Thromboangéite oblitérante	20 / 50mcg
Zerbaxa® (Ceftolozane / Tazobactam)	1x/8h	Infection intra-abdominale ou des voies urinaires compliquée	1,5g
Haemopressin® (Terlipressine)	1x/4-6h	Varices œsophagiennes hémorragiques	1mg

2. Fréquence de prescription

Le nombre de patients total à qui est prescrit la molécule dans l'année est évaluée avec l'extraction PRESCO. Le nombre de poche par ligne de prescription est estimé pour tous les patients sous traitement. Les données sont reprises dans le tableau suivant, du 01/08/18 au 31/07/19 :

Tableau 4 : Fréquence annuelle de prescription des molécules candidates

Molécule	Estimation du nombre de patient annuel	Estimation du nombre de poches total	Estimation du nombre de poche entraînant un gaspillage (dose non multiple des dosages disponibles)
Prograf®	49	1347	1347 (100%)
Invanz®	154	1148	287 (25%)
Cubicin®	66	988	385 (39%)
Cancidas®	74	901	268 (31%)
Foscavir®	24	885	746 (84%)
Noxafil®	38	693	61 (9%)
Haemopressin®	25	644	249 (39%)
Azactam®	28	618	332 (54%)
Actilyse®	189	616	251 (41%)
Inflectra®/Remicade®	114	599	38 (6%)
Mabthera®/Rixathon®	185	520	37 (7%)
Actemra®	61	435	30 (7%)
Défitelio®	5	420	200 (48%)
Vimpat®	77	379	280 (74%)
Ambisome®	27	329	113 (34%)
Zerbaxa®	10	277	106 (38%)
L-thyroxin®	9	173	173 (100%)
Argatra®	12	156	156 (100%)
Voriconazol®	15	130	78 (60%)
Ilomedin®	6	34	34 (100%)

Les données sont également reprises sous forme graphique en annexe 5.

3. Stabilité :

Les études de stabilité sont recherchées pour chaque candidat sur Stabilis®. Les principales informations sont relevées dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Stabilité des molécules candidates :

Molécule	Contenant	Solvant	Concentration	Conditions / T°	Temps
Défitelio®	X	NaCl 0,9% Glucose 5%	4-20 mg/mL	15-25°C	72h
Cancidas®(49)	Elastomère	NaCl 0,9%	0,2 / 0,28 / 0,5mg/mL	Abris de la lumière 2-8°C	14J
Inflectra® / Remicade®	X	NaCl 0,9%	4 mg/mL	2-8°C	28J
Mabthera® / Rixathon®	PP	NaCl 0,9%	120 mg/mL	Abris de la lumière 2-8°C	28J
Ambisome®	Verre PP	Eau PPI	4 mg/mL	4C°	7J
	X	Glucose 5%	0,2-2mg/mL	2-8°C	7J
Foscavir®	PVC	NaCl 0,9% Glucose 5%	24mg/mL 12mg/mL	T° ambiante Volume min 100mL	7J
Argatra®	X	NaCl 0,9% Glucose 5%	X	Abris de la lumière 25°C	14J
Prograf®(50)	Excel bag®	NaCl 0,9%	2/4/8ug/mL	4-23°C	9J
Actemra®	X	NaCl 0,9%	X	30°C	24h
Azactam®	Elastomère	NaCl 0,9% Glucose 5%	5-20mg/mL	Abris de la lumière 4°C	14J
Actilyse®	X	NaCl 0,9%	>0,2mg/mL	Abris de la lumière 2-8°C	24h
Cubicin®	Verre	NaCl 0,9% Eau PPI	X	2-8°C	48h
L-thyroxin®					
Invanz®	X	NaCl 0,9%	20mg/mL	2-8°C	24h
Voriconazol®(51)	PVC	Glucose 5%	4mg/mL	4°C	15J
Vimpat®	Verre/PVC	Glucose 5% NaCl 0,9%	X	X	24h
Noxafil®	X	NaCl 0,9% Glucose 5%	X	2-8°C	24h
Ilomedin®					
Zerbaxa®	X	NaCl 0,9% Glucose 5%	10/5mg/mL	2-8°C	7J
Haemopressin®					

Les excel Bags® utilisés pour l'étude de stabilité du Tacrolimus sont des poches particulières vendues par le fabricant B.Braun®, en résine de copolyester éther sans PVC ni latex.

Lorsqu'aucune source n'est précisée, la stabilité est issue des études fabricant.

c. Etude économique des spécialités candidates :

1. Les économies réalisables en principe actif :

Les économies réalisables sur le principe actif gaspillé sont approximées avec l'extraction du fichier de prescription PRESCO et reportées dans le tableau ci-dessous. Une représentation graphique des données est également présente en annexe 6.

Tableau 6 : Etude du coût en Principe Actif des prescriptions extraites avec PRESCO réalisées du 01/08/18 au 31/07/19

Spécialité	Coût total actuel de la préparation en unité de soin (CHF)	Coût de la préparation Pharmacie	Economies réalisable avec la centralisation
Candidas®	435 200	340 900	94 300 (22%)
Défitelio®	264 200	194 100	70 100 (27%)
Prograf®	58 700	13 800	44 900 (76%)
Argatra®	47 700	13 100	34 600 (73%)
Foscavir®	131 400	105 500	25 900 (20%)
Cubicin®	192 600	168 800	23 800 (12%)
Actilyse®	155 600	133 400	22 200 (14%)
Azactam®	85 500	67 200	18 300 (23%)
Noxafil®	375 900	358 100	17 800 (5%)
Inflectra®/Remicade®	1 245 200	1 233 600	11 600 (1%)
L-thyroxin®	10 900	2 600	8 300 (76%)
Ambisome®	243 400	235 300	8 100 (3%)
Zerbaxa®	31 100	25 100	6 000 (19%)
Invanz®	65 200	59 700	5 500 (8%)
Haemopressin®	27 200	22 500	4 700 (17%)
Vimpat®	17 900	13 600	4 300 (24%)
Mabthera®/Rixathon®	1 214 100	1 210 700	3 400 (0%)
Voriconazol®	9 100	7 300	1 800 (20%)
Actemra®	490 400	488 500	1 800 (0%)
Ilomedin®	3 800	2 300	1 500 (39%)

2. Décision de centralisation :

Pour chaque candidat, quatre facteurs ont été relevés (fréquence de prescription, posologie, stabilité et économies réalisables sur le principe actif). Basé sur ces 4 éléments, le tableau suivant permet de juger si la centralisation est pertinente, avec en vert les facteurs positifs allant dans le sens d'une centralisation, en rouges les facteurs limitants empêchant une centralisation et en gris les facteurs n'influençant pas la décision :

Tableau 7 : Décision de centralisation basée sur la Stabilité (S), la Posologie (P), la Fréquence de prescription (F) et l'Economie réalisable (E)

Candidat	S	P	F	E	Commentaire et décision
Défitelio®	Green	Green	Grey	Green	Préparation magistrale
Cancidas®	Green	Grey	Green	Green	Préparation magistrale
Inflectra®/Remicade®	Green	Green	Green	Red	Une centralisation n'est pas nécessaire, d'autres moyens pour réduire le gaspillage sont apportés dans la discussion
Mabthera®/Rixathon®	Green	Green	Green	Red	
Ambisome®	Green	Green	Green	Green	Préparation magistrale
Foscavir®	Green	Green	Green	Green	Préparation magistrale
Argatra®	Green	Grey	Green	Green	Préparation centrale standardisée ou autre solution en discussion
Prograf®	Green	Grey	Green	Green	Préparation centrale standardisée
Actemra®	Red	Red	Red	Green	Administration 1x/mois pour seulement 5 patients annuels avec une stabilité de 24h, non faisable
Azactam®	Green	Green	Green	Green	Préparation magistrale
Actilyse®	Red	Red	Red	Green	Administration 1x/J pour les administrations responsables de gaspillage, pour une stabilité de 24h
Cubicin®	Green	Green	Green	Green	Préparation magistrale
L-thyroxin®	Red	Green	Grey	Green	Administration 1x/J mais aucunes données de stabilité
Invanz®	Red	Green	Green	Red	Administration 1x/J mais stable 24h, pas assez long Peu d'économies réalisables
Voriconazol®	Green	Green	Green	Red	Préparation magistrale
Vimpat®	Green	Green	Green	Red	Préparation magistrale
Noxafil®	Red	Green	Grey	Green	Administration 1x/J mais stable 24h, pas assez long
Ilomedin®	Red	Green	Grey	Red	Administration 1x/J mais stable 24h, pas assez long Peu d'économies réalisables
Zerbaxa®	Green	Green	Grey	Green	Préparation magistrale
Haemopressin®	Red	Green	Green	Red	Aucunes données de stabilité, les RCP indiquent que l'utilisation doit être immédiate après dissolution, sans indiquer si la raison est microbiologique ou physico-chimique ; Peu d'économies réalisables

L'Actemra®, le L-Thyroxin®, l'Invanz®, le Noxafil®, l'Ilomedin®, l'Haemopressin® et l'Actilyse® sont retirés des candidats à la centralisation.

3. Le coût LMT :

La LMT s'applique aux poches prescrites en ambulatoire. La plupart des spécialités étudiées ici sont prescrites uniquement en Hospitalier. La LMT s'applique ainsi avec un forfait de 50,75CHF par poche pour les spécialités concernées :

Tableau 8 : Coût LMT des spécialités pour lesquelles des prescriptions Ambulatoires existent

Spécialité	Nombre de prescription totale	Nombre de prescription Ambulatoire	Taxe LMT d'une centralisation (CHF)
Défitelio®	420	0	0
Foscavir®	885	0	0
Argatra®	156	0	0
Prograf®	1347	0	0
Voriconazol®	130	0	0
Vimpat®	379	0	0
Zerbaxa®	277	0	0
Cancidas®	901	1	50,75
Azactam®	618	9	456,75
Ambisome®	329	25	1268,75
Cubicin®	988	28	1 421

4. Le coût en personnel :

Le coût de main d'œuvre est estimé pour chaque spécialité. Le temps de fabrication par poche est de 25 minutes pour toutes les spécialités, même pour le Prograf® et l'Argatra®, qui sont réalisés sous forme de petites série assimilable à du magistrale (l'estimation du coût du travail est donc à maxima pour ces deux spécialités, le coût du travail étant susceptible d'être moins important que 25 minutes par préparation). Cet ETP est ensuite multiplié par le coût d'un assistant afin d'estimer le coût annuel de la centralisation de chaque spécialité :

Tableau 9 : Coût du préparateur dans le contexte d'une centralisation

Spécialité	ETP pour une Centralisation magistrale	Coût d'une Centralisation magistrale
Argatra®	0,03	3 100
Voriconazol®	0,03	3 100
Zerbaxa®	0,06	6 300
Ambisome®	0,07	7 300
Vimpat®	0,08	8 400
Défitelio®	0,09	9 400
Azactam®	0,13	13 600
Foscavir®	0,18	18 800
Cancidas®	0,19	19 900
Cubicin®	0,21	22 000
Prograf®	0,28	29 300

Soit 1,35 équivalent temps plein (ETP) à l'année dans le cas d'une centralisation de toutes les préparations.

5. Résultat net de la centralisation :

Le résultat net est finalement calculé pour chaque cas, Le coût de mains d'œuvre du tableau 9 est retranché aux bénéfices envisageables de la centralisation du tableau 6 et du gain LMT du tableau 8 si celui-ci est non nul. Les résultats sont en vert si la centralisation est bénéficiaire avec un gain de plus de 5000CHF, en orange si le gain est positif mais inférieur à 5000CHF et en rouge si la centralisation est déficitaire. Le résultat est calculé ainsi :

- Résultat net d'une centralisation totale = économies réalisables sur les prescriptions avec une centralisation (Tableau 6) à laquelle est additionné le coût LMT (Tableau 8 si non nul) puis retranché le coût du préparateur en Pharmacie (Tableau 9) pour une centralisation totale

Tableau 10: Résultat net de la centralisation

Spécialité	Résultat net d'une centralisation magistrale totale (CHF)
Candidas®	74 500
Défitelio®	60 700
Argatra®	31 500
Prograf®	15 600
Foscavir®	7 100
Azactam®	5 300
Cubicin®	3 200
Ambisome®	2 100
Zerbaxa®	-300
Voriconazol®	-1 300
Vimpat®	-4 100

La proportion des consommations commandées par PRESCO comparé à la totalité des prescriptions de l'hôpital est calculée dans le tableau suivant. Par exemple, pour le Defitelio®, 85% des prescriptions sont réalisées avec PRESCO, l'étude repose donc sur 85% du total de la consommation de la spécialité aux HUG.

