INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

AOÛT 2019

AVIS

Standardisation (*banding*) et arrondissement (*rounding*) des doses d'agents antinéoplasiques

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Direction du médicament

Québec

Standardisation (*banding*) et arrondissement (*rounding*) des doses d'agents antinéoplasiques

Rédigé par
Stéphane Gilbert

Coordination scientifique
Marie-Claude Breton

Sous la direction de
Sylvie Bouchard

Le présent avis a été présenté au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament - protocoles médicaux nationaux et ordonnances de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à sa réunion du 11 juin 2019.
Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteur principal
Stéphane Gilbert, Ph. D.

Collaborateur interne
Éric Aubin, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique
Marie-Claude Breton, Ph. D.

Expertise-conseil en méthodologie
Olivier Demers-Payette, Ph. D.
Mireille Goetghebeur, Ph. D.
Geneviève Martin, Ph. D.
Monika Wagner, Ph. D.

Directrice
Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Repérage d'information scientifique et soutien documentaire
Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*
Mathieu Plamondon, M.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif
Ginette Petit

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Josée De Angelis, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019
Bibliothèque et Archives Canada, 2019
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-84570-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Standardisation (*banding*) et arrondissement (*rounding*) des doses d'agents antinéoplasiques. Rapport rédigé par Stéphane Gilbert. Québec, Qc : INESSS; 2019. 109 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Dr Karl Bélanger, hémato-oncologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Mme Marie-Ève Bélanger, infirmière de pratique avancée - oncologie, thérapies anticancéreuses et médicaments dangereux, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Université Laval

Dr Normand Gervais, chirurgien oncologue, chef du Département de chirurgie, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Rivière-du-Loup

Dre Catherine Labbé, pneumologue oncologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)

Mme Lorie Lord-Fontaine, infirmière en oncologie, chef de services des pratiques professionnelles et conseillère-cadre à la Direction adjointe aux pratiques professionnelles, CISSS des Laurentides

Mme Anne-Catherine Martineau-Beaulieu, pharmacienne en oncologie, CHU de Québec – Université Laval

Mme Christine Noël, pharmacienne en oncologie, coordonnatrice du Secteur des préparations stériles, CISSS de la Côte-Nord

Dre Line Srour, hémato-oncologue, CISSS de la Montérégie-Centre

M. Marc-Alexandre Vincent, pharmacien en oncologie, coordonnateur de la pharmacie, CISSS de Laval

Comité des chefs de département de pharmacie

Mme Johanne Asselin, CISSS de l'Outaouais

Mme Gillianne Beaudet, CISSS de Laval

Mme Chantal Breton, CISSS de Chaudière-Appalaches

M. Alain Bureau, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Mme Mélanie Caron, CISSS de la Montérégie-Ouest

Mme Geneviève Cayer, CISSS de la Montérégie-Centre

M. Dave Charlton, CISSS de la Côte-Nord

Mme Lyne Constantineau, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Nord-de l'Île-de-Montréal

M. Stéphane Gingras, CISSS des Laurentides

M. Jude Goulet, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

Mme Isabelle Jean, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean

M. Patrice Lamarre, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

M. Éric Lepage, CIUSSS de la Capitale-Nationale

M. François Paradis, CISSS du Bas-Saint-Laurent

M^me^ Julie Racicot, IUCPQ – UL

M^me^ Marie-Josée Racicot, CISSS de l'Abitibi-Témiscamingue

M^me^ Marie-Claude Racine, CHU de Québec – Université Laval

M. Visal Uon, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Comité de suivi

D^re^ Johanne Caron, présidente de comité de pharmacologie, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

D^r^ Christian Carrier, Collège des médecins du Québec (CMQ)

D^r^ Jean-Christophe Carvalho, directeur des services professionnels, CISSS du Bas-Saint-Laurent

M^me^ Chantale Desbiens, représentante de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ)

D^re^ Sylviane Forget, Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ)

M^me^ Pascale Gervais, Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)

M^me^ Isabelle Jean, chef du Département de pharmacie, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean

D^re^ Julie Lajeunesse, directrice des services professionnels, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

M. Patrice Lamarre, chef du Département de pharmacie, CIUSSS de l'Estrie

M^me^ Nathalie Marceau, Association des pharmaciens des établissements de santé (APES)

D^r^ José Luiz Miranda Guimaraes, Association des médecins hématologues et oncologues du Québec (AMHOQ)

M^me^ Louise Paquet, Direction générale de cancérologie (DGC) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

M. Billy Vinette, Association québécoise des infirmières en oncologie (AQIO)

Lecteurs externes

Pour cet avis, les lecteurs externes sont :

M^me^ Élisabeth Hébert, pharmacienne en oncologie, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

D^r^ Nicolas Marcoux, hémato-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec

D^r^ Michel Pavic, oncologue, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

Panel consultatif de patients

Pour cet avis, les patients consultés sont :

M^me^ Reine de la Durantaye

M^me^ Micheline Lambert

M^me^ July Rochefort

M^me^ Diane Thibeault

Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO)

D^r^ Félix Couture (président), hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec, CHU de Québec

D^r^ Ghislain Cournoyer (vice-président), hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérome, CISSS des Laurentides

M^me^ Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé, CISSS de Laval

D^r^ Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

D^r^ Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

D^r^ Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage, CISSS du Bas-Saint-Laurent, secteur Rivière-du-Loup

M^me^ Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

D^r^ Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

M^me^ Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame, CHUM et représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

D^r^ Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria, CUSM

D^r^ Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec, CHU de Québec

D^r^ Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal, CUSM

D^r^ Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne, CISSS de la Montérégie-Centre

D^r^ François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Comité d’excellence clinique en usage optimal du médicament – protocoles médicaux nationaux et ordonnances

Dr Pierre Ernst (président), pneumologue, Université McGill

M. Georges-Émile Bourgault, pharmacien, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dre Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

M. Benoît Cossette, chercheur, Université de Sherbrooke

Mme Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dre Lucie Deshaies, médecin de famille, Centre de santé et de services sociaux (CSSS) de la Vieille-Capitale

Dr Mathieu Forster, médecin, certification du Collège des médecins de famille du Canada

M. Jean-Simon Fortin, **c**onsultant en éthique / candidat au Ph. D. (bioéthique), Université de Montréal

Mme Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

Dre Catherine Hamel, médecin omnipraticien, Centre local de services communautaires (CLSC) Châteauguay

Mme Nancy Lavoie, infirmière praticienne spécialisée (IPS) en soins de première ligne, CIUSS du Nord-de-l’Île-de-Montréal – Clinique médicale Désy

M. Simon Lessard, pharmacien, pharmacie Gagnon et Lessard, St-Jérôme

Dr Howard Margolese, médecin spécialiste, Université McGill

M. David Buetti, membre citoyen

Mme Marie-Josée Gibeault, membre citoyen

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

Comité de gouvernance

M. Dominic Bélanger, directeur de la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM), MSSS

M. Luc Boileau, président-directeur général. de INESSS

Mme Sylvie Bouchard, directrice du médicament, INESSS

Mme Manon Lambert, directrice générale, l’OPQ

Dre Luce Opatrny, sous-ministre adjointe**,** Direction générale des services hospitaliers, de la médecine spécialisée et universitaire (DGSHMSU), MSSS

M. Paul Marceau, président-directeur général de la Régie de l’assurance maladie du Québec (RAMQ)

Mme Lucie Poitras, *dire*ctrice générale adjointe, DGSHMSU, MSSS

Dr Yves Robert, directeur général et secrétaire du CMQ

M. Marco Thibault, président-directeur général, Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)

Informateurs clés

M^{me} Élisabeth Hébert, pharmacienne en oncologie, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

M^{me} Anne-Catherine Martineau-Beaulieu, pharmacienne en oncologie, CHU de Québec – Université Laval

M. Marc-Alexandre Vincent, pharmacien en oncologie, coordonnateur de la pharmacie, CISSS de Laval

Déclaration de conflits d'intérêts

Les auteurs de cet avis déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis. La majorité des membres des différents comités ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts sauf :

D^{re} Catherine Labbé : Rémunération à titre de consultant ou d'expert pour AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Merck et Pfizer (comité aviseur, conférencière). Participation à des études cliniques pour AstraZeneca, Roche, Boehringer Ingelheim, Abbvie, Bristol-Myers-Squibb, XCovery et United Therapeutics.