Tableau 11 : Pourcentage des conditionnements utilisés dans les services prescrivant avec PRESCO comparé à tous ceux commandés aux HUG

Spécialité	Pourcentage de la totalité des conditionnements utilisés aux HUG obtenue via PRESCO
Foscavir®	96%
Prograf®	96%
Zerbaxa®	96%
Cubicin®	94%
Azactam®	91%
Ambisome®	90%
Défitelio®	85%
Voriconazol®	82%
Argatra®	77%
Candidas®	72%
Vimpat®	43%

IV. Discussion :

a. Sélection des candidats :

110 spécialités ont ainsi été analysées du 01/08/18 au 31/07/19, l'étude économique a finalement été réalisée sur 20 molécules. Le choix de ne pas étudier les spécialités de moins de 30CHF lors du tri effectué à partir du fichier du stock a permis de concentrer l'étude sur les produits les plus coûteux et dont la préparation en unité de soins provoque le plus de pertes. Les 110 spécialités sélectionnées représentent ainsi un tiers des 449 conditionnements injectables restants pour 88% des coûts engendrés et 5% des boîtes remises par le stock (voir annexe 3). Cette décision permet également de restreindre le champ de recherche.

Concernant les réponses des autres hôpitaux, 11 ont répondu au questionnaire envoyé, avec 15 propositions de centralisation. Sur ces 15 molécules, 8 (fentanyl, morphine, méthadone, enoxaparine, oméprazole, lidocaïne, granisétron, dexaméthasone) ont un coût inférieur à 30CHF par conditionnement, et doivent être fabriquées pour des raisons de sécurité plutôt que pour la réalisation d'économies. 4 molécules (rituximab, caspofungine, eculizimab, octréotid) ont déjà été sélectionnées parmi les 110 triés à partir du fichier QUALIAC® et 1 est déjà centralisée sous forme de préparations magistrales aux HUG (Sodium Citrate 0,3M buvable). Seule 2 spécialités sont finalement intéressantes, le Myozyme® et l'Ocrevus®. L'extraction PRESCO n'a donné aucun résultat pour le Myozyme®, et seules quelques préparations sont réalisées ponctuellement avec l'Ocrevus®, ne justifiant pas une centralisation.

Le deuxième tri effectué avec l'extraction du fichier PRESCO pour chaque spécialité permet de sélectionner plus finement les molécules pour lesquelles une centralisation serait pertinente pour des raisons économiques.

b. Facteurs étudiés pour les candidats :

1. Fréquence d'administration, de prescription et stabilité :

Deux fréquences doivent être considérées pour étudier une centralisation, une molécule prescrite à quelques patients avec de nombreuses administrations pouvant être aussi intéressante à centraliser qu'une molécule prescrite ponctuellement à un grand nombre de patients dans l'année, tant que la stabilité physicochimique est suffisante.

La fréquence d'administration est estimée pour chaque candidat. Celle-ci permet d'évaluer si une centralisation est réalisable malgré une faible fréquence de prescription. Si une molécule est administrée plusieurs fois par jours avec des gaspillages à chaque administration, une centralisation pourra permettre des économies même si la stabilité est courte et qu'elle est prescrite à peu de patients. Si l'administration n'a lieu qu'une fois par jour, il sera difficile de gagner sur la réutilisation du flacon avec un faible nombre de patient concerné. Le défibrotide par exemple est prescrit à très peu de patients mais avec de nombreuses administrations quotidiennes, rendant sa centralisation envisageable.

La fréquence de prescription permet quant à elle de réaliser moins de gaspillage pour les molécules qui feraient l'objet d'administrations plus distantes. Un exemple est l'infliximab. Administré toutes les 6 à 8 semaines, sa stabilité est insuffisante pour réutiliser les reliquats pour un même patient. Cependant un nombre important de personnes est concerné par la prise de cette molécule, permettant l'utilisation de reliquats.

2. Stabilité physicochimique :

Plusieurs études relèvent l'importance de la **stabilité physicochimique des molécules** pour la centralisation(29,41,42). Cette notion était déjà fortement développée dans le contexte de la production de série dans le guide « The CIVAS Handbook The Centralised Intravenous Additive Services Reference » édité en 1998, qui contient des données de stabilité pour 700 préparations injectables(52). L'étude de la stabilité fait ainsi partie intégrante d'une démarche de centralisation pour raison économique(36,53). Celle-ci doit être mise en perspective avec la fréquence de prescription (si une série de poche est à fabriquer dans un intervalle de temps court, des restes de flacons sont utilisables pour ces préparations) et la fréquence d'administration (une molécule nécessitant des administrations régulières permet de réutiliser les flacons sur une courte période). Si la préparation est centralisée sous forme magistrale, une stabilité moins importante que pour une production par lot est suffisante.

3. L'étude économique :

La méthode de calcul des économies réalisables est utilisée dans plusieurs études, elle permet d'estimer le coût en principe actif d'une reconstitution en unité de soins comparé à la Pharmacie. Le calcul est idéalisé, estimant qu'aucun gaspillage n'est effectué en pharmacie sur les prescriptions centralisées. Sont également pris en compte les frais LMT qui s'appliquent aux prescriptions ambulatoires, ainsi que le coût de l'opérateur. Le prix du matériel n'est pas pris en compte dans l'estimation, étant proche de celui des unités de soins.

Le résultat net donne les économies réalisables par la centralisation de toutes les prescriptions de la spécialité concernée. La marge estimée est parfois trop faible pour prendre la décision de centraliser la préparation de la molécule pour des raisons strictement économiques. D'autres arguments comme l'apport de sécurité et de qualité peuvent cependant justifier la centralisation d'une préparation qui s'autofinancerait sans bénéfices grâce aux économies réalisées sur le principe actif.

4. La décision de centralisation :

La centralisation peut avoir lieu sous plusieurs formes. D'une part, la centralisation sous forme magistrale permet la fabrication personnalisée des doses prescrites en pharmacie. Un conditionnement peut servir à plusieurs préparations, la stabilité microbiologique des reliquats étant garantie. Si la forme magistrale est retenue, toutes les prescriptions sont produites en pharmacie afin de simplifier le flux d'informations. Les prescripteurs n'auront ainsi pas à choisir entre la pharmacie ou les unités de soins selon que la prescription réalisée peut permettre des économies ou non, tout étant effectué de manière centrale.

Une autre solution envisageable est la production de série. Les doses sont fabriquées de manière standard en pharmacie, avec une production d'avance possible. Le dose banding est une production de série particulière, qui s'applique lorsque certaines conditions sont réunies. Cette technique consiste en un arrangement entre prescripteurs et pharmaciens permettant de définir des « bandes » de doses prescrites. Une molécule dont les doses prescrites seraient éparées verrait ses prescriptions arrondies à un dosage standard définis, évitant le gaspillage des restes. L'arrondi est généralement fixé à maximum 5%(54). Plusieurs molécules sont sujettes à cette pratique dans d'autres hôpitaux, comme l'infliximab, l'aciclovir (55), ou le ganciclovir aux HUG(56). Instaurer un dose banding requiert généralement une quantité de poche annuelle assez importante (très variable dans la littérature, de 250 à 1500/ans), une stabilité à long terme pour une production en avance et une couverture suffisante des doses par un nombre restreint de doses standards (54,55,57).

c. Molécules candidates à la centralisation :

1. Le défibrotide (Défitelio®) :

Le défibrotide est une molécule indiquée dans le traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère survenant après transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Son utilisation pédiatrique est déjà centralisée dans certains hôpitaux, notamment l'Hôpital Robert Debré de l'AP-HP (Assistance Publique Hôpitaux de Paris)(58,59). En effet, les flacons sont disponibles en dosages de 200mg, alors que des doses inférieures sont utilisées chez les jeunes patients. Le gaspillage engendré par des prescriptions inférieures à 200mg est important, en effet, les RCP du Défitelio® préconisent un usage unique de la solution, les restes devant être jetés.

La centralisation du traitement pédiatrique de défibrotide permettrait des économies. Avec une stabilité de 72h une fois reconstitué en ZAC d'après les données fabricant, des séries de 8 poches pourraient être fabriquée tous les deux jours afin de limiter les pertes. Pour les adultes aussi, des sommes importantes pourraient être économisées par une centralisation systématique des traitements de défibrotide.

Avec la centralisation du défibrotide, 27% d'économie sont réalisables sur le coût en principe actif annuel. La molécule est prescrite uniquement dans le contexte hospitalier, n'entraînant pas une taxation LMT pour sa fabrication. Sur l'année étudiée, le nombre de prescription est de 420, représentant 53 sessions de fabrication de 8 poches dans l'année, avec un coût de travail estimé à 9 400CHF et un gain financier net de 60 700CHF. Le défibrotide fait partie des médicaments coûteux, avec un codage DRG supplémentaire, limiter le gaspillage permettrait d'éviter un débordement de l'enveloppe dédiée(7).

Une fabrication centrale de cette spécialité sous forme de préparation magistrale est envisageable, le bénéfice en principe actif économisé sur les prescriptions engendrant un gain suffisant pour couvrir le coût de travail.

2. La caspofungine (Cancidas®) :

La Caspofungine est disponible sous deux dosages commerciaux, 50 et 70mg. 70% des prescriptions sont effectuées à ces deux doses (Voir annexe 7). Cependant, pour certains patients pédiatriques et adultes, la dose prescrite est plus faible, allant de 10 à 40mg.

Le Cancidas® est la seule spécialité étudiée pour laquelle le conditionnement le plus important (70mg) est moins cher au milligramme que le conditionnement inférieur (50mg) de 0,85CHF/mg. La fabrication de poche de 50mg à partir de conditionnements de 70mg permettrait donc de réaliser des économies. La fréquence de prescription est importante, avec 562 poches de 50mg annuellement prescrites pour 251 jours ouvré. Cela représente entre 2 et 3 poches par jours. Avec une stabilité une fois reconstituée de 14 jours, la fabrication des poches de 50mg pour deux semaines est possible, en plus de la centralisation magistrale des prescriptions pouvant engendrer des économies. Les poches de 50mg doivent être fabriquées par série de 7 au minimum, permettant d'utiliser 5 conditionnements de 70 mg pour réaliser les préparations sans pertes. La simple économie de 0.85CHF/mg pour les poches de 50mg représente 23 900CHF sur les 94 300CHF de gain potentiel, le reste étant dû aux reliquats non réutilisés.

Le gain financier est de 94 300CHF, pour un résultat net de 74 500CHF économisés avec une centralisation totale de cette spécialité. La caspofungine fait également partie des médicaments coûteux impliquant des codages DRG supplémentaire. Diminuer son coût permettrait de ne pas déborder de l'enveloppe allouée à sa prescription. Plusieurs hôpitaux ont déjà menés à une centralisation de la reconstitution de la caspofungine, qui entraîne des surcoûts dû à son gaspillage en unité de soin, comme le CHU de Rouen en France(46,60).

3. Le foscarnet (Foscavir®) :

Le Foscavir® est un traitement d'attaque et d'entretien pour les patients atteint du cytomégalovirus (CMV). Le ganciclovir, qui est également utilisé contre le CMV chez les patients immunosupprimés, est déjà centralisé en dose banding aux HUG pour des raisons de sécurité(56). La spécialité est présente sous forme de solution pour perfusion de 6000mg/250mL, avec une prise généralement 3x/J. Cependant plus de 90% des patients sous foscarnet ont des doses prescrites provoquant des gaspillages (évaluée à 25 900CHF pour l'année étudiée). Le calcul réalisé est ici particulier (exemple en annexe 13), en effet, le Foscavir® est déjà dilué et ne fait pas l'objet de manipulation aseptique. La même poche est donc susceptible d'être utilisée sur 24h (clampée après chaque administration). Les pertes sont donc calculées quotidiennement, et non pas pour chaque administration. Certaines indications nécessitent cependant une dilution, le calcul du bénéfice est réalisé à minima, en considérant les pertes de principe actif à la fin de la journée pour toutes les prescriptions (les indications n'étant pas visibles dans les données PRESCO obtenues).

Une approche par dose banding ne serait pas judicieuse, les doses prescrites étant trop variables, la centralisation magistrale semble préférable. Le médicament ne nécessitant pas de reconstitution pour son utilisation, un simple reconditionnement de la poche est nécessaire

afin de limiter le gaspillage. La stabilité du Foscavir® une fois reconstitué est de 7 jours d'après les données compendium. Cela permet de fabriquer le traitement du patient pour une semaine complète. Les poches peuvent ensuite être conservées en unité de soins pendant toute la durée de la prescription.

Le bénéfice net d'une centralisation magistrale serait de 7 100CHF à minima, en considérant les pertes en unités de soins comme minimale, avec calcul du gaspillage à la fin de la journée pour chaque patient. La fabrication en Pharmacie s'autofinancerait donc avec cette molécule, avec des bénéfices potentiels.