D^{r} Michel Pavic : Remboursement de dépense pour congrès (Bayer, Taiyo). Rémunération à titre de consultant ou d'expert pour Celgene, Roche, Bristol-Myers-Squibb, Janssen, Novartis, Takeda et Amgen (comité aviseur). Honoraire pour réalisation d'outils éducatifs pour Celgene et Takeda

D^{r} Nicolas Marcoux : Rémunération à titre de consultant ou d'expert pour Bristol-Myers-Squibb (comité aviseur)

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ I
SUMMARY III
SIGLES ET ACRONYMES V
GLOSSAIRE VI
INTRODUCTION 1
STANDARDISATION ET ARRONDISSEMENT DES DOSES : LES PRINCIPES 2
1. MÉTHODOLOGIE 6
1.1. Question décisionnelle 6
1.2. Questions d'évaluation 6
1.3. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques et des recommandations cliniques 9
1.3.1 Processus d'appréciation de la preuve scientifique 10
1.4. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels – parties prenantes 11
1.4.1 Repérage de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels 11
1.4.2 Méthode de synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels 13
1.4.3 Confidentialité et aspects éthiques 13
1.4.4 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles 13
1.5. Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve 13
1.6. Méthode délibérative et processus de formulation des recommandations 14
1.7. Validation par les pairs 15
2. RÉSULTATS 16
2.1. Contexte général 16
2.2. Nécessité de l'intervention 17
2.3. Résultats de l'intervention : perspective clinique 18
2.3.1 Standardisation des doses 18
2.3.2 Arrondissement des doses 19
2.4. Conséquences économiques de l'intervention 20
2.4.1 Standardisation des doses 20
2.4.2 Arrondissement des doses 21
2.5. Écart maximal tolérable entre la dose d'agents antinéoplasiques calculée et la dose administrée au patient 21
2.5.1 Mesure de la surface corporelle 22
2.5.2 Source de variabilité de la dose administrée 22
2.5.3 Variabilité de la réponse aux traitements selon les patients 23
2.5.4 Acceptation d'une variation de la dose 24
2.5.5 Risque d'accumulation de variations 26
2.6. Aspects relatifs au contexte de l'intervention et faisabilité 27

2.6.1 Implantation de la standardisation des doses 27
2.6.2 Implantation de l'arrondissement des doses 28
2.6.3 Indicateurs de l'implantation 29
2.6.4 Impact environnemental de l'implantation 30
2.6.5 Adhésion aux principes à l'étude 30
DISCUSSION 33
RECOMMANDATIONS 36
CONCLUSION 38
RÉFÉRENCES 39
ANNEXE A Grille de synthèse des données scientifiques, des recommandations cliniques, de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels en fonction des questions d'évaluation 44
ANNEXE B Critères d'appréciation 58
ANNEXE C Mandats des parties prenantes consultées 62
ANNEXE D Questionnaire adressé aux chefs de département de pharmacie 64
ANNEXE E Questionnaire adressé aux membres de l'AMHOQ 76
ANNEXE F Méthodologie et résultats du questionnaire sur la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques 82
ANNEXE G Argumentaire scientifique, contextuel et expérientiel des recommandations cliniques et de mise en œuvre 93
ANNEXE H Commentaires des lecteurs externes et réponse de l'équipe projet 97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Exemple de tableau de fourchettes de dose et de la variation maximale par fourchette de dose 3

Tableau 2 Questions d'évaluation 6

Tableau 3 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique 10

Tableau 4 Sommaire des sources d'information pour chacune des questions d'évaluation 14

Tableau 5 Sources de variabilité dans la procédure de traitement 23

Tableau B-1 Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques 59

Tableau B-2 Détermination du type d'étude le plus optimal pour les dimensions d'évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de recommandations pour la pratique 60

Tableau B-3 Formulaire d'appréciation des recommandations 61

Tableau F-1 Provenance des questionnaires remplis 84

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Circuit thérapeutique standard dans les établissements québécois, pour les agents antinéoplasiques administrés par voie parentérale (J = jour) 2

Figure 2 Circuit thérapeutique pour les agents antinéoplasiques administrés par voie parentérale dont les doses ont été standardisées et dont la stabilité permet la préparation anticipée en série (J = jour; P = période de temps établie) 3

Figure 3 Circuit thérapeutique pour les agents antinéoplasiques administrés par voie parentérale dont les doses ont été standardisées et dont la stabilité permet la préparation en lots (J = jour) 4

Figure F-1 Nombre annuel moyen de préparations de traitements antinéoplasiques pour une administration parentérale, par établissement 85

Figure F-2 A) Présence d'une surcharge de travail; B) Surcharge de travail en fonction du nombre de préparations 86

Figure F-3 A) Présence de perte d'agents antinéoplasiques; B) Pertes en fonction du débit de traitement 87

Figure F-4 A) Pourcentage de réattribution des préparations retournées; B) Écart de tolérance par rapport à la dose calculée lors d'une réattribution 89

Figure F-5 A) Écart de tolérance accepté lors de la standardisation des doses; B) Réticence relative à l'application d'une hausse de la dose pour une préparation d'agents antinéoplasiques 91

RÉSUMÉ

Introduction

Des pertes non négligeables d'agents antinéoplasiques destinés à une administration parentérale sont constatées. Les sources principales de ces pertes sont les quantités restantes et inutilisables d'agent dans un flacon entamé et les préparations non administrées retournées et non attribuées à d'autres patients.

La standardisation des doses, connue sous le nom *dose banding*, est un principe qui vise à optimiser la préparation des agents antinéoplasiques par la réduction des temps de préparation, des pertes et des risques d'erreur lors de la préparation et par l'augmentation de la réattribution des préparations retournées. Lors de son application, la dose calculée d'agents antinéoplasiques, lorsqu'elle est incluse à l'intérieur d'une fourchette de valeurs, est ajustée selon une dose standard prédéterminée de manière à respecter une variation maximale (p. ex. : ± 5 %).

L'arrondissement des doses, connu sous le nom *dose rounding*, est un principe qui a pour but d'optimiser l'usage des flacons d'agents antinéoplasiques en réduisant les pertes. L'application de ce principe autorise un certain pourcentage d'écart entre la dose prescrite et la dose administrée au patient (p. ex. : ± 5 %).

La Direction générale de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux a donc confié à l'INESSS le mandat d'évaluer si les établissements de santé québécois devraient appliquer les principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques administrées par voie parentérale aux personnes adultes atteintes de cancer et, le cas échéant, de déterminer les modalités d'application et d'implantation.

Méthodes

Pour réaliser ce mandat, vingt-quatre questions d'évaluation ont été définies à l'aide d'une grille multicritère CREDIS. La méthodologie mise en œuvre pour y répondre est fondée sur la triangulation de trois types de données : 1 - les données scientifiques, obtenues à partir d'une revue systématique de la littérature scientifique et de guides de bonne pratique clinique; 2 - les savoirs expérientiels issus, notamment, de professionnels de la santé – représentants de différents ordres professionnels, associations, organisations et fédérations et de patients; et 3 - l'information contextuelle issue principalement de questionnaires remplis par des intervenants en oncologie – chefs de département de pharmacie, membres de l'association des médecins hématologues et oncologues du Québec.

Les données ont été colligées dans la grille multicritère CREDIS qui a servi à la fois de cadre d'analyse, d'outil de collecte de données et d'instrument de validation. Cette grille a été utilisée pour formuler des recommandations dans un processus délibératif intégrant la considération de l'ensemble des critères reflétant les différentes visions du monde et les aspects éthiques associés. Seules les recommandations qui ont fait l'objet d'un consensus de plus de 80 % des membres du comité consultatif ont été conservées.

Résultats

Les résultats de la revue systématique sur l'effet de l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques ont révélé un manque de données probantes pour la majorité des paramètres évalués, dont l'efficacité et l'innocuité des traitements. Plus précisément, pour la standardisation des doses, les données suggèrent que celle-ci pourrait réduire le temps de préparation des agents antinéoplasiques (niveau de preuve scientifique faible). Du côté de l'arrondissement des doses, les données suggèrent que l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques pourrait réduire la perte d'agents antinéoplasiques (niveau de preuve scientifique faible) et les coûts d'acquisition (niveau de preuve scientifique modéré).

Malgré le manque de données probantes sur le sujet, les parties prenantes consultées estiment qu'une variation de ± 5 % dans la dose administrée à un patient par rapport à la dose calculée ne devrait pas avoir d'effet sur l'efficacité ou l'innocuité d'un traitement. Cette opinion est basée sur des éléments complémentaires d'information – p. ex. : variation interindividuelle, critère d'évaluation du National Cancer Institute, tolérance actuelle dans le réseau.

À la suite de la triangulation des données colligées, lorsque le seul avantage documenté de la standardisation des doses, soit la réduction du temps de préparation, est mis en parallèle avec l'absence de données pertinentes sur la perte d'agents antinéoplasiques, avec la disparité dans le nombre de préparations et dans les types de traitement entre les établissements de santé québécois et avec le besoin d'une réorganisation potentiellement majeure de la procédure de traitement, ce seul avantage n'est pas suffisant pour permettre de recommander le principe de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques à l'ensemble des établissements de santé québécois.

Cependant, l'application du principe de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques, qui nécessiterait une réorganisation mineure de la procédure de traitement, pourrait engendrer une réduction des pertes et des coûts d'acquisition d'agents antinéoplasiques. Par conséquent, il ressort de la triangulation des données que ce principe pourrait être appliqué dans tous les établissements de santé québécois malgré leurs disparités.

Conclusion

Les recommandations de ce présent avis devraient permettre d'harmoniser la pratique relative à la préparation des agents antinéoplasiques, favoriser une réduction des pertes en agents et optimiser la procédure de traitement, et cela sans compromettre la qualité de vie des patients ni l'efficacité des traitements.

Recommandations

Les recommandations élaborées dans le cadre de ce projet sont présentées en pages 36 à 37 du présent avis.

SUMMARY

Dose banding and dose rounding of antineoplastic agents

Introduction

Sizeable losses of antineoplastic agents intended for parenteral administration have been observed. These losses are largely attributed to unusable quantities of excess agent in partially used vials and unadministered preparations that are returned and not attributed to other patients.

Dose banding is a principle that aims to optimize the preparation of antineoplastic agents by reducing preparation time, minimizing wastage and mitigating the risk of error in preparation, as well as by increasing reattribution of returned preparations. In dose banding, when the calculated dose of antineoplastic agents falls within a certain range of values, it is adjusted according to a predetermined standard dose within this range in order to respect a maximum variation (e.g., ± 5%).

Dose rounding is a principle that aims to optimize the use of vials of antineoplastic agents by reducing wastage. This principle allows for a certain percentage of variation between the prescribed dose and the dose administered to the patient (e.g., ± 5%).

INESSS was mandated by the Direction générale de cancérologie of the Ministère de la Santé et des Services sociaux to assess whether Québec's health institutions should apply the principles of dose banding and dose rounding to antineoplastic agents intended for parenteral administration to adult cancer patients and, if so, to determine the terms and procedures for application and implementation.

Methods

To fulfill this mandate, 24 assessment questions were identified using the multi criterion CREDIS grid. The methodology used to answer these questions relied on the triangulation of three types of data: 1 – scientific data, obtained through a systematic review of scientific literature and good clinical practice guides; 2 – experiential knowledge gathered primarily from health professionals: representatives from professional orders, associations, organizations and federations and from patients; and 3 – contextual information sourced mainly from questionnaires completed by oncology care providers: pharmacy department heads and members of the Association des médecins hématologues et oncologues du Québec.

The data were compiled in the CREDIS multi-criterion grid, which served as an analytical framework, data collection tool and validation tool. The grid was used to formulate recommendations through a deliberative process that considered the full spectrum of criteria reflecting a range of worldviews and the associated ethical aspects. Only those recommendations that were supported by more than 80% of consultation committee members were retained.

Results

The results of the systematic review of the effects of dose banding and dose rounding of antineoplastic agents revealed limited evidence for the majority of the outcomes evaluated, including the efficacy and safety of treatments. More specifically, the data suggest that dose banding could reduce the preparation time for antineoplastic agents (low level of scientific evidence). For dose rounding, the data suggest that the principles could reduce wastage of antineoplastic agents (low level of scientific evidence) and acquisition costs (moderate level of scientific evidence).

In spite of the limited evidence on the topic, the stakeholders consulted believe that a variation of ± 5% between the dose administered to a patient and the calculated dose should not affect the efficacy or safety of treatment. This opinion is based on complementary information, such as inter-individual variation, National Cancer Institute assessment criteria and current tolerance in the network.

It was determined from the data triangulation that there is a single documented advantage to adopting the dose banding principle: reduced preparation time. Given the lack of pertinent data on antineoplastic agent wastage, the variation in the number of preparations and treatment types between Québec health care facilities and the potentially substantial treatment procedure reorganization required to adopt this principle, this single advantage does not constitute sufficient reason to recommend the adoption of dose banding for antineoplastic agents in all Québec health care facilities.

However, the application of dose rounding principle, which would require only a minor reorganization of the treatment procedure, could result in a reduction of antineoplastic agent wastage and acquisition costs. Therefore, the data triangulation supports the possibility of applying this principle in all Québec health care facilities, regardless of their disparities.

Conclusion

The recommendations in this notice should help to standardize practices pertaining to the preparation of antineoplastic agents, promote the reduction of agent wastage and optimize the treatment procedure, without compromising patient quality of life or treatment efficacy.

Recommendations

The recommendations formulated within the scope of this mandate are presented on pages 36 and 37 of this notice.

SIGLES ET ACRONYMES

AMHOQ	Association des médecins hématologues et oncologues du Québec
APES	Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec
AQIO	Association québécoise des infirmières en oncologie
ASC	Aire sous la courbe
CCO	Cancer Care Ontario
CEPO	Comité de l'évolution de la pratique en oncologie
CEPSP	Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques
CHU	Centre hospitalier universitaire
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CMQ	Collège des médecins du Québec
CREDIS	Cadre éthique d'intégration des savoirs en santé et services sociaux
DAPM	Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament
DGC	Direction générale de cancérologie
DGPPQ	Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité
DGSHMSU	Direction générale des services hospitaliers, de la médecine spécialisée et universitaire
DLU	Date limite d'utilisation
ECAA	Étude comparative avant-après
ETP	Équivalent temps plein
FMSQ	Fédération des médecins spécialistes du Québec
GPC	Guide de pratique clinique
HOPA	Hematology/Oncology Pharmacy Association
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHS	National Health Service
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PGTM	Programme de gestion thérapeutique des médicaments
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
SC	Surface corporelle *(body surface area - BSA*)

GLOSSAIRE

Standardisation des doses

La standardisation des doses est un principe selon lequel les doses d'agents antinéoplasiques calculées de façon individuelle sont ajustées à une dose standard prédéterminée selon une fourchette de dose prédéfinie, fourchette dans laquelle un maximum de variation (p. ex. : ± 5 %) entre la dose standard prédéterminée et la dose calculée est permis.

Arrondissement des doses

Le principe de l'arrondissement des doses consiste à permettre un arrondissement à la baisse ou à la hausse de la dose d'agents antinéoplasiques avec un maximum de variation (p. ex. : ± 5 %) entre la dose prescrite et la dose préparée afin de s'ajuster au format du flacon contentant l'agent.

Marge thérapeutique

Écart entre le seuil thérapeutique d'un médicament (concentration minimale en deçà de laquelle aucune activité n'est obtenue) et son seuil toxique (concentration maximale au-delà de laquelle apparaissent des effets indésirables).

INTRODUCTION

Problématique

Les médicaments antinéoplasiques destinés à une administration parentérale sont généralement reconstitués et préparés dans les départements de pharmacies d'établissement. Ces préparations sont assujetties à des règles strictes de sécurité, associées à des normes de qualité élevées.

Cependant, lors de la préparation d'agents antinéoplasiques, il arrive que la perte d'une certaine quantité de produit ne puisse être évitée. Cette perte peut découler de la courte stabilité physico-chimique d'un agent, qui ne permet pas l'utilisation complète d'un flacon entamé dans le temps imparti. Elle peut également provenir de l'application d'une norme de stabilité microbiologique qui impose l'élimination des reliquats d'agents avant une possible contamination microbienne. De plus, la mise en place, dans la plupart des établissements de santé du Québec, d'un système de traitement de chimiothérapie en deux temps a entraîné l'augmentation du risque d'inutilisation et d'élimination de préparations d'agents antinéoplasiques en raison de changements de dernière minute – p. ex. : absence du patient, changement de condition du patient, intempéries. En somme, une quantité substantielle d'agents antinéoplasiques est éliminée chaque année sans avoir servi aux patients, ce qui entraîne une hausse du coût des traitements et génère un impact négatif sur l'environnement.

Contexte de l'amorce des travaux

En 2016, le Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques (CEPSP), mandaté par la Direction générale de cancérologie (DGC) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) recommandait que le pharmacien en oncologie s'engage dans les affaires professionnelles et la gestion en participant à l'évaluation, entre autres, de la gestion adéquate des ressources et des coûts associés aux traitements anticancéreux. Dans un contexte où les médicaments anticancéreux représentent des coûts croissants et significatifs pour le réseau de la santé, le pharmacien en oncologie doit évaluer les stocks nécessaires et s'assurer que les pertes seront minimales [CEPSP, 2016]. De plus, des normes récentes de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) sur la préparation de produits stériles dangereux en pharmacie ont resserré les règles concernant les dates limites d'utilisation d'un produit, entraînant ainsi le besoin de trouver une solution pour réduire les pertes occasionnées [OPQ, 2017].