4. L'argatroban (Argatra®) :

L'argatroban est un anticoagulant utilisé chez les adultes ayant une thrombopénie de type II induite par l'héparine. Il s'agit donc d'un traitement devant être commencé rapidement, avec administration en continu sur des périodes variables allant jusqu'à 14 jours. La molécule est disponible sous forme de solution à diluer pour perfusion de 250mg/2,5mL. Cependant, la poche n'est microbiologiquement stable que 24h si la reconstitution est effectuée en milieu non contrôlée. La totalité des doses prescrites sont inférieures à 250mg/J, allant de 10 à 160mg/J, avec des gaspillages de principe actif importants.

Plusieurs hôpitaux ont déjà réalisé des études économiques sur les prescriptions d'argatroban. Le CHU de Saint-Etienne, par exemple, a centralisé la préparation sous forme de reconditionnement en seringues prêtes à l'emploi de 50mg/50mL. La situation est proche de celle des HUG, avec 12 patients traités par années. L'étude économique rétrospective a permis d'estimer une économie potentielle de 69% sur ces prescription, là encore très proche des 73% estimé par l'étude menée sur les prescriptions des HUG(61). Une centralisation de l'argatroban est donc réalisable, avec une stabilité sur 14 jours à température ambiante une fois reconstitué. La posologie évoluant fortement tout au long du traitement, une standardisation des doses semble adéquate. Une autre étude menée sur cette molécule a également conclu qu'une centralisation serait judicieuse sous forme de poches de 50mg/50mL, avec des économies de 60% réalisée sur le principe actif(45). Avec une centralisation standard, les pertes seraient divisées par 7,5, avec un gain net de 26 400CHF (cette estimation est réalisée en calculant le gaspillage en unité de soin pour des conditionnements disponibles de 50mg, et non de 250mg).

Les industries sont également susceptibles d'amener des solutions sur le marché. Depuis le 3 juin 2019, un biosimilaire du laboratoire Accord est disponible sur le marché français sous forme de flacons prêt à l'emploi 50mg/50mL(62). S'il était un jour disponible sur le marché helvétique, ce médicament permettrait de limiter le gaspillage de principe actif lié au conditionnement de l'Argatra®. Un gain de qualité serait également à attendre, l'étape de dilution étant supprimée. Etant un biosimilaire, il est aussi susceptible d'être moins cher.

La centralisation est une solution envisageable pour cette molécule. Cependant, la mission de la fabrication en hôpital est d'apporter une plus-value par rapports aux produits disponibles sur le marché. Si un biosimilaire sous forme prêt à l'emploi devait être un jour disponible en Suisse, une réflexion pourrait être menée sur son utilisation aux HUG, avec un apport économique et sécuritaire non négligeable.

5. Le tacrolimus (Prograf®) :

Le tacrolimus est un immunosuppresseur utilisé en prévention et traitement du rejet de greffe. Il est utilisable en parentérale, sous forme de solution concentrée pour perfusion de 5mg dans un 1mL. L'administration est effectuée en continue sur la journée. Cependant, la solution diluée est microbiologiquement stable 24h et la totalité des dosages prescrits sont inférieur à 5mg/J, provoquant une perte de 78% du principe actif.

Plusieurs hôpitaux ont déjà expérimenté des solutions afin de réduire les pertes engendrées par cette molécule. La production standardisée de poche à 1mg/250mL, avec des protocoles permettant de régler le débit de perfusion semble fonctionner, avec des économies de 67% (63). Une deuxième étude préconise également la centralisation de préparation standard avec une adaptation du débit, permettant d'administrer la dose correcte et de diminuer le gaspillage (seul le reste de la poche de 1mg serait jeté, au lieu des 5mg) (64). 95% des poches étant commandées par deux unités de soins aux HUG (7-EL et 7-DL) spécialisées en hématologie, l'implémentation de ces poches pourrait se faire uniquement dans ces services.

Le tacrolimus intraveineux faisant l'objet d'une importante production de poche (évaluée à 1347 annuelle) à des dosages très variables, une production standardisée est préférable, avec une stabilité en Excel bags sur 9 jours possible à température ambiante une fois reconstitué. 705 poches sont prescrites à des doses inférieures à 1mg (soit 3 poches par jour ouvré) et 579 poches sont prescrites à des doses comprises entre 1 et 2mg (2 par jours ouvré) (voir annexe 9). Avec cette stabilité relativement longue et une fréquence de prescription soutenue, la production de poches de 2mg/250mL et 1mg/250mL peut être réalisée en pharmacie, avec une production pour la semaine.

Une estimation est réalisée afin d'évaluer l'impact de l'implémentation de doses standards de 1 et 2mg. Cette démarche permettrait de diviser le gaspillage par 11, avec un bénéfice net de 9 600CHF (cette estimation est réalisée en calculant le gaspillage en unité de soin pour des poches disponibles de 1 et 2mg, et non de 5mg).

6. L'aztréonam (Azactam®) :

L'aztréonam est un antibiotique monobactam disponible sous forme de poudre pour solution injectables à 2g. 13 patients sur les 28 ayant pris de l'aztréonam sur l'année considérée ont eu des dosages prescrits inférieurs à 2g. Contrairement au Fosarnet et au Tacrolimus, les doses prescrites sont régulières, soit 1g (194 poches) soit 1,5g (135 poches) (voir annexe 10). Des pertes économiques résultent de ces dosages.

L'aztréonam est généralement pris 3x/J pour les 28 patients concernés. La centralisation pourrait être effectuée sous forme de préparation magistrale. Avec une stabilité de 14 jour une fois reconstituée, à 4°C et à l'abri de la lumière, il est possible de fabriquer toutes les poches nécessaires au traitement d'un patient en une fois, puis de les conserver en unité de soin. Le gain réalisé sur le principe actif devrait permettre un autofinancement de la centralisation, avec un bénéfice net estimé à 5 300CHF.

d. Les candidats à trop faible marge :

1. L'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) :

L'Ambisome® est un antifongique systémique utilisé contre les mycoses, disponible en conditionnements de 50mg. Son administration est réalisée quotidiennement, avec une stabilité de 7 jours disponible dans de l'eau PPI, permettant de conserver les reliquats après reconstitution en cas de gaspillage, ou dans du glucose 5% pour une préparation prête à l'emploi centralisé.

Le gain réalisable sur le gaspillage en principe actif est de 8 100CHF. Cependant le résultat net de la centralisation est assez faible, de seulement 2 100CHF. L'estimation étant théorique, la marge de bénéfice semble trop faible pour décider d'une centralisation. Celle-ci serait susceptible de s'autofinancer.

2. La daptomycine (Cubicin®) :

La daptomycine est un antibiotique principalement utilisé contre le staphylocoque doré (Compendium). La prescription de cette molécule provoque des gaspillages en unité de soins dans 39% des cas. Les économies nettes calculées sont cependant faibles au regard du nombre de prescription à effectuer en Pharmacie. 3 200CHF seraient économisables, permettant à la centralisation de s'autofinancer. Cependant, comme pour l'Ambisome®, la marge est trop étroite pour décider d'une centralisation dans une optique économique. Ces bénéfices seraient réalisables sur les 988 poches annuellement prescrites. De plus, la stabilité de 48h induit une fabrication des poches tous les deux jours, avec peu d'avance possible.

Le Cubicin® ne semble donc pas être un bon candidat, malgré un résultat net positif, celui-ci n'est que le reflet d'une estimation théorique, la faiblesse des bénéfices au vue du nombre de poche ne permettant pas de décider une centralisation de cette spécialité pour motifs économiques.

e. Molécules non-candidates à la centralisation :

1. Les molécules sélectionnées à la stabilité insuffisante :

Sur les 20 molécules étudiées, 7 n'avaient pas une stabilité suffisante. Pour l'Actemra®, l'administration est réalisée mensuellement, avec seulement 30 prescriptions faisant l'objet de gaspillage par année. Cette fréquence de prescription est insuffisante pour réaliser des économies, et celles-ci (1 800CHF) sont trop faibles pour que la fabrication soit centralisée.

Le L-thyroxin®, l'Ilomedin®, L'Haemopressin®, l'Invanz® et le Noxafil® possèdent une stabilité de 24h prêt à l'emploi, alors que leur administration est quotidienne, rendant impossible la conservation des reliquats en ZAC pour fabriquer plusieurs poches d'un patient. De plus, le nombre de prescription annuel faisant l'objet de gaspillage est proche ou inférieur au nombre de jour ouvré d'une année ; moins d'une poche quotidienne pourrait donc faire l'objet d'économie, empêchant l'utilisation de reliquats au cours d'une même journée de fabrication. Leur centralisation induirait une fabrication quotidienne sans avance possible, ne facilitant pas leur prise en charge.

Les économies réalisables sur l'Ilomedin[®], l'Haemopressin[®] et l'Invanz sont trop faibles par rapport à la quantité de préparation à centraliser. Cette raison rend leur centralisation encore moins pertinente pour des raisons financières.

Le Noxafil[®] aurait pu être intéressant, seul un patient fait l'objet de gaspillage de principe actif, avec une perte de 17 800CHF sur 61 administrations. Une centralisation aurait été réalisable pour les patients dont les prescriptions révèlent un gaspillage si la stabilité avait été suffisante.

Enfin, l'Actilyse[®] n'est pas retenue pour une centralisation. Les prescriptions responsables du gaspillage sont ponctuelles et effectuée en injection unique. Malgré des sommes importantes, la molécule est prescrite à des doses très éparses, avec quelques milligrammes gaspillés sur chaque prescription. Avec une fréquence de prescription des doses engendrant un gaspillage égal au nombre de jour ouvré, une centralisation est inenvisageable, les reliquats ne pouvant être conservés plus de 24h pour limiter le gaspillage.

Au vu de l'état actuel des études physicochimiques, ces sept molécules sont retirées des candidats potentiels à une centralisation. Les raisons sont aussi économiques pour l'Actemra[®], l'Ilomedin[®], l'Haemopressin[®] et l'Invanz[®]. Mener des études de stabilité reste envisageable, notamment pour l'Actilyse[®] et le Noxafil[®].

2. Les molécules sélectionnées mais à la centralisation trop coûteuse :

Les bénéfices nets d'une centralisation seraient négatifs pour le Voriconazol[®], le Vimpat[®] et le Zerbaxa[®]. Les gains sur le gaspillage de Voriconazol[®], Vimpat[®] et le Zerbaxa ne sont pas suffisants pour rendre leur centralisation pertinente, le coût d'un préparateur rendant leur centralisation déficitaire par rapport à une reconstitution en unité de soins.

Ces trois molécules ne sont donc pas de bons candidats pour une centralisation économique. Leur fabrication en pharmacie ne serait pas auto-financée par le gain sur le gaspillage.

3. Molécules dont les données n'ont pas été obtenues avec l'extraction :

Pour certaines molécules, aucune ligne de prescription n'a été obtenue lors de l'extraction des données depuis PRESCO. Ceci s'explique par le fait que certains services ne prescrivent pas par ce canal. Parmi eux notamment la néonatalogie et les soins intensifs, qui sont des services dans lesquels des économies sont imaginables, due à l'utilisation de conditionnement adultes pour le traitement de nouveau-né par exemple. L'analyse économique n'a donc pas pu être menée sur ces spécialités, qui sont tout de même susceptible de produire un gaspillage important. Une étude supplémentaire, avec un moyen d'accès à ces prescriptions pourrait être menée afin d'évaluer les gaspillages ayant lieu dans les services concernés.

La littérature peut notamment donner des pistes sur les molécules centralisables pour des raisons économiques. Le botox[®] par exemple fait l'objet de mesures dans certains hôpitaux, avec des résultats positifs(41).

Le problème se pose aussi pour les 20 molécules étudiées. Les prescriptions sur lesquelles portent l'analyse économiques ne représentent pas la totalité des prescriptions annuelles de l'établissement. Il est possible que des gaspillages supplémentaires soient réalisés dans les services ne prescrivant pas via PRESCO. Ceci pourrait engendrer une production plus

importante que celle estimée pour la pharmacie centrale dans cette étude. Une solution permet cependant d'établir la proportion des prescriptions extraites avec PRESCO par rapport au total consommé aux HUG. Le logiciel du stock de la Pharmacie (QUALIAC®) permet d'extraire sous format excel les consommations par spécialités pour toutes les unités de soins, que la prescription soit effectuée avec PRESCO ou non.

Pour chacune des 12 spécialités pour lesquelles l'étude a été menée jusqu'au bout, la proportion de la consommation totale prescrite avec PRESCO est relevée dans le tableau 8. Par exemple, pour le Cancidas®, l'analyse repose sur 72% des prescriptions réalisées aux HUG, les 28% autres étant réalisées dans des services n'utilisant pas PRESCO.

Pour les spécialités exclues de l'analyse, un gaspillage net est parfois visible, comme pour le Simdax®. Pour cette spécialité coûteuse, toutes les prescriptions extraites entraînent un gaspillage, mais celles-ci ne représentent que 10% des prescriptions des HUG. Le reste est prescrit en soins intensif, inaccessible avec PRESCO. Une centralisation est peut-être réalisable pour ces spécialités, mais les données extraites sont insuffisantes pour une prise de décision.