À l'intérieur du CEPSP, le groupe de travail sur l'optimisation de l'utilisation du contenu des flacons de médicaments antinéoplasiques mentionne que le principe de la standardisation des doses (*dose banding*), pratique mise en application au Royaume-Uni [CRG - Cancer, 2019], est une des solutions potentielles qui pourraient permettre de diminuer les pertes, de même que le principe de l'arrondissement des doses (*dose rounding*). Le MSSS a donc demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de produire un avis visant à évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise en œuvre des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques dans les établissements de santé québécois. Le cas échéant, des modalités de mise en œuvre seront recommandées.

STANDARDISATION ET ARRONDISSEMENT DES DOSES : LES PRINCIPES

Circuit thérapeutique pour les agents antinéoplasiques administrés par voie parentérale dans les établissements de santé québécois

Une fois le protocole de traitement anticancéreux établi, la détermination de la dose d'agent antinéoplasique à administrer au patient dépend de plusieurs facteurs individuels. Notamment, la condition médicale du patient, ses données anthropométriques et ses analyses biochimiques sont considérées pour calculer la ou les doses nécessaires (figure 1). Une ordonnance est ensuite rédigée et transmise au département de pharmacie en vue de sa vérification et de sa préparation. Dans plusieurs établissements québécois, ces premières étapes prennent entre une (J_{-1}) et trois journées (J_{-3}) avant l'administration du traitement au patient (J_0). La préparation de la dose d'agent antinéoplasique débute habituellement dès la réception de l'ordonnance (J_{-1} à J_{-3}) si la stabilité de l'agent le permet, sinon elle est préparée le matin même (J_0) de son administration au patient.

Figure 1 Circuit thérapeutique standard dans les établissements québécois, pour les agents antinéoplasiques administrés par voie parentérale (J = jour)

La standardisation des doses

Le principe de la standardisation des doses, connu sous le nom *dose banding*, a pour but d'optimiser la préparation des agents antinéoplasiques en ce qui a trait au temps de préparation, à la perte d'agents et au risque d'erreur et de contamination croisée lors de la procédure. Ce principe a été introduit vers la fin des années 1990 et début 2000 au Royaume-Uni [Plumridge et Sewell, 2001; Baker et Jones, 1998] et par la suite dans plusieurs pays européens [HSE - Cancer Services, 2018; Hennebicq *et al.*, 2014; Faure et Noirez, 2010]. En 2016, le National Health Service (NHS) England annonçait l'implantation du principe à l'échelle nationale [Mayor, 2016].

La standardisation des doses est un principe selon lequel la dose individuelle calculée d'agents antinéoplasiques, lorsqu'elle est incluse à l'intérieur d'une fourchette de dose, est ajustée à une dose standard prédéterminée correspondante. Les fourchettes de dose et les doses standardisées sont élaborées de manière à respecter une variation maximale préétablie spécifiquement pour l'agent (p. ex. : ± 5 % de la dose calculée). Ainsi, afin d'appliquer le principe de la standardisation des doses, un tableau de fourchettes de dose est produit spécifiquement pour l'agent et il est généralement intégré à un logiciel de pharmacie (tableau 1).

Tableau 1 Exemple de tableau de fourchettes de dose et de la variation maximale par fourchette de dose

Fourchette de dose (mg)	Dose standardisée (mg)	Variation maximale
1 551-1 650	1 600	3,2 %
1 651-1 750	1 700	3,0 %
1 751-1 850	1 800	2,8 %
1 851-2 000	1 900	5,3 %
2 001-2 200	2 100	4,9 %

Par conséquent, lorsqu'un agent antinéoplasique est assujetti au principe de la standardisation des doses, une étape s'ajoute au circuit thérapeutique pour les agents antinéoplasiques administrés par voie parentérale. Cette étape consiste à faire l'ajustement de la dose calculée à une dose standardisée selon un tableau de fourchettes de dose (figure 2).

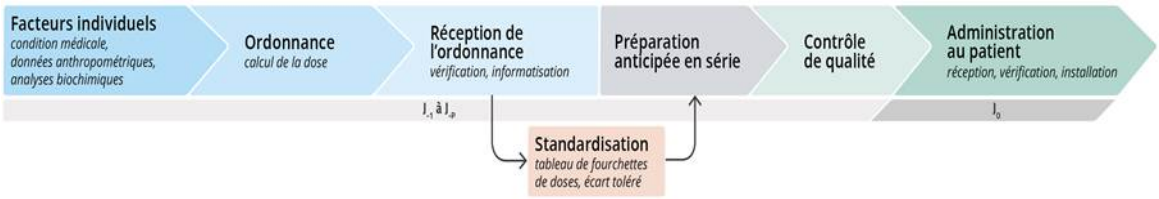


Figure 2 Circuit thérapeutique pour les agents antinéoplasiques administrés par voie parentérale dont les doses ont été standardisées et dont la stabilité permet la préparation anticipée en série (J = jour; P = période de temps établie)

Cet ajustement de la dose génère alors des doses à préparer avec des valeurs communes, ce qui facilite la tâche aux préparateurs et diminue les risques d'erreur durant la préparation. De plus, puisque les agents standardisés possèdent normalement une stabilité physico-chimique étendue, la préparation des doses d'un agent peut être faite de façon anticipée afin de couvrir une période de traitement de plusieurs jours (J_{-1} à J_{-P} où P = période de temps établie), et la préparation du même agent peut également être faite en série. Selon la littérature, ce mode de préparation anticipée en série permettrait d'optimiser l'usage des flacons d'agents antinéoplasiques, il pourrait limiter les pertes, réduire les risques de contamination croisée lors de la préparation et augmenter les taux de réattribution des préparations non administrées [Sauvaget, 2016; Pérez Huertas *et al.*, 2015; Plumridge et Sewell, 2001].

Lorsque la stabilité de l'agent antinéoplasique standardisé le permet et que le nombre de préparations par semaine est suffisamment élevé et constant, il est également possible de faire de la préparation de doses en lots. Dans un circuit thérapeutique où l'agent antinéoplasique est préparé en lots, la préparation n'est plus dépendante d'une ordonnance, mais plutôt d'une planification annuelle (figure 3). Ainsi, l'agent peut être préparé d'avance pour chacune des fourchettes de dose pertinentes en se basant uniquement sur les statistiques d'utilisation du produit. Lorsque l'ordonnance a été acheminée et vérifiée, une préparation correspondant à la dose requise est alors expédiée pour son administration au patient. Encore une fois, ce type de préparation pourrait

diminuer les risques d'erreur et de contamination croisée associés à la préparation et permettrait d'optimiser les stocks et les flacons d'agents antinéoplasiques en plus de diminuer les pertes potentielles et de faciliter la réattribution [Sauvaget, 2016; Pérez Huertas *et al.*, 2015; Plumridge et Sewell, 2001].

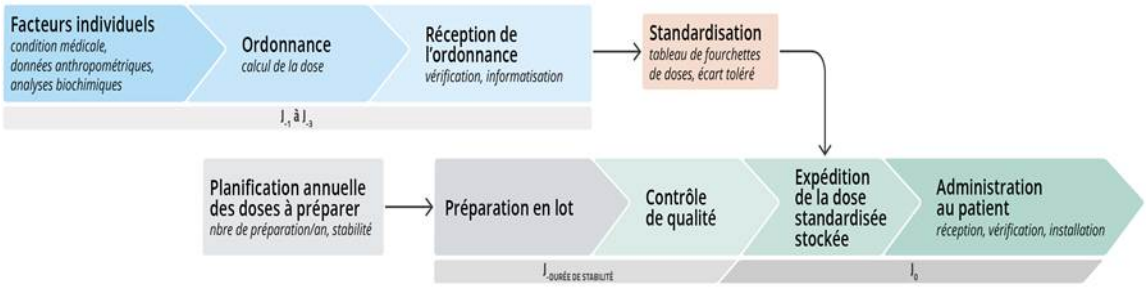


Figure 3 Circuit thérapeutique pour les agents antinéoplasiques administrés par voie parentérale dont les doses ont été standardisées et dont la stabilité permet la préparation en lots (J = jour)

La sélection d'un agent antinéoplasique pour la standardisation des doses dépend de plusieurs facteurs. Tout d'abord, un certain nombre de préparations par année ou par semaine est nécessaire, et ce nombre est fixé selon l'agent analysé et l'établissement [Pérez Huertas *et al.*, 2015; Plumridge et Sewell, 2001]. La gamme des dosages préparés pour l'agent ne doit pas être trop étendue afin de limiter le nombre de doses standardisées à produire [Reinhardt *et al.*, 2017]. De plus, la stabilité physico-chimique est un paramètre important lorsque des préparations anticipées en série ou en lots sont envisagées. Le coût de l'agent de même que le temps de préparation pour une dose de cet agent sont également des facteurs à prendre en compte.