4. Les spécialités avec peu ou pas de gaspillage :

Plusieurs spécialités sont retirées d'office des candidats après l'extraction PRESCO. L'étude rapide de leur prescription permet d'établir qu'aucun gaspillage n'a lieu pour certaines d'entre elles. Pour d'autre, les pertes sont très faibles, ou réalisées sur des prescriptions ponctuelles dans l'année ne permettant pas une conservation des reliquats, ni une préparation en avance. Pour l'Albumine, une estimation rapide des prescriptions obtenue a permis de constater que plus de 95% des prescriptions ne produisaient pas de gaspillage.

5. L'infliximab et le rituximab :

Ces deux molécules sont des anticorps monoclonaux, l'infliximab est un inhibiteur du TNF-alpha, permettant une baisse de l'inflammation provoquée par des maladies auto-immunes tel que la maladie de Crohn (disponible en flacons de 100mg). Le rituximab est un antinéoplasique utilisé dans le domaine oncologique (disponibles en flacon de 100 et 500mg) et rhumatologique.

Ces deux spécialités ont déjà fait l'objet d'étude économique dans plusieurs hôpitaux. Certains ont pris la décision de centraliser l'infliximab, avec une approche de dose banding(55), les dosages prescrits étant très hétérogènes. Le rituximab est aussi prescrit en dose banding, avec des recommandations du NHS sur les bandes de prescriptions(65). Une étude économique démontrant l'économicité de cette démarche pour l'infliximab est également disponible(66). L'étude menée sur les prescriptions non oncologiques aux HUG montre que seuls 7% des prescriptions du rituximab et 9% de l'infliximab font l'objet de gaspillage (voir annexe 8), avec un surcoût en principe actif de respectivement 3 300CHF et 11 600 CHF. Plus de 80% des prescriptions font l'objet de prescriptions arrondies au flacon supérieur ou inférieur. La centralisation des prescriptions restantes n'est pas nécessaire, d'autres corrections pouvant être apportées. Premièrement, généraliser l'usage de biosimilaires devrait être encouragé, avec l'Inflectra® pour l'infliximab, et le Rixathon® pour le rituximab.

Une deuxième mesure à apporter est une approche de dose rounding pour les poches provoquant des pertes. Cette technique consiste à arrondir la dose prescrite au flacon supérieur ou inférieur si la différence engendrée est de moins de 5%(67,68). Cette pratique est déjà implémentée dans certains hôpitaux. Avec ces deux stratégies (Dose Rounding et utilisation du biosimilaire), les coûts du gaspillage passeraient de 12 100 CHF à 6 300 CHF pour l'infliximab et de 3 300CHF à 1 400CHF pour le rituximab, sans centralisation nécessaire. Pour l'infliximab, 85% des poches provoquant des pertes sont prescrites en pédiatrie, à des dosages multiples de 50mg (ou à 5% près) au lieu de multiples de 100mg. Il serait possible de produire des poches de 50mg à la pharmacie lorsque de telles dosages sont prescrits et ne répondent pas à la possibilité de dose rounding à des multiples de 100mg à 5% maximum d'écart. L'administration de la poche de 50mg se ferait en parallèle du reste de la dose fabriquée en unité de soin dans une tubulure en Y. La stabilité de l'infliximab étant de 28 jours, cette approche pourrait permettre des économies supplémentaires, avec 36 poches répartie dans l'année sur la période étudiée. Cette dernière mesure ferait passer le coût du gaspillage de 6 300CHF à moins de 100CHF pour l'infliximab.

6. Les immunoglobulines humaines :

Trois spécialités parmi celles retenues après le tri du fichier des statistiques du stock sont des immunoglobulines humaines (Octagam®, Kiovig® et Privigen®). Ces produits font l'objet de gaspillages minimes pour certaines poches ponctuellement répartie dans l'année. Ceci s'explique par la grande diversité des dosages disponibles sur le marché, permettant des prescriptions sans pertes. Le NHS a publié un guide relevant les pratiques de différents hôpitaux ou organisations(69), la Hospital Corporation of America par exemple requiert que toutes les doses soient arrondies au flacon disponible le plus adéquate une fois le calcul basé sur le poids corporel effectué (excepté en néonatalogie). Le NHS recommande donc l'arrondissement de la dose prescrite au flacon inférieur pour les adultes et l'arrondissement au flacon supérieur le plus approprié pour les enfants dont la prescription est effectuée à moins d'un flacon. Ces pratiques sont déjà fortement présentes aux HUG, les quelques ordres médicaux faisant l'objet de gaspillages devraient être arrondis également.

f. Les gains d'une centralisation en Pharmacie :

1. Gain de Qualité :

D'autres bénéfices que des économies sont à attendre d'une centralisation en Pharmacie au sein des structures hospitalières. L'un d'entre eux est la hausse de qualité de la fabrication. Comme rappelé en introduction, la Pharmacie des HUG respecte les BPF pour la production des médicaments. Celles-ci imposent notamment l'implémentation d'une Assurance Qualité afin de garantir que toutes les fabrications aient la qualité nécessaire à leur utilisation. Des mesures importantes sont prises afin de certifier la qualité des opérations menées, avec des contrôles, une standardisation des pratiques de fabrication ou encore la réalisation de protocoles. Une importante traçabilité est aussi induite, avec une documentation exhaustive décrivant chaque étape des processus de production, ou encore la réalisation de comptes-rendus pour chaque préparation effectuée.

2. Gain de Sécurité :

La sécurité est également un bénéfice de la fabrication centralisée, induite par la qualité et les BPF. Les ZAC permettent des manipulations dans un environnement contrôlé à chaque préparation, évitant les contaminations microbiologiques. La préparation centralisée permet de réduire fortement ce risque (31). Une revue systématique relève que ce problème est principalement lié à l'utilisation de technique aseptique incorrecte, l'utilisation multiple de seringues, l'utilisation d'ampoules et de vials ou encore à des aspects liés à l'environnement de manipulation(35). La fabrication en ZAC permet ainsi d'éviter les complications et infections nosocomiales pouvant avoir lieu avec l'administration de microorganismes aux patients, améliorant la sécurité.

Les sources d'erreurs sont nombreuses lors des reconstitutions dans les unités de soins, avec des problèmes liés à un mauvais étiquetage ou l'utilisation d'un mauvais diluant(33). La production en milieu pharmaceutique faisant l'objet de contrôle et trace écrite tout au long du processus, ces erreurs sont moins susceptibles d'avoir lieu avec une prise en charge centralisée des prescriptions. Certaines études de centralisation récentes prennent d'ailleurs en compte la réduction d'erreurs comme un facteur d'économies(70,71), évitant des surcoûts non négligeables liés aux hospitalisations prolongées et soins supplémentaires(72).

Le conseil européen recommande la fabrication centralisée des préparations sources d'erreurs, nécessitant de multiples dilutions ou manipulations avant l'administration au patient, dans l'optique d'augmenter la sécurité du processus. Il considère aussi que la meilleure solution face aux risques de la reconstitution en milieu non contrôlé est la fabrication de médicaments prêt à l'emploi, que ce soit en industries ou en pharmacie(38).

g. Limitations de l'étude :

Les données de prescriptions ont été extraites avec le logiciel PRESCO. Une des limitations de l'étude est que certain service ne prescrive pas les médicaments par ce canal. Les données de ces services ne sont donc pas prises en compte dans cette analyse. C'est notamment le cas des soins intensifs et les urgences pédiatriques. Il est donc fort à parier que les gaspillages calculés sont sous évalués par rapport aux pratiques actuelles en unité de soins. Pour les molécules centralisées, le pourcentage de données extraites via PRESCO par rapport à la totalité des prescriptions réalisées a donc été calculé. Cette estimation est réalisable avec l'extraction de données du logiciel DAISI, qui renseigne toutes les livraisons aux unités de soins par le stock de la Pharmacie, quel que soit le canal de prescription.

Le nombre d'administration par ordre médical est évalué avec les données PRESCO. Celui-ci est réalisé avec les ordres médicaux, les dates de début et de fin de traitement. Certains traitements prescrits se chevauchent au niveau des dates, qui sont parfois contradictoires, ne permettant pas toujours de clairement définir quel ordre s'applique. L'extrapolation du nombre d'administration par ordre médical extrait est ainsi un facteur limitant de cette étude économique.

V. Conclusion :

Le principal vecteur d'économie de cette étude est la centralisation des préparations en milieu contrôlé. Sur les 20 molécules étudiées, 6 pourraient être centralisées avec des bénéfices clairs pouvant découler d'une fabrication en Pharmacie, c'est le cas du Defitelio[®], du Cancidas[®], du Foscavir[®], de l'Argatra[®], du Prograf[®] et de l'Azactam[®]. L'intégration des six spécialités demanderait une production de 4 327 préparations annuelles, pour un bénéfice net estimé à 183 600CHF une fois le 0,9 ETP rémunéré.

Ces conclusions ont été possibles grâce à la mise en place d'une méthodologie permettant de sélectionner les molécules les plus pertinentes à une préparation en Pharmacie pour des raisons financières. Le choix du type de centralisation est ensuite basé sur quatre facteurs analysés pour chaque candidat : la stabilité, la fréquence de prescription, la fréquence d'administration et les économies réalisables.

Dans cette étude, plusieurs spécialités n'ont pas pu être étudiées faute d'accès à leurs données de prescriptions. Trouver un moyen d'accéder à ces prescriptions pourrait faire l'objet d'une prochaine recherche, permettant une analyse exhaustive des économies réalisables par la centralisation des préparations.

Une des principales limites à la centralisation reste la stabilité physicochimique, qui se limite souvent à 24h dans les études des industries. Favoriser le développement de nouvelles études permettrait de centraliser plus de spécialités pour réaliser des économies, avec une production de série à long terme possible.

D'autres axes de réflexions sont aussi à développer afin de diminuer les coûts des médicaments. L'utilisation de biosimilaires et génériques est primordial, avec des différences de prix importantes comme pour l'Infliximab[®]. Le développement du prêt à l'emploi est aussi porteur de solutions, qu'il soit réalisé par la Pharmacie ou les Industrie, comme pour l'Argatra[®]. Des économies secondaires sont aussi amenées par la sécurité et la qualité de la pharmacie centrale, pouvant justifier la centralisation autofinancée par les gains sur les pertes.

Bibliographie :

1. L'Assemblée fédérale de la Confédération suisse. Loi fédérale sur l'assurance-maladie (LAMal) [Internet]. RS 832.10 janv 1, 1996. Disponible sur: <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19940073/index.html>
2. Liste des médicaments avec tarif (LMT) [Internet]. janv 1, 1996. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Arzneimittel.html>
3. Conseil d'administration de SwissDRG SA. Règles et définitions pour la facturation des cas selon Swiss- DRG et TARPSY. 2019 juin.
4. OFSP. Système tarifaire TARMED [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Aerztliche-Leistungen-in-der-Krankenversicherung/Tarifsystem-Tarmed.html>
5. FMH organisation faitière du corps médical suisse. TARMED: deuxième intervention tarifaire du Conseil fédéral [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.fmh.ch/files/pdf22/20180101_fact_sheet_tarifeingriff_br_definitive_verordnung_f.pdf
6. SwissDRG SA, Berne, Suisse. SwissDRG 9.0 version de planification 2018/2020, Manuel de définition [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.swissdrg.org/application/files/8715/6111/8668/Einleitungsdokumente_DefHB_SwissDRG_9.0_Planungsversion_2018_2020_f.pdf
7. SwissDRG SA, Berne, Suisse. Catalogue des forfaits par cas : Version de planification (2017/2019) [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.swissdrg.org/application/files/6615/4391/4627/SwissDRG-Version_8.0_Fallpauschalenkatalog_AV_2019_genehmigt_f.pdf
8. Les SwissDRG, comment ça marche? Le Temps [Internet]. 25 oct 2012 [cité 1 août 2019]; Disponible sur: <https://www.letemps.ch/suisse/swissdrg-ca-marche>
9. Office fédéral de la statistique. Coût et Financement du système de santé [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiken/gesundheit/kostenfinanzierung.html>
10. Davaris S. L'Hôpital se prépare à économiser plus de 35 millions en 2018. Tribune de Genève. 23 juin 2017;
11. RTS Info. Les primes maladie ont augmenté de 159% depuis 20 ans. 26 sept 2016;
12. Quiquerez F. La santé est devenue le souci numéro un des Suisses. Tribune de Genève [Internet]. 29 juin 2018 [cité 24 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.tdg.ch/suisse/sante-devenue-numero-suisse/story/21494296>
13. DFI, OFSP. Financement moniste des prestations de soins Rapport sur les résultats de la consultation [Internet]. janv 25, 2019. Disponible sur: https://www.admin.ch/ch/f/gg/pc/documents/2955/iv.pa.-09.528-Financement-des-prestations-de-soins_Rapport-resultats_fr.pdf