Les fourchettes de dose sont établies de façon spécifique à chacun des agents sélectionnés en fonction de l'étendue de la gamme des doses employées au cours des dernières années, avec pour objectif d'établir le minimum de doses standardisées pour couvrir un maximum de traitements. La variation tolérée entre la dose calculée et la dose standardisée est établie selon le type de l'agent antinéoplasique, notamment en fonction de sa marge thérapeutique. La tolérance d'écart peut passer de 5 % pour un agent à marge thérapeutique étroite à un maximum de 10 % dans le cas d'une marge plus large. Il existe également des variantes du principe, comme l'usage d'une échelle de fourchettes de dose logarithmique plutôt que linéaire ou une standardisation de la surface corporelle (SC) au lieu de la dose calculée [Reinhardt *et al.*, 2017; Pérez Huertas *et al.*, 2015; Zavery et Marsh, 2011].

L'arrondissement des doses

Le principe de l'arrondissement des doses, connu sous le nom *dose rounding*, a pour but d'optimiser l'usage des agents antinéoplasiques en réduisant les pertes. Le principe consiste à permettre un certain pourcentage d'écart, à la hausse ou à la baisse, entre la dose prescrite et la dose administrée afin de s'ajuster au format du flacon contenant l'agent. Dans ses recommandations, l'Association américaine des pharmaciens en oncologie et en hématologie (HOPA) indique que, pour les agents antinéoplasiques (y

inclus les agents cytotoxiques, les anticorps monoclonaux et tout autre agent biologique pharmaceutique), un arrondissement pouvant aller jusqu'à 10 % d'écart est acceptable [Fahrenbruch *et al.*, 2018]. L'application de ce principe dans le circuit thérapeutique des agents antinéoplasiques administrés par voie parentérale serait faite aux étapes de l'ordonnance et de la vérification (figure 1).

1. MÉTHODOLOGIE

1.1. Question décisionnelle

Les établissements de santé québécois devraient-ils appliquer les principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses lors de la détermination de la dose d'agents antinéoplasiques à administrer aux personnes adultes atteintes de cancer et, le cas échéant, quelles seraient les modalités d'application et de mise en œuvre?

1.2. Questions d'évaluation

L'évaluation globale de l'intervention a été effectuée avec la grille multicritère du cadre éthique d'intégration des savoirs en santé et services sociaux (CREDIS). Cette grille a été utilisée pour évaluer si, dans les établissements de santé québécois, l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses pour déterminer les doses d'agents antinéoplasiques destinées au traitement de personnes adultes atteintes de cancer représentent des interventions justes et raisonnables. Les questions d'évaluation présentées dans le tableau 2 ont permis de répondre aux différents critères CREDIS applicables. Ces questions ont généralement été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO : la population à l'étude, l'intervention ou le mode d'intervention, les comparateurs et les résultats d'intérêt (*outcomes*).

Tableau 2 Questions d'évaluation

Contexte général
1. Quels sont les aspects politiques, historiques ou culturels clés concernant les principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques?
2. Quels sont les courants de pressions ou les barrières des parties prenantes par rapport aux principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques?

Nécessité de l'intervention
3. Quelle est la taille de la population qui sera concernée par l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques?
4. Quel a été le nombre de préparations d'agents antinéoplasiques par établissement au cours des dernières années au Québec?
5. Quels sont les agents antinéoplasiques administrés et quelle est leur fréquence d'utilisation au cours des dernières années dans les établissements du Québec?

6. Est-ce que les procédures appliquées actuellement pour la préparation des doses d'agents antinéoplasiques nécessaires à un traitement sont optimales – p. ex. gaspillage, risque d'erreur, temps de préparation?

Résultats de l'intervention
7. Quel est l'effet de l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques comparativement à l'absence de standardisation ou d'arrondissement sur les paramètres pharmacocinétiques du traitement?
8. Quel est l'effet de l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques comparativement à l'absence de standardisation ou d'arrondissement sur l'efficacité du traitement?
9. Quel est l'effet de l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques comparativement à l'absence de standardisation ou d'arrondissement sur l'innocuité du traitement?
10. Quel est l'effet de l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur la préparation des médicaments – p. ex. perte d'agents, réattribution des préparations, risques d'erreur ou de contamination croisée?

Conséquences économiques de l'intervention
11. Quel est l'effet de l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques comparativement à l'absence de standardisation ou d'arrondissement sur les coûts des traitements – p. ex. temps de préparation, coût d'acquisition?
12. Quel est l'impact de l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur les dépenses des autres composantes du système de santé – p. ex. heures de travail, équivalent temps plein?

Contexte de l'intervention et faisabilité
13. Quel serait l'impact de l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur la réorganisation du circuit de traitement anticancéreux dans les établissements de santé?
14. Quelles seraient les étapes de la mise en œuvre des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses à l'échelle provinciale – p. ex. sur tous ou quelques établissements, sur toutes ou quelques spécialités?
15. Quels sont les impacts de l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur l'environnement?
16. Quels seront les indicateurs à implanter pour évaluer la mise en œuvre, l'acceptabilité et l'efficience de l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques?
17. L'impact réel de l'implantation de l'intervention pourrait-il être mesuré maintenant ou nécessiterait-il la mise en service d'un nouveau soutien informatique?

Si l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses pour déterminer les doses d'agents antinéoplasiques destinées aux traitements de personnes adultes atteintes de cancer était recommandée dans les établissements québécois, des modalités de mise en œuvre de ces principes seraient également recommandées.
Les questions d'évaluation présentées ci-dessous ont été planifiées au début du projet afin d'établir ces modalités de mise en œuvre. Il faut cependant noter que l'analyse de ces questions a été faite selon l'établissement d'une recommandation positive relativement à l'implantation soit du principe de la standardisation des doses (18 à 22) ou du principe de l'arrondissement des doses (23 et 24).

Questions cliniques et de pratique
18. Quels sont les critères de sélection qui permettent de déterminer les agents antinéoplasiques auxquels pourrait être appliqué le principe de la standardisation des doses?
19. Quels sont les agents antinéoplasiques auxquels le principe de la standardisation des doses pourrait être appliqué?
20. Quel est le type de standardisation des doses (arrondissement de la dose ou de la surface corporelle) et quel type d'échelle (linéaire ou logarithmique) sont à privilégier?
21. Quels sont les critères pour établir les fourchettes de dose pour chacun des agents antinéoplasiques sélectionnés?
22. Quel type de préparation en avance (p. ex. en lots, en série) serait à privilégier pour les agents antinéoplasiques sélectionnés?

Questions cliniques et de pratique
23. Quels sont les agents antinéoplasiques auxquels le principe de l'arrondissement des doses pourrait être appliqué?
24. Quel serait l'écart maximal toléré entre la dose prescrite et la dose administrée au patient?

1.3. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques et des recommandations cliniques

Pour répondre aux questions d'évaluation 7 à 12, une revue systématique de la littérature a été effectuée [INESSS, 2019]. En bref, les recherches documentaires ont été faites dans les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et EBM Reviews. Une recherche manuelle de la littérature à l'aide du moteur de recherche Google a également été réalisée en consultant, notamment, les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé, ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou d'ordres professionnels ainsi que les sites regroupant des thèses et des documents provenant d'établissements de santé. La sélection des études scientifiques et des guides de pratique clinique (GPC) a été effectuée selon des critères d'exclusion et d'inclusion prédéfinis. Certains auteurs de GPC ont été contactés par courriel afin d'obtenir de l'information complémentaire sur la méthodologie employée et sur la rationalité de leur recommandation. La qualité des documents sélectionnés a été évaluée à l'aide des outils appropriés. Ces étapes ont été réalisées de façon indépendante par deux professionnels scientifiques en santé. Les données ont ensuite été extraites par un professionnel scientifique en santé, et validées par un autre. Les résultats ont été présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique. Les détails méthodologiques sont décrits dans le rapport de revue systématique intitulé *Standardisation* (banding) *et arrondissement* (rounding) *des doses d'agents antinéoplasiques – Revue systématique* [INESSS, 2019].

Pour les questions d'évaluation 1 à 6, 13 à 17, 23 et 24, une revue narrative de la littérature a été effectuée par deux professionnels scientifiques en santé. Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et EBM Reviews ont été utilisées. Une recherche manuelle de la littérature à l'aide du moteur de recherche Google a également été faite en consultant les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé, ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou d'ordres professionnels ainsi que les sites regroupant des thèses et des documents provenant d'établissements de santé. Tous les documents en français ou en anglais traitant de la standardisation ou de l'arrondissement des doses, sans limites de date, ont été retenus. De plus, les bibliographies des publications et thèses jugées pertinentes ont été scrutées.