14. DFI, OFSP. Évaluation de la révision de la LAMal dans le domaine du financement hospitalier : Condensé du rapport final de l'OFSP [Internet]. Berne; 2019 juin. Disponible sur: https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/das-bag/publikationen/evaluationsberichte/evalber-kuv/evalber-kvg-revision-spitfi.html#dokumente__content_bag_fr_home_das-bag_publikationen_evaluationsberichte_evalber-kuv_evalber-kvg-revision-spitfi_jcr_content_par_tabs
15. OFSP. Médicaments [Internet]. [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Arzneimittel.html>
16. Convention tarifaire RBP IV/1 no 20.500.1036Q. 1 janv 2016;21.
17. DFI, OFSP. Intégrité, transparence et répercussion des avantages [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/medizin-und-forschung/heilmittel/aktuelle-rechtsetzungsprojekte/integr-transp-obligation.html#28_1537258476018__content_bag_fr_home_medin-und-forschung_heilmittel_aktuelle-rechtsetzungsprojekte_integr-transp-obligation_jcr_content_par_tabs
18. Pharmasuisse. Code de déontologie de la Société Suisse des Pharmaciens. 30 mai 2017;12.
19. L'Assemblée fédérale de la Confédération suisse. Loi sur les produits thérapeutiques (LPT) [Internet]. RS 812.21 janv 1, 2002. Disponible sur: <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20002716/index.html>
20. Le Conseil fédéral suisse. Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd) [Internet]. RS 812.212.1 janv 1, 2019. Disponible sur: <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20180857/index.html>
21. Commission Européenne. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [Internet]. Public Health - European Commission. 2017 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
22. PIC/S GMP Guide [Internet]. [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://www.picscheme.org/en/publications?tri=gmp>
23. Swissmedic 2019 © Copyright. Bonnes pratiques de fabrication (BPF) [Internet]. [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/mitteilungen/good-manufacturing-practices-gmp-vorgehen-abweichungen-zwischen-eu-und-pics-gmp.html>
24. Guidelines : ICH [Internet]. [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ich.org/products/guidelines.html>
25. ISO - Organisation internationale de normalisation [Internet]. ISO. [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/home.html>
26. Bach PB, Conti RM, Muller RJ, Schnorr GC, Saltz LB. Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs. BMJ. 1 mars 2016;352:i788.
27. Liran O, Prus J, Gordon N, Almog V, Gruenewald T, Goldstein DA. A real-world analysis of cancer drug wastage due to oversized vials. J Am Pharm Assoc. 1 nov 2018;58(6):643-6.

28. Gilbar PJ, Sung J, Brown VJ, Kondalsany-Chennakesavan S. Expanding the war on waste: recycling cancer drugs. *J Pharm Pract Res.* 2019;49(5):454-9.
29. Legat C, Limat S, Coutet J, D'attoma F, Jacquet M, Woronoff-Lemsi M-C. Impact économique de la préparation centralisée des médicaments anticancéreux. *J Pharm Clin.* 1 oct 2003;22(4):181-5.
30. Stucki C, Sautter A-M, Favet J, Bonnabry P. Microbial contamination of syringes during preparation: The direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality. *Am J Health Syst Pharm.* 15 nov 2009;66(22):2032-6.
31. Larmené-Beld KHM, Frijlink HW, Taxis K. A systematic review and meta-analysis of microbial contamination of parenteral medication prepared in a clinical versus pharmacy environment. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 mai 2019;75(5):609-17.
32. Austin PD, Hand KS, Elia M. Systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of parenteral doses prepared under aseptic techniques in clinical and pharmaceutical environments: an update. *J Hosp Infect.* 1 déc 2015;91(4):306-18.
33. Cousins D, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care.* juin 2005;14(3):190-5.
34. Hecq J-D. Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. *Ann Pharm Fr.* janv 2011;Volume 69, Issue 1:30-7.
35. Suvikas-Peltonen E, Hakoinen S, Celikkayalar E, Laaksonen R, Airaksinen M. Incorrect aseptic techniques in medicine preparation and recommendations for safer practices: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm.* 1 mai 2017;24(3):175-81.
36. Vrignaud S. Resolution CM/Res(2016)2 and Centralised Intra Venous Additive Services (CIVAS): Challenges and Opportunities. *Pharm Technol Hosp Pharm.* 2017;2(3):137–142.
37. Conseil de l'Europe : Comité des Ministres. Résolution sur les exigences relatives à l'assurance de qualité et d'innocuité des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins particuliers du patient [Internet]. CM/Res(2016)1 juin 1, 2016. Disponible sur: https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016-2_bonnes_pratiques_reconstitution_etablissements_de_sante_medicaments_destines_a_un_usage_parenteral.pdf
38. Conseil de l'Europe : Comité des Ministres. Résolution sur les bonnes pratiques en matière de reconstitution, dans les établissements de santé, des médicaments destinés à un usage parentéral [Internet]. CM/Res(2016)2 juin 1, 2016. Disponible sur: https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016-2_bonnes_pratiques_reconstitution_etablissements_de_sante_medicaments_destines_a_un_usage_parenteral.pdf
39. D'Huart E, Lider P, Vigneron J, Demoré B. Evolution of the Stabilis® Database: Creation of a Level of Evidence for Stability Studies. *Pharm Technol Hosp Pharm.* 2018;3(1):3–12.
40. Berthouzoz S, Berger L, Bonnabry P, Pannatier A. The Hospital Pharmacist: An Important Contributor to Improved Patient Safety in the Hospital [Internet]. 2012 [cité 20 août 2019]. Disponible sur:

<https://www.ingentaconnect.com/content/scs/chimia/2012/00000066/00000005/art00007%3bjsessionid=tfvhk382bshj.x-ic-live-01>

41. Roche S, Civiletti K, Brocque O, Gayraud D, Mérité N, Chaudoreille M-M. Toxine botulinique : intérêt de la préparation centralisée des doses à injecter. *Pharm Hosp Clin.* 1 mars 2012;47(1):3-11.
42. Fasola G, Aita M, Marini L, Follador A, Tosolini M, Mattioni L, et al. Drug waste minimisation and cost-containment in Medical Oncology: Two-year results of a feasibility study. *BMC Health Serv Res.* déc 2008;8(1):70.
43. Karen Lien, MD(C) , Matthew C. Cheung, MD, SM, FRCPC , Kelvin K.W. Chan, MD. Adjusting for Drug Wastage in Economic Evaluations of New Therapies for Hematologic Malignancies: A Systematic Review. *J Oncol Pract.* avr 2016;12(4):369-79.
44. Review of NHS Pharmacy Aseptic Services: Summary of Key Findings [Internet]. Clinical Governance & Technical Services Specialist, Specialist Pharmacy Service; 2018 [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.sps.nhs.uk/articles/review-of-nhs-pharmacy-aseptic-services-summary-of-key-findings/>
45. Lose J, Dorsch MP. Cost Containment for Argatroban Through Reduction in Drug Waste: Experience at a Single Center. *Pharm Times.* 22 mars 2013;8.
46. Fuss D, Orsini C, Coquard A, Hervouet C, Dieu B. Centralisation de la préparation de molécules onéreuses injectables non cytotoxiques : Faisabilité et intérêts économiques [Internet]. Pôle Pharmacie ; CHU Hôpitaux de Rouen; 2016. Disponible sur: https://www.synprefh.org/files/file/espace-congres/hopipharm/hopipharm2016_pdf_poster/hopi2016_poster-263.pdf
47. Martin V. Réorganisation d'une unité de production hospitalière de chimiothérapie par une méthode Lean-Six Sigma. Faculté de Grenoble; 2016.
48. Martinet L. Evaluation économique d'une centralisation à la Pharmacie des HUG de la reconstitution des Anticorps Monoclonaux pour l'oncologie. 2017.
49. Tsiouris M, Ulmer M, Yurcho JF, Hooper KL, Gui M. Stability and compatibility of reconstituted caspofungin in select elastomeric infusion devices. *Int J Pharm Compd.* oct 2010;14(5):436-9.
50. Myers AL, Zhang Y, Kawedia JD, Shank BR, Deaver MA, Kramer MA. Stability of tacrolimus injection diluted in 0.9% sodium chloride injection and stored in Excel bags. *Am J Health Syst Pharm.* 15 déc 2016;73(24):2083-8.
51. Cadrobbi J, Hecq JD, Vanbeckbergen D, Jamart J, Galanti L. Long-term stability of Voriconazole 4 mg/ml in dextrose 5 % polyvinyl chloride bags at 4 °C. *Eur J Hosp Pharm - Sci.* 2006;12(3):57 – 59.
52. Needle R, Sizer T. The CIVAS handbook: the centralised intravenous additive services reference. Vol. 1. Pharmaceutical Press London; 1998.
53. Laforgia M, Quatrà A, Colabufo N, Azzariti A, Paradiso A, Nardulli P. Evaluations about the physico-chemical stability of docetaxel and irinotecan pre-diluted and diluted solutions: pharmaco-economic perspectives. *Drugs Ther Stud.* 2013;3(1):6.

54. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: A new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm*. 15 sept 2001;58(18):1760-4.
55. Sauvaget L. Standardisation des doses (ou ' « Dose-Banding »') des médicaments injectables: application à deux principes actifs l'aciclovir et l'infliximab. *Sci Pharm*. 2016;159.
56. Guichard N, Bonnabry P, Rudaz S, Fleury-Souverain S. Long-term stability of ganciclovir in polypropylene containers at room temperature. *J Oncol Pharm Pract*. mars 2019;25(2):303-8.
57. Fargier E, Durand M, Federspiel I, Desruet M, Lemoigne A, Allenet B, et al. CP-096 Feasibility study on implementation of dose banding in a teaching hospital. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2015;22(Suppl 1):A38–A39.
58. Massot V, Dermu M, Guerriero E, Roupert-Serzec J, Perrinet M, Storme T, et al. La centralisation de la préparation du défibrotide au sein d'un hôpital pédiatrique : quel impact ? *Pharm Hosp Clin*. 1 mars 2017;52(1):e8-9.
59. Moutel E, Joret P, Storme T, Hochart C. Centralisation des préparations injectables à la PUI (CIVAS) : score et critères de choix en pédiatrie. *Pharm Hosp Clin*. 1 juin 2014;49(2):e129.
60. Cortizas BF, Framiñán LM, López LM, Herranz IM. OHP-031 Efficiency and Process Quality Indicators on the Preparation of Antifungal Intravenous Mixtures in a Pharmacy Department. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 1 mars 2013;20(Suppl 1):A146.
61. Barral M, Mounsef F, Grasset L, Brunel P. GM-011 Centralised preparation of argatroban syringes: medico-economic assessment after 18 months. *Eur J Hosp Pharm*. 1 mars 2015;22(Suppl 1):A116.
62. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Argatroban Accord 1mg/mL solution pour perfusion - Nouvelle concentration et risque d'erreur médicamenteuse - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. 2019 [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Argatroban-Accord-1mg-mL-solution-pour-perfusion-Nouvelle-concentration-et-risque-d-erreur-medicamenteuse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
63. Shank BR, Deaver M, Baker A, Myers AL, Zhang Y-P, Anderegg B, et al. Interdisciplinary implementation of tacrolimus intravenous standard concentration in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. juill 2018;24(5):365-70.
64. Rivas S, Baker A, Shank B. Tacrolimus IV Standardization. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 mars 2016;22(3, Supplement):S457.
65. National Dose Banding Table – Rituximab 10mg/mL [Internet]. NHS England; 2017. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/publication/national-dose-banding-table-rituximab/>
66. Nisar MK. Is the dose banding of infliximab cost effective? A real world study. *Rheumatology* [Internet]. 25 avr 2018 [cité 9 févr 2019];57(suppl_3). Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key075.575>
67. Patel S, Le A. Rounding rituximab dose to nearest vial size. *J Oncol Pharm Pract*. 1 sept 2013;19(3):218-21.

68. Jiyeon Joy Park, Lauren Boutillier, Joseph E. Cruz, GaEun Joung, and Jeffrey Nemeth. Effect of Standardized Infliximab Dose Rounding on an Outpatient Infusion Center. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(10):1028-33.
69. Peter C. Clinical Guidelines for immunoglobulin use. Second Edition Update. NHS Scotland; 03/12.
70. Larmené-Beld KHM, Spronk JT-, Luttjeboer J, Taxis K, Postma MJ. A Cost Minimization Analysis of Ready-to-Administer Prefilled Sterilized Syringes in a Dutch Hospital. *Clin Ther.* 1 juin 2019;41(6):1139-50.
71. Benhamou D, Piriou V, De Vaumas C, Albaladejo P, Malinovsky J-M, Doz M, et al. Ready-to-use pre-filled syringes of atropine for anaesthesia care in French hospitals – a budget impact analysis. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 1 avr 2017;36(2):115-21.
72. Hug BL, Keohane C, Seger DL, Yoon C, Bates DW. The costs of adverse drug events in community hospitals. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* mars 2012;38(3):120-6.

Annexe :

- Annexe 1 : Questionnaire aux autres hôpitaux suisses
- Annexe 2 : Analyse des méthodes des 4 études supports de l'analyse économique
- Annexe 3 : Graphiques de sélection des injectables de plus de 30CHF, du 01/08/18 au 31/07/19
- Annexe 4 : Molécules non prises en compte dans l'analyse économique
- Annexe 5 : Graphique du nombre de prescriptions faisant l'objet de gaspillage de principe actif
- Annexe 6 : Graphique de l'analyse économique des dépenses en principe actif
- Annexe 7 : Données de Cancidas®
- Annexe 8 : Données du Rituximab et de l'Infliximab
- Annexe 9 : Données du tacrolimus
- Annexe 10 : Données de l'aztréonam
- Annexe 11 : Données obtenus via le logiciel PRESCO®
- Annexe 12 : Arbre décisionnel de centralisation
- Annexe 13 : Calcul particulier des pertes de Foscavir® : Exemple

Annexe 1 : Questionnaire aux autres hôpitaux suisses :

Travail de Master : La centralisation des préparations pour des raisons économiques (hormis les chimiothérapies et anticorps oncologiques)

2. S'agissant de votre établissement : *

Hôpital	<input type="text"/>
Adresse	<input type="text"/>
Adresse e-mail	<input type="text"/>

La section suivante concerne la production de votre hôpital, en dehors du domaine oncologique :

3. Quelles préparations sont centralisées pour des raisons économiques (en dehors des chimiothérapies et anticorps oncologiques) ?

Préparation 1	<input type="text"/>
Préparation 2	<input type="text"/>
Préparation 3	<input type="text"/>
Préparation 4	<input type="text"/>
Préparation 5	<input type="text"/>

4. Quel type de production est adoptée pour ces molécules :

	Dose banding	Préparation magistrale personnalisée
Préparation 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. Pour une molécule donnée, la fabriquez-vous systématiquement quelque soit la dose ou évaluez vous l'impact économique à chaque prescription avant de fabriquer ? Quels sont vos critères de sélection ?

	Fabrication systématique	Évaluation de l'impact économique préalable
Préparation 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. Pouvez vous estimer leur quantité produite mensuellement ?

	< 10	< 20	< 30	< 50	>50
Préparation 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7. Quel est le circuit de prescription pour chaque type de préparation ?

	Logiciel	Fax	Téléphone
Préparation 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

8. Quels sont vos critères de sélection :

9. Précisez pour quel type de prise en charge ces molécules sont fabriquées :

	Ambulatoire	Hospitalier	Les deux
Préparation 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Préparation 5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Avez vous d'autres idées de préparations centralisées pour des raisons économiques en dehors de celles citées précédemment ?

Réponses des participants :

Molécule / Spécialité	Commentaire
Fentanyl 100mcg/mL 10mL	Les conditionnements coûtent moins de 30CHF, pas assez cher
Myozyme	La molécule n'est pas sortie dans les données de prescription PRESCO
Rituximab	La molécule est traitée dans l'étude
Morphine 10mg/mL 30mL	Les conditionnements coûtent moins de 30CHF, pas assez cher
Caspofungine	La molécule est traitée dans l'étude
Eculizimab	Molécule étudiée (Soliris®) mais aucun gaspillage relevé
Méthadone sirop 10mg/mL	Les conditionnements coûtent moins de 30CHF, pas assez cher
Octréotid	La molécule n'est pas sortie dans les données de prescription PRESCO
Sodium citrate 0,3M buvable	Déjà centralisée
Enoxaparine	Les conditionnements coûtent moins de 30CHF, pas assez cher
Oméprazole 2mg/mL 50mL	Les conditionnements coûtent moins de 30CHF, pas assez cher
Ocrevus®	Molécule extraite avec PRESCO, bien prescrite, peu de gaspillage dans l'année
Lidocaïne	Les conditionnements coûtent moins de 30CHF, pas assez cher
Kytril®	Les conditionnements coûtent moins de 30CHF, pas assez cher
Dexaméthasone	Les conditionnements coûtent moins de 30CHF, pas assez cher

Annexe 2 : Analyse des méthodes des 4 études supports de l'analyse économique :

Etude	Toxine botulinique : intérêt de la préparation centralisée des doses à injecter
But	Rendre le processus de prescription / fabrication de la Toxine botulinique plus sécurisé et moins coûteux
Calcul du coût en Principe actif	Trois possibilités : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Coût selon le fonctionnement actuel, le médecin utilise les flacons sur la journée et jette les restes en fin d'après-midi (ce qui est contraire aux RCP) ➤ Coût avec respect des RCP en unité de soin, le flacon sert pour le traitement d'un patient puis est jeté, avec arrondissement au flacon prêt ➤ Coût avec centralisation à la Pharmacie, les reliquats de flacons sont conservés, le calcul est effectué à l'unité consommée
Commentaire	La méthode avec respect des RCP est utilisée pour évaluer la pratique des unités de soins aux HUG, et la méthode de centralisation en Pharmacie est la même, avec calcul à l'unité prescrite consommée
Gain de la centralisation	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Economique ➤ Qualité (Atmosphère contrôlé) ➤ Temps médical en unité de soin ➤ Sécurité (protocole central) ➤ Traçabilité (Circuit informatique)
Point négatif de la centralisation	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Retard de livraison ➤ Volume mort avec répercussion financière

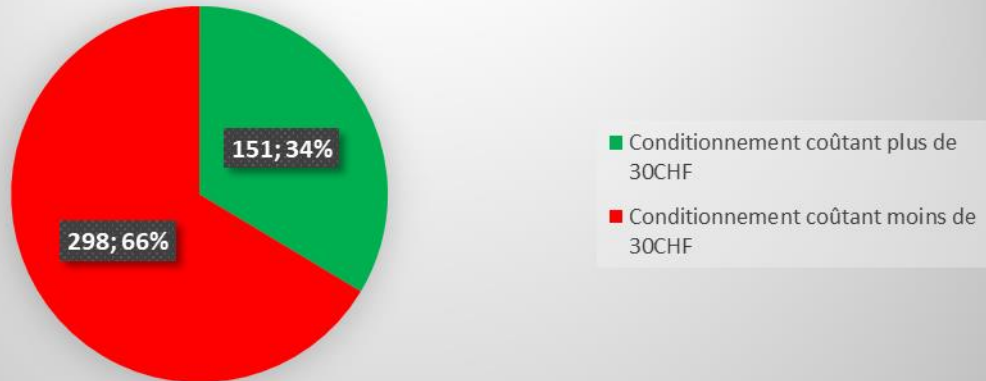
Etude	Drug waste minimisation and cost-containment in Medical Oncology: Two-year results of a feasibility study
But	Diminuer les coûts engendrés par le gaspillage de médicaments oncologiques
Calcul du coût en Principe actif	Deux évaluations observationnelles : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Coût des quantités prescrites ➤ Coût des quantités réellement consommée avec le gaspillage en unité de soins
Commentaire	La méthode est reprise, avec calcul à l'unité consommée pour évaluer le coût en principe actif de la centralisation en Pharmacie (cas idéal), et calcul au flacon réellement consommé pour le coût des unités de soins

Etude	Impact économique de la préparation centralisée des médicaments anticancéreux
But	Evaluer l'impact économique de la production centralisée des anticancéreux en Pharmacie
Calcul du coût en Principe actif	Trois possibilités : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Estimation maximale du coût en Unité de soin, avec estimation au flacon prêt nécessaire par préparation (produit sur paillasse en unité de soin). Les restes sont jetés à chaque préparation ➤ Estimation minimale du coût en Unité de soin, avec estimation au flacon prêt par journée pour l'ensemble des préparations du service (Produit sous hotte à flux laminaire en unité de soin). Les restes sont jetés en fin de journée ➤ Coût avec centralisation à la Pharmacie, calcul réalisé à la dose exacte préparée (avec en plus les pertes inhérentes au fonctionnement, les préparations non conformes ou détruites, les préparations non administrées ou détruites)
Commentaire	L'estimation maximale, avec respect des RCP et donc l'utilisation d'un flacon pour une préparation, est utilisé pour estimer la consommation en Unité de soin aux HUG. Le coût en pharmacie est estimé à la dose exacte préparée (mais sans tenir compte des pertes et non conformités, qui sont difficilement évaluables)
Gain de la centralisation	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Economique ➤ Optimisation et standardisation des pratiques ➤ Amélioration de la qualité ➤ Autofinancement de la centralisation

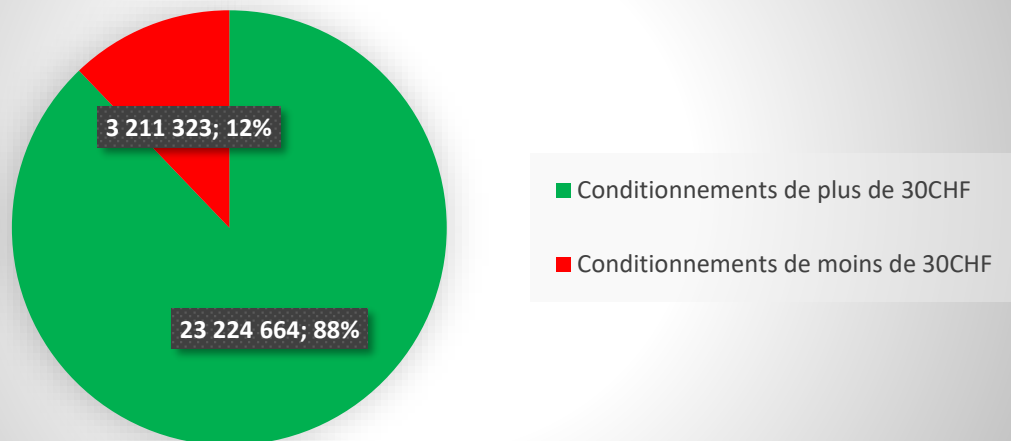
Etude	Adjusting for Drug Wastage in Economic Evaluations of New Therapies for Hematologic Malignancies: A Systematic Review
But	Revue de la littérature afin d'évaluer le gaspillage en principe actif des nouvelles thérapies
Calcul du coût en Principe actif	Calcul avec ou sans gaspillage : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Coût avec gaspillage maximal (arrondissement au flacon supérieur nécessaire à la prescription) ➤ Coût sans gaspillage (à l'unité prêt)
Commentaire	Le coût sans gaspillage approxime la centralisation sans rejet. Le coût avec gaspillage maximal correspond au calcul évaluant la consommation en unité de soin

Annexe 3 : Graphiques de sélection des injectables de plus de 30CHF, du 01/08/18 au 31/07/19

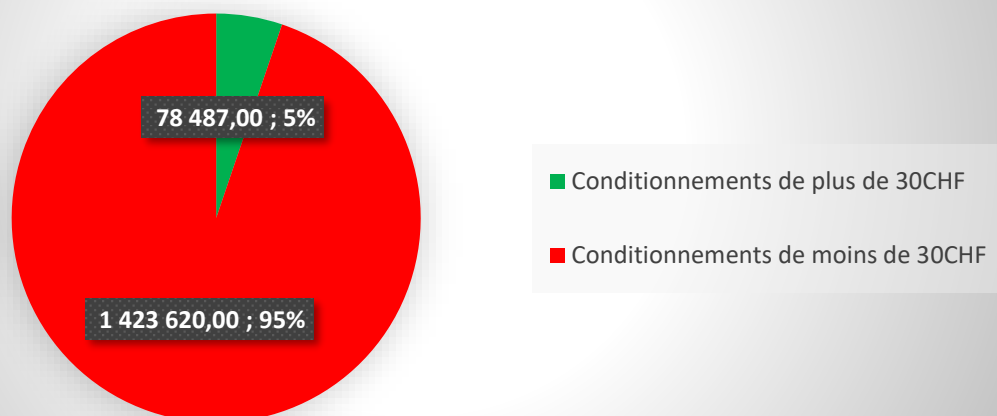
Nombre et pourcentage de conditionnements injectables



Dépenses engendrées (en CHF et %)