L'information principale relative à chacune des questions d'évaluation a ensuite été intégrée dans une grille de synthèse (annexe A).

1.3.1 Processus d'appréciation de la preuve scientifique

Pour les questions 7 à 12, l'appréciation de la preuve scientifique a reposé sur le jugement de l'ensemble des données scientifiques selon les quatre critères d'appréciation suivants : les limites méthodologiques des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères d'appréciation, qui ont été établis pour juger de la qualité des données scientifiques, sont décrits à l'annexe B. Pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant).

Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats des données scientifiques (tableau 3). La qualité des données scientifiques a été appréciée par les évaluateurs qui ont effectué la revue systématique de la littérature afin de répondre aux questions d'évaluation.

Tableau 3 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique

Niveau de preuve	Définition
Élevé	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance selon lequel l'effet estimé est comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Modéré	La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré selon lequel l'effet estimé est comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.
Faible	Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance selon lequel l'effet estimé est comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Insuffisant	Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ils ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.

1.4. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels – parties prenantes

1.4.1 Repérage de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels

Les recommandations cliniques élaborées par l'INESSS sont le fruit de la triangulation des données issues de la littérature scientifique avec le savoir expérientiel d'experts ou de cliniciens québécois et de patients ainsi que d'éléments contextuels propres au Québec.

Cette information contextuelle et expérientielle a été obtenue principalement par la consultation de différentes parties prenantes : deux groupes de travail constitués spécialement pour le projet (comité consultatif et comité de suivi), patients, chefs de département de pharmacie, médecins hémato-oncologues du Québec, deux comités permanents de l'INESSS et le comité de gouvernance. La composition des comités et du panel est présentée dans les pages liminaires du présent document, et leur mandat respectif est décrit à l'annexe C.

Groupes de travail affectés spécifiquement à ce projet

Afin de l'accompagner dans ses travaux sur les principes de la standardisation et de l'arrondissement de doses d'agents antinéoplasiques, l'INESSS a formé un comité consultatif et un comité de suivi.

- Le comité consultatif, formé d'experts en oncologie, a réuni ses membres à deux reprises au cours du projet et ceux-ci ont été consultés quelques fois par courriel. Le mandat du comité consultatif a été d'assurer la crédibilité scientifique et la pertinence clinique et de pratique des travaux, et de contribuer à l'applicabilité puis à l'acceptabilité professionnelle et sociale des recommandations. Les recommandations ont été élaborées à l'occasion de ces consultations.
- Le comité de suivi est composé de représentants de différents ordres professionnels, associations, organisations et fédérations ainsi que de chefs de département de pharmacie, d'un comité de pharmacologie et d'une directrice de services professionnels. Les membres de ce comité se sont réunis à deux reprises au cours du processus afin de s'assurer que l'orientation des travaux et le déroulement du projet étaient en phase avec les besoins du milieu et pour discuter de l'implantation des recommandations.

Chefs de département de pharmacie

Un total de 18 chefs de département de pharmacie d'établissements de santé du Québec ont été consultés afin d'obtenir de l'information sur les pratiques et les besoins du milieu et de reconnaître les enjeux cliniques et organisationnels. Les chefs de département de pharmacie ont été consultés par l'entremise d'un questionnaire qui a été produit en appliquant le cadre théorique multicritère CREDIS (annexe D). Le questionnaire leur a été transmis par courriel, accompagné d'un document sur les principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses. Après la collecte et l'analyse des résultats du questionnaire, les membres du comité se sont réunis dans le cadre d'une conférence

téléphonique pour discuter des résultats, qui leur avaient été préalablement transmis, et approfondir certains aspects de la préparation des agents antinéoplasiques.

Médecins hémato-oncologues

Les membres de l'Association des médecins hématologues et oncologues du Québec (AMHOQ) ont été sollicités pour répondre à un questionnaire Internet visant à obtenir leur opinion sur les deux principes à l'étude. Un lien Internet vers le questionnaire leur a été transmis par leur association. Ces médecins disposaient de deux semaines pour répondre aux questions. Le questionnaire contenait une première page avec une explication sommaire des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses en guise d'introduction (annexe E). Un total de onze hémato-oncologues ont rempli le questionnaire.

Panel de patients

Un panel consultatif de quatre patients a été constitué et ses membres ont été consultées lors d'une réunion en présentiel au cours de laquelle une version de la grille CREDIS contenant l'information recueillie et pertinente sur les principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses leur a été présentée. Leur opinion sur les principes à l'étude leur a été demandée et elle a été consignée durant la rencontre.

Comités permanents de l'INESSS

- Le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO), structure permanente à l'INESSS constituée d'hémato-oncologues, de radio-oncologues, de chirurgiens oncologues et de pharmaciens, a été consulté à deux reprises. L'objectif des consultations était que les membres partagent leurs connaissances et leur expertise sur les principes à l'étude.
- Le Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament - protocoles médicaux nationaux et ordonnances, structure permanente à l'INESSS constituée de médecins spécialistes, de médecins de famille, de pharmaciens, d'un conseiller en éthique, d'un conseiller-cadre clinicien et de membres citoyens a été consulté à deux reprises. Le mandat de ce comité est d'assurer la rigueur scientifique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des productions de l'INESSS relativement à l'usage des médicaments.

Comité de gouvernance

Le comité de gouvernance est composé du président-directeur général de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), de la directrice générale de l'OPQ, du directeur général et secrétaire du Collège des médecins du Québec (CMQ), de la sous-ministre associée de la Direction générale des services hospitaliers, de la médecine spécialisée et universitaire (DGSHMSU) du MSSS ainsi que du président-directeur général de l'INESSS.

Les membres du comité de gouvernance ont été consultés régulièrement au cours du processus afin d'aborder les différents enjeux relatifs au projet et de favoriser la mise en œuvre efficace des recommandations et des mesures à privilégier parmi celles proposées par l'INESSS.

Informateurs clés

Des informateurs clés ont été consultés au début du projet, pour obtenir de l'information contextuelle et expérientielle afin de cadrer le projet.

1.4.2 Méthode de synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels

Les consultations et rencontres avec ces parties prenantes ont permis, notamment, de recueillir des données expérientielles et de contextualiser les données scientifiques analysées au regard de la pratique clinique québécoise. Leur contribution a été consignée de manière qualitative en utilisant des comptes rendus de réunion et des analyses de questionnaires. Ces documents contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants et les précisions sur le suivi à effectuer. L'information a ensuite été intégrée à la grille de synthèse (annexe A).

1.4.3 Confidentialité et aspects éthiques

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et les collaborateurs qui ont participé aux travaux ont pris connaissance du code d'éthique et se sont engagés à le respecter.

1.4.4 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toutes les personnes qui ont collaboré à ce dossier, à l'exception des hématologue-oncologues qui ont répondu au questionnaire Internet, ont dû déclarer au préalable leurs intérêts personnels susceptibles de les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts – commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles ont également été dévoilés. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS.

Les déclarations remplies ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS, laquelle a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer selon les situations déclarées. Aucune modalité particulière n'a dû être appliquée.

L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires de l'avis et du rapport de revue systématique, par souci de transparence.

1.5. Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve

Pour les questions d'évaluation 1 à 17, l'ensemble de l'information a été colligée dans une grille multicritère CREDIS. Cette grille a servi à la fois de cadre d'analyse, d'outil de collecte

de données, d'outil délibératif et de moyen de validation. Elle a été employée pour collecter, organiser et synthétiser les données, éliciter des constats sur la base des données, formuler des recommandations dans un processus délibératif intégrant la prise en considération de l'ensemble des critères reflétant les différentes visions du monde et les aspects éthiques associés et pour recueillir des commentaires (tableau 4). La structure de la grille facilite la compréhension du sujet à l'étude ainsi que l'émergence des constats et du raisonnement qui mène à l'argumentaire sous-jacent à la recommandation.