Nombre et pourcentage de boîtes délivrées par le stock

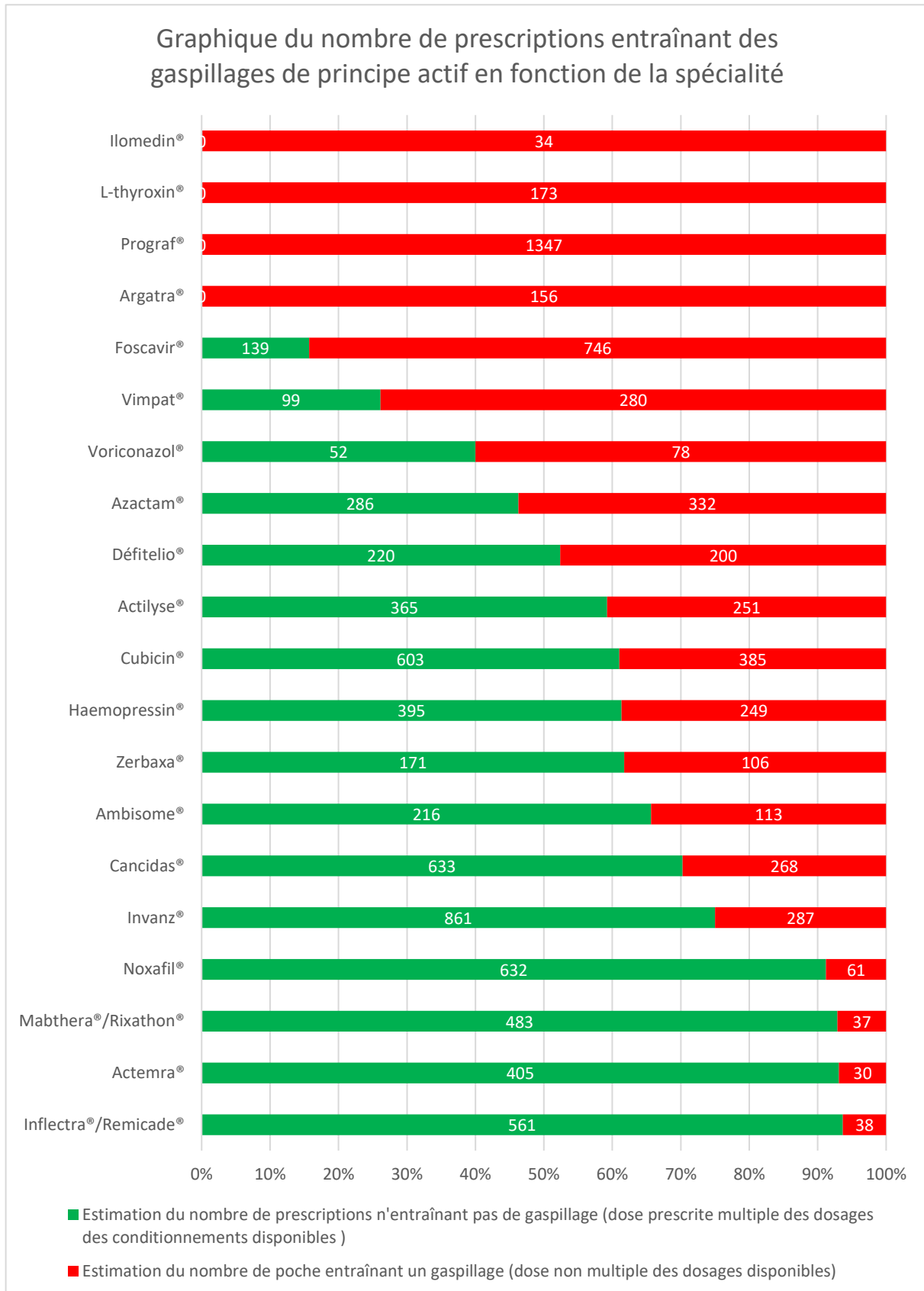


Annexe 4 : Molécules non prises en compte dans l'analyse économique :

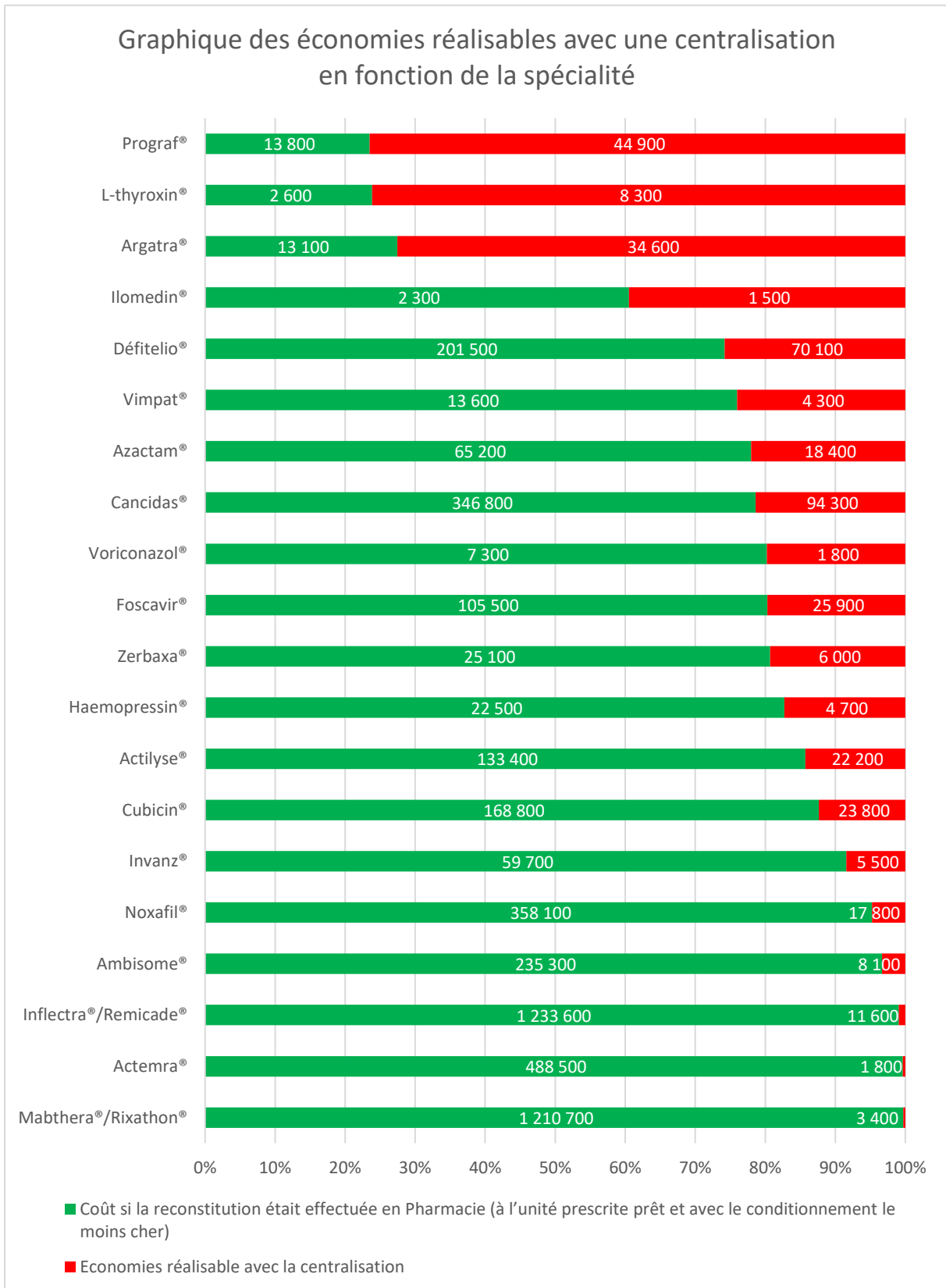
La plupart des molécules suivantes ont été retirées des candidates à la centralisation car seules quelques prescriptions dans l'année font l'objet de gaspillage. Ces prescriptions sont ponctuelles et ne permettent pas de centralisation, la stabilité n'étant pas suffisamment importante pour conserver des restes en ZAC afin de fabriquer les poches suivantes :

Spécialité	Détail de l'exclusion : Sur les données extraites avec PRESCO :
Kybernin®	7 prescriptions chacune espacée de 2 jours font l'objet de gaspillage. La stabilité de kybernin est insuffisante pour centraliser ces préparations
Haemocomplettan®	8 prescriptions font l'objet de gaspillage, ponctuellement dans l'année en prise unique de posologie variable
Octagam®	3 prescriptions ponctuelles dans l'année font l'objet de gaspillage
Kiovig®	43 prescriptions font l'objet de faible gaspillage, d'autres solutions que la centralisation sont amenées dans la discussion
Privigen®	58 prescriptions font l'objet de faible gaspillage, d'autres solutions que la centralisation sont amenées dans la discussion
Grafalon®	10 prescriptions ponctuelles dans l'année avec un faible gaspillage
Thymoglobuline®	7 prescriptions ponctuelles dans l'année avec un faible gaspillage
Cyanokit®	6 utilisations annuelles
Prothromplex®	15 prescriptions ponctuelles dans l'année avec un faible gaspillage
Beriner®	14 prescriptions ponctuelles dans l'année avec un faible gaspillage
Albumine®	Une estimation du nombre de poche administrée annuellement a été réalisée. Sur les 2998 poches estimées, plus de 97% sont multiples des conditionnements disponibles, et le coût à l'unité prescrite est le même pour tous les conditionnements
Fasturtec®	15 prescriptions ponctuelles dans l'année avec un faible gaspillage
Prolastin®	18 poches distantes chacune de 4 jours font l'objet de gaspillage pour un même patient. Cependant les RCP de Prolastin® indiquent que la préparation doit être administrée dans les 3h, rendant la centralisation pour économie de gaspillage impossible
Urokinase®	12 prescriptions avec un faible gaspillage dans l'année
Relistor®	
Simdax®	11 prescriptions ponctuelles avec gaspillage dans l'année
Entyvio®	1 prescription avec gaspillage dans l'année
Synagis®	5 patients dans l'année avec des administrations mensuelles, les prescriptions sont trop éloignées dans le temps pour une centralisation
Zavicefta®	4 administrations annuelles avec gaspillages sont relevés
Nebido®	5 prescriptions ponctuelles avec gaspillage dans l'année
Erythrocine®	Administrée à une posologie de 250mg alors que le conditionnement est de 1g. mais la solution mère est stable 2 semaines une fois reconstituée, la centralisation n'est donc pas nécessaire
Cresemba®	Un seul patient avec du gaspillage dans l'année, faisant l'objet de 14J de traitement avec administration toutes les 24h. La stabilité maximale est de 24h, ne permettant pas une centralisation
Pentacarinat®	24 administrations annuelles avec gaspillage, allant de 0 à 4 par mois, insuffisant pour une centralisation
Malacéf	Peu de gaspillage sur une cinquantaine de prescriptions ponctuelles

Annexe 5 : Graphique du nombre de prescriptions faisant l'objet de gaspillage de principe actif :

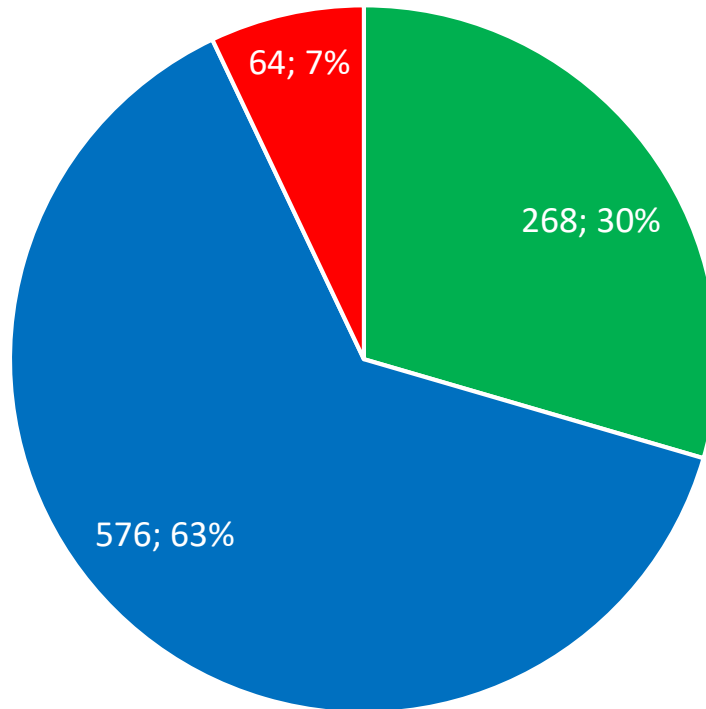


Annexe 6 : Graphique de l'analyse économique des dépenses en principe actif :



Annexe 7 : Données de Cancidas® :

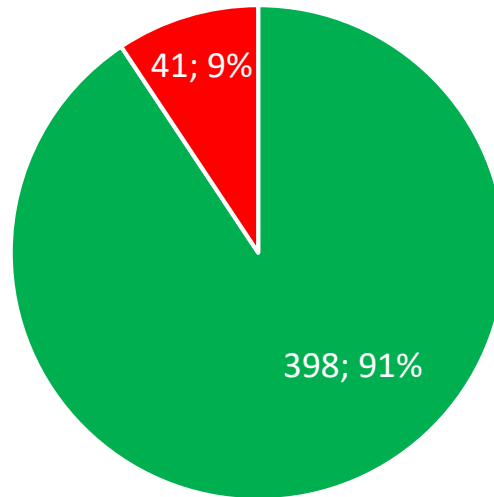
Graphique des prescriptions de Caspofungine (du 01/08/18 au 31/07/19) en fonction de la dose