Tableau 4 Sommaire des sources d'information pour chacune des questions d'évaluation

Sources d'information pour chacune des questions d'évaluation							
Type de données	**Qualitatives**						**Quantitatives**
Sources des données	**Entretiens individuels (échanges de courriels)**	**Panel de patients**	**Groupes d'experts (réunions, questionnaires)**	**Revue de la littérature**	**Banques de données médico-administratives**	**Modèles économiques**	**Méta-analyses**
ÉTHIQUE *(Q 1 à Q 17)*		✓	✓				
ÉPIDÉMIOLOGIQUE *(Q 3 à Q 6)*			✓				
CLINIQUE *(Q 7 à Q 10 et Q 18 à Q 24)*	✓		✓	✓			
ÉCONOMIQUE *(Q 11 à Q 12)*			✓	✓		✓	
SYSTÉMIQUE *(Q 13 à Q 17)*	✓	✓	✓	✓			

1.6. Méthode délibérative et processus de formulation des recommandations

Les recommandations ont été élaborées avec l'aide des membres du comité consultatif. Une grille multicritère délibérative CREDIS dans laquelle étaient regroupés à l'aide de thèmes les données scientifiques, l'information contextuelle et les savoirs expérientiels a permis à l'équipe de projet de l'INESSS d'établir des constats préliminaires et de structurer l'argumentaire menant aux recommandations. Cette grille, avec ses constats, a par la suite été présentée aux membres du comité consultatif, accompagnée d'une analyse de l'ensemble de la qualité de la preuve scientifique et du rapport de revue systématique [INESSS, 2019]. Avec les membres du comité consultatif, les éléments de convergence et de divergence ont été mis en évidence pour chacun des principes à l'étude. Un processus délibératif informel portant sur l'ensemble de la preuve a permis de formuler des recommandations initiales. De façon générale, les recommandations ont été élaborées en prenant en considération les aspects suivants : la preuve scientifique (niveau de preuve); l'équilibre entre les avantages et les inconvénients des principes; les valeurs et les préférences des professionnels et des patients; l'applicabilité des différentes options d'intervention dans le contexte de la pratique au Québec; les moyens qu'il est nécessaire de déployer pour l'implantation des principes dans les différents milieux; et finalement

l'impact de leur application et les répercussions potentielles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

Les recommandations initiales ont ensuite été parachevées par les membres de l'équipe de projet et retournées par courriel aux membres du comité consultatif, pour approbation. Les recommandations retenues sont celles pour lesquelles un consensus (approbation par au moins 80 % des membres) a été obtenu. À défaut d'un consensus sur la portée ou la pertinence d'inclure une recommandation, cette dernière a été retirée ou reformulée. Des ajustements touchant la rédaction ont été apportés par les experts membres du comité consultatif, en délibéré ou par courriel, afin d'aboutir à des recommandations finales.

Les recommandations ont été présentées aux membres du CEPO, aux membres du comité de suivi, aux membres du comité de gouvernance et aux membres du Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament - protocoles médicaux nationaux et ordonnances. Un retour auprès des membres du comité consultatif peut avoir été effectué lorsque des changements à une recommandation étaient proposés par d'autres parties prenantes, afin de vérifier la pertinence de reformuler cette recommandation.

1.7. Validation par les pairs

Le rapport préliminaire a été transmis à trois réviseurs scientifiques externes afin qu'ils évaluent la rigueur et la qualité scientifique de l'avis et du rapport de revue systématique [INESSS, 2019]. Les commentaires de ces réviseurs (annexe H) ont été analysés et intégrés, le cas échéant, par l'équipe de projet.

2. RÉSULTATS

Pour chacune des questions de recherche, la grille de synthèse, présentée à l'annexe A, intègre l'information synthétisée en provenance des diverses sources consultées afin de présenter les différents enjeux, les données scientifiques, les savoirs expérientiels et l'information contextuelle concernant les principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques.

2.1. Contexte général

Les questions d'évaluation 1 et 2 avaient pour but d'amasser de l'information sur le contexte politique, historique et culturel de même que sur les tensions entre les différentes perspectives (pressions ou barrières) des parties prenantes ou d'individus faisant partie du contexte entourant l'intervention ainsi que sur la cohérence par rapport aux décisions provenant d'autres autorités. Plusieurs éléments de motivation permettant de considérer les principes de la standardisation ou de l'arrondissement des doses ont été relevés. La consultation des parties prenantes a mis en lumière, comme motivation principale, la volonté de réduire la perte d'agents antinéoplasiques associée à la préparation des traitements et au retour des préparations non administrées. Par ailleurs, une volonté de réduction de la surcharge de travail et d'harmonisation des pratiques en oncologie a été observée. Enfin, la diminution de l'empreinte environnementale liée à l'élimination des agents antinéoplasiques était également une préoccupation.

De nombreuses barrières à l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses ont été énoncées par les parties prenantes à l'occasion des différentes rencontres. Le manque de données probantes figure en tête de liste de ces barrières, de même que la disparité entre les établissements de santé au Québec et l'acceptabilité d'une variation entre la dose calculée d'un agent antinéoplasique et la dose administrée au patient.

Les principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses sont appliqués dans d'autres pays ou administrations. La standardisation des doses est recommandée à l'échelle nationale au Royaume-Uni depuis 2016 [Mayor, 2016]. Elle est recommandée en Irlande [NCCP Working Group, 2016] et est appliquée dans plusieurs hôpitaux en France, en Suisse, en Belgique, en Allemagne et en Espagne [Sauvaget, 2016; Pérez Huertas *et al.*, 2015; Hennebicq *et al.*, 2014; Loboda, 2014; Pouliquen *et al.*, 2011]. Au Canada, la Colombie-Britannique recommande la standardisation des doses pour le 5-FU (5-fluorouracile) en diffuseur depuis 2014 [BC Cancer Agency, 2014]. L'organisme Cancer Care Ontario (CCO) indique que la standardisation des doses pourrait être considérée pour certains agents dans le but d'aider à l'efficacité de la procédure de traitement, par exemple en réduisant les temps d'attente et les pertes [Beyond-Use Date Mitigation Strategy Working Group, 2018]. Le principe de l'arrondissement des doses, quant à lui, est recommandé aux États-Unis [Fahrenbruch *et al.*, 2018] et il a été observé dans certains établissements en Australie, en Italie et en Arabie saoudite [Fasola *et al.*, 2014; Ibrahim,

2013; Field *et al.*, 2010; Dooley *et al.*, 2004]. Au Canada, CCO recommande le principe de l'arrondissement des doses afin de s'ajuster au format du flacon d'agent pour tous les agents et pour tous les types de traitement [Beyond-Use Date Mitigation Strategy Working Group, 2018].

2.2. Nécessité de l'intervention

Les questions d'évaluation 3 à 6 avaient pour objectif d'obtenir de l'information au sujet de la nécessité d'une intervention relativement à la préparation d'agents antinéoplasiques et de déterminer les besoins du milieu de la santé québécois en cette matière. Un questionnaire adressé au chef de département de pharmacie de 18 établissements de santé québécois a permis de recueillir de l'information contextuelle inhérente au système de santé sur la procédure de traitement avec des agents antinéoplasiques administrés de façon parentérale ainsi que sur leur préparation.

Les résultats de l'enquête auprès des chefs de département de pharmacie sont présentés à l'annexe F. En résumé, les renseignements recueillis montrent que plus de 330 000 préparations d'agents antinéoplasiques sont faites par année dans les établissements de santé pour lesquels des données ont été recensées et que ce nombre est en croissance depuis les dernières années. Une grande disparité entre les établissements est toutefois notée, tant en ce qui concerne le nombre d'agents préparés annuellement (de 1 976 à 48 773 préparations/an) que l'organisation de la préparation et la charge de travail.

Dans la majorité des établissements, des pertes non négligeables en agents antinéoplasiques sont observées, autant pour les agents fréquemment administrés que pour les moins souvent prescrits, et autant dans les établissements avec un faible débit que dans ceux avec un fort débit de préparations. Les normes de l'OPQ sont considérées comme une des causes de l'augmentation des pertes. Le faible taux de réattribution des préparations non administrées à un patient peut également être responsable d'une partie des pertes, bien que cela soit jugé comme négligeable par la majorité des chefs de département consultés. Une surcharge de travail relativement à la préparation est constatée dans plus de 70 % des établissements. Le taux d'erreur dans la préparation est considéré unanimement comme faible par les chefs de département de pharmacie.

Lors de la consultation du panel de patients, ces personnes ont mentionné que l'efficacité du traitement et la réduction des effets indésirables constituent leurs besoins centraux. Les membres du panel indiquent faire confiance à leur médecin quant au protocole de traitement et à la dose à administrer. De même, ils font confiance au système de préparation et d'administration des agents anticancéreux. Le risque d'erreur lors de la préparation ou de l'administration peut les inquiéter légèrement, mais les nombreuses étapes de vérification dont ils ont connaissance avant l'administration de leur traitement sont jugées rassurantes par les membres du panel. Pour les patients, l'humanisation des soins – approche personnalisée et centrée sur le patient, écoute et confiance – est un aspect primordial de la procédure de traitement.