- Nombre de prescription effectuée à une dose entre 10 et 40mg
- Nombre de prescription effectuée à une dose de 50mg
- Nombre de prescription effectuée à une dose de 70mg

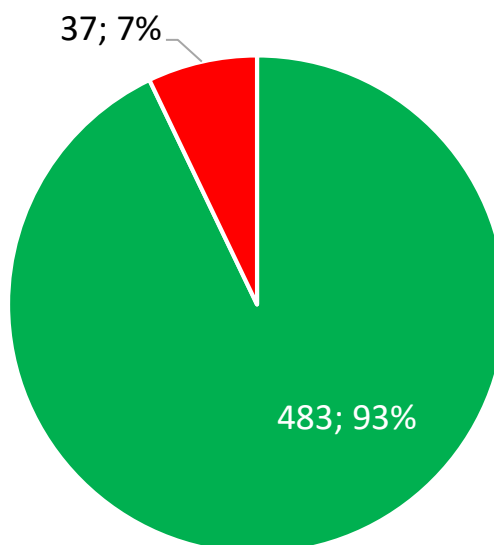
Annexe 8 : Données du Rituximab et de l'Infliximab :

Graphique des prescriptions de l'infliximab (du 01/08/18 au 31/07/19) en fonction de la dose



- Prescriptions réalisées à des multiples de 100mg
- Prescriptions non multiples de 100mg

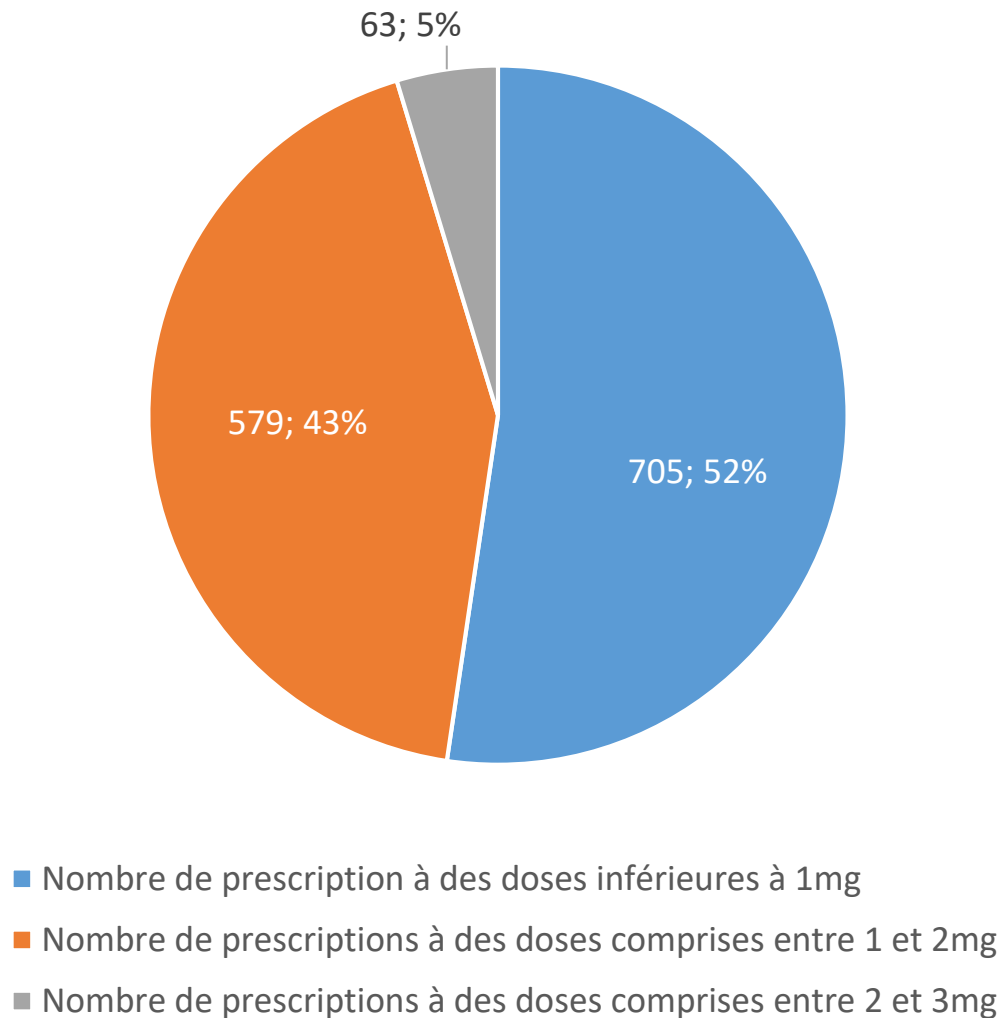
Graphique des prescriptions du rituximab (du 01/08/18 au 31/07/19) en fonction de la dose



- Prescriptions réalisées à des multiples de 100mg
- Prescriptions non multiples de 100mg

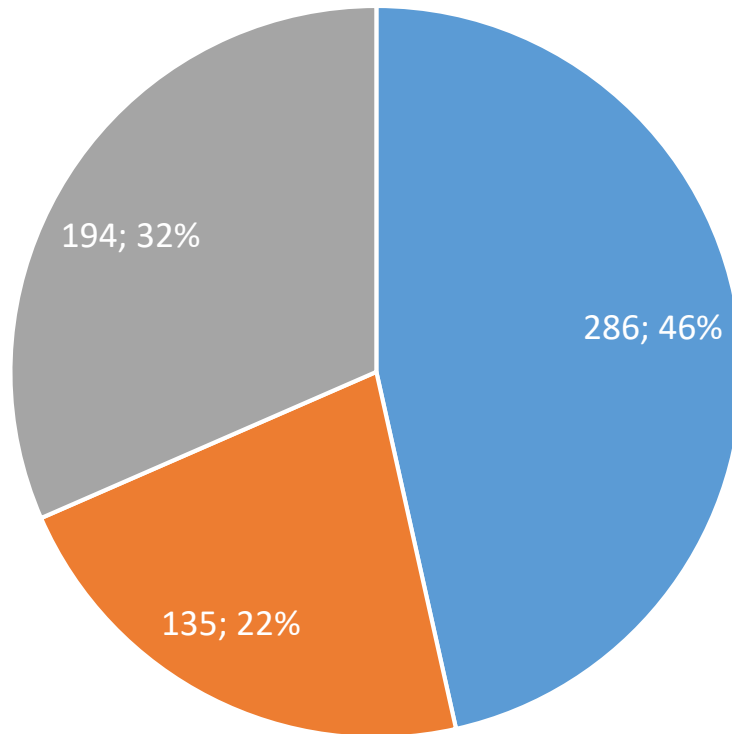
Annexe 9 : Données du tacrolimus :

Graphique des prescriptions du tacrolimus
intraveineux (du 01/08/18 au 31/07/19) en fonction
de la dose



Annexe 10 : Données de l'aztréonam :

Graphique des prescription de l'argatroban (du 01/08/18 au 31/07/19) en fonction de la dose



- Nombre de prescription à la dose de 2g
- Nombre de prescription à la dose de 1.5g
- Nombre de prescription à la dose de 1g

Annexe 11 : Données obtenus via le logiciel PRESCO® :

_id	Fréquence	Dose	Unité de dose	Nom commercial	Traitement prescrit	Voie	Débuté le	Terminé le	OM complet	ZAM	Age	Date de naissance	Patient id	EDS	Séjour	Prescriptible
80355572	1x/24h	600	mg	Ambisome	amphotéricine B liposomale	IV	01/08/2018 00:00	02/08/2018 00:00	Ambisome inject 600 mg (7.8)	ZAM-HEMATO (ZAS-7)	67	05/02/1952 00:00	97764226	ZE+07	HOSP.	7641

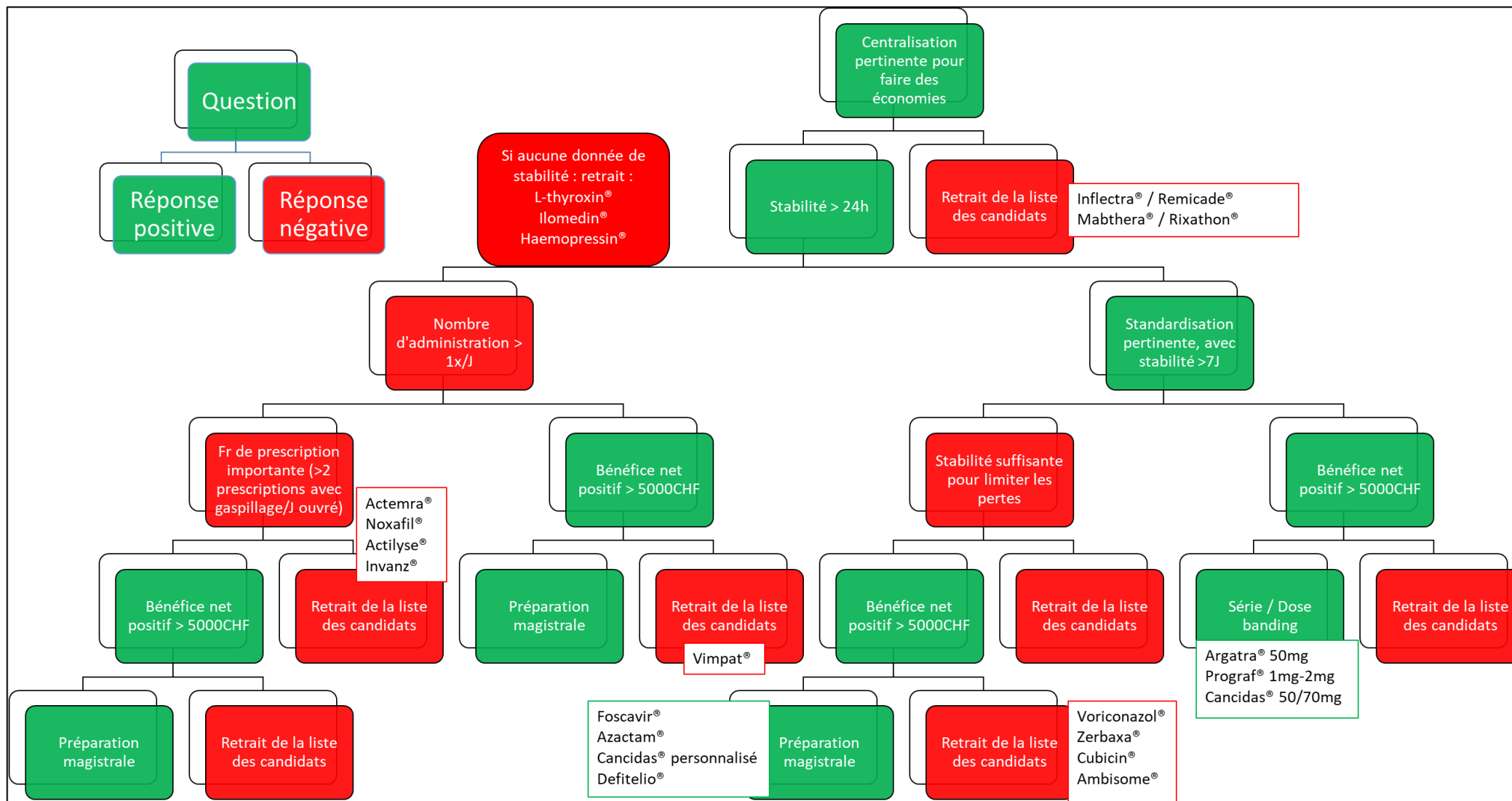
Diagramme d'annotation des données :

- Identifiant unique par prescription → _id
- Dose et unité prescrite → Dose, Unité de dose
- Voie d'administration → Voie
- Ordre médical complet → OM complet
- Unité de soins → ZAM
- Séjour Hospitalier ou Ambulatoire → Séjour
- Fréquence d'administration → Fréquence
- Nom commercial et DCI → Nom commercial, Traitement prescrit
- Début et fin de l'ordre → Débuté le, Terminé le
- Identification du patient (âge, naissance, identifiant unique) → Age, Date de naissance, Patient id

Pour cette prescription :

- Celle-ci ne produit pas de gaspillage, l'Ambisome® étant disponible sous forme de flacon de 50mg
- Elle fait l'objet de deux administration (deux jours avec une administration toutes les 12h)
- Le nombre de patient est calculé en comptabilisant le nombre d'occurrence d'id patients différents par spécialité

Annexe 12 : Décision du type de centralisation :



Annexe 13 : Calcul particulier des pertes de Foscavir® : Exemple :



Disponible sous forme de
solution pour perfusion 24mg/mL
6000mg/250mL

Patient avec une prescription de **2500mg 3x/J** : Situation en unité de soins