2.3. Résultats de l'intervention : perspective clinique

Les effets de l'application des deux principes à l'étude sur les paramètres pharmacocinétiques, sur l'efficacité et sur l'innocuité des traitements de même que l'impact sur les pertes d'agents, sur la réattribution des préparations non administrées ainsi que sur le risque d'erreur et de contamination croisée lors de la préparation sont les résultats qui ont été recherchés et extraits dans la revue systématique de la littérature afin de répondre aux questions d'évaluation 7 à 10. Il faut noter que le temps d'attente des patients avant l'administration de leur traitement, qui est un paramètre fréquemment étudié lors de l'application du principe de la standardisation des doses dans les études provenant d'Europe, n'est toutefois pas applicable au contexte québécois en raison de l'application d'une procédure de traitement en deux temps; il n'a donc pas été inclus dans la revue systématique. La recherche de l'information scientifique effectuée dans le cadre de la revue systématique de la littérature sur les principes de la standardisation des doses et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques a permis de retenir 6 études portant sur la standardisation des doses [Claus *et al.*, 2018; Ogungbenro *et al.*, 2018; O'Leary *et al.*, 2017; Descombes *et al.*, 2015; Chatelut *et al.*, 2012; MacLean *et al.*, 2003] et 14 études traitant de l'arrondissement des doses [Chillari *et al.*, 2018; Copur *et al.*, 2018; Lindsey *et al.*, 2018; Moore et McVey, 2018; Vandyke *et al.*, 2017; Francis *et al.*, 2015; Fasola *et al.*, 2014; Jarkowski *et al.*, 2014; Ibrahim, 2013; Patel et Le, 2012; Field *et al.*, 2010; Jenkins et Wallis, 2010; Winger *et al.*, 2010; Dooley *et al.*, 2004]. Les résultats détaillés relatifs à tous les paramètres sont présentés dans le rapport de revues systématiques intitulé : *Standardisation* (banding) *et arrondissement* (rounding) *des doses d'agents antinéoplasiques – Revue systématique* [INESSS, 2019].

2.3.1 Standardisation des doses

Parmi les six études retenues dans la revue systématique de la littérature sur le principe de la standardisation des doses [Claus *et al.*, 2018; Ogungbenro *et al.*, 2018; O'Leary *et al.*, 2017; Descombes *et al.*, 2015; Chatelut *et al.*, 2012; MacLean *et al.*, 2003], aucune n'a analysé l'effet du principe sur l'efficacité ou l'innocuité des traitements, sur la réattribution des préparations non administrées ou sur le risque d'erreur et de contamination croisée lors de la préparation. Des données ont pu être extraites concernant l'effet du principe de la standardisation des doses sur les paramètres pharmacocinétiques et sur les pertes d'agents antinéoplasiques.

2.3.1.1 Paramètres pharmacocinétiques

Les données scientifiques sur les paramètres pharmacocinétiques sont limitées. Les résultats reposent sur une étude de simulation à partir de données cliniques et sur une étude de modélisation. Les deux études ont calculé et comparé l'aire sous la courbe (ASC) d'agents antinéoplasiques à partir d'une dose calculée selon la surface corporelle et d'une dose standardisée. [Ogungbenro *et al.*, 2018; Chatelut *et al.*, 2012]. Aucune différence statistiquement significative dans les ASC comparées n'a été constatée pour sept agents : cisplatine, docétaxel, doxorubicine, topotécan, irinotécan, nivolumab et pembrolizumab. Cependant, une différence significative a été observée pour le paclitaxel. Toutefois, bien

que cette différence soit statistiquement significative, elle est faible et comparable aux différences obtenues avec les autres agents antinéoplasiques étudiés [Chatelut *et al.*, 2012]. Le niveau de preuve des données scientifiques pour ce résultat a été jugé insuffisant [INESSS, 2019].

2.3.1.2 Perte d'agents antinéoplasiques

Les données scientifiques concernant l'effet de la standardisation des doses sur la perte d'agents antinéoplasiques sont limitées et elles sont tirées de l'observation de trois agents. Deux recherches, une étude comparative avant-après (ECAA) provenant d'un essai pilote et une étude de modélisation, rapportent une réduction de la perte en agents antinéoplasiques de 4 à 10 % lors de l'application de la standardisation des doses pour les diffuseurs de 5-FU, pour le pembrolizumab et le nivolumab [Ogungbenro *et al.*, 2018; O'Leary *et al.*, 2017]. Le niveau de preuve des données scientifiques pour ce résultat a été jugé insuffisant [INESSS, 2019].

2.3.2 Arrondissement des doses

Parmi les 14 études retenues dans la revue systématique de la littérature concernant le principe de l'arrondissement des doses, aucune n'a analysé l'effet du principe sur les paramètres pharmacocinétiques ou sur l'efficacité des traitements, sur la réattribution des préparations non administrées ainsi que sur le risque d'erreur et de contamination croisée lors de la préparation. Des données ont pu être extraites concernant l'effet du principe de l'arrondissement des doses sur l'innocuité du traitement et la perte d'agents antinéoplasiques.

2.3.2.1 Innocuité

Les données scientifiques concernant l'effet de l'arrondissement des doses sur l'innocuité des traitements sont limitées. Deux évaluations d'impact rapportent de manière rétrospective que l'arrondissement des doses à la hausse n'entraîne pas plus d'effets indésirables que l'arrondissement à la baisse ou sans arrondissement [Moore et McVey, 2018; Jenkins et Wallis, 2010]. Le niveau de preuve des données scientifiques pour ce résultat a été jugé insuffisant [INESSS, 2019].

2.3.2.2 Perte d'agents antinéoplasiques

Quatre études, dont trois évaluations d'impact rétrospectives et une série de cas, rapportent une réduction des pertes (en mg) en agents antinéoplasiques à la suite de l'application de l'arrondissement des doses [Chillari *et al.*, 2018; Francis *et al.*, 2015; Jarkowski *et al.*, 2014; Patel et Le, 2012]. Trois des quatre études se concentrent sur les pertes en anticorps monoclonaux. Deux des quatre études indiquent le total des pertes avant l'application de l'arrondissement des doses, ce qui permet de calculer un taux de réduction. Ce dernier varie entre 7 et 97 % du total des pertes, avec une moyenne de 34 % de réduction pour une tolérance de variation de ± 5 % et de 49 % pour une tolérance de ± 10 %. Le niveau de preuve des données scientifiques pour ce résultat a été jugé faible [INESSS, 2019].

2.4. Conséquences économiques de l'intervention

Les effets de l'application des deux principes à l'étude sur le temps de préparation, sur l'équivalent temps plein et sur les coûts d'acquisition sont les résultats qui ont été recherchés et extraits dans la revue systématique de la littérature afin de permettre de répondre aux questions d'évaluation 11 et 12. La recherche de l'information scientifique effectuée dans le cadre de la revue systématique de la littérature sur les principes de la standardisation des doses et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques a permis de retenir 6 études pour la standardisation des doses [Claus *et al.*, 2018; Ogungbenro *et al.*, 2018; O'Leary *et al.*, 2017; Descombes *et al.*, 2015; Chatelut *et al.*, 2012; MacLean *et al.*, 2003] et 14 études pour l'arrondissement des doses [Chillari *et al.*, 2018; Copur *et al.*, 2018; Lindsey *et al.*, 2018; Moore et McVey, 2018; Vandyke *et al.*, 2017; Francis *et al.*, 2015; Fasola *et al.*, 2014; Jarkowski *et al.*, 2014; Ibrahim, 2013; Patel et Le, 2012; Field *et al.*, 2010; Jenkins et Wallis, 2010; Winger *et al.*, 2010; Dooley *et al.*, 2004].

Les résultats détaillés sur tous les paramètres sont présentés dans le rapport de revues systématiques intitulé : *Standardisation* (banding) *et arrondissement* (rounding) *des doses d'agents antinéoplasiques – Revue systématique* [INESSS, 2019].

2.4.1. Standardisation des doses

Parmi les six études retenues dans la revue systématique de la littérature concernant le principe de la standardisation des doses, des données ont pu être extraites concernant l'effet du principe sur les temps de préparation, l'équivalent temps plein et les coûts d'acquisition.

2.4.1.1. Temps de préparation et équivalent temps plein

Un nombre limité d'études (deux évaluations d'impact) rapportent une réduction du temps de préparation des doses de cinq agents antinéoplasiques à la suite de l'application de la standardisation des doses [Claus *et al.*, 2018; Descombes *et al.*, 2015]. Une réduction de 35 % est obtenue selon la première étude [Claus *et al.*, 2018] et des réductions de 31 et 45 % sont constatées dans la seconde [Descombes *et al.*, 2015]. Le niveau de preuve des données scientifiques pour ce résultat a été jugé faible [INESSS, 2019].

Une autre étude a évalué l'effet de la standardisation des doses sur la diminution du temps de retard pour livrer les préparations des trois agents les plus souvent utilisés dans leur département [MacLean *et al.*, 2003]. Une réduction de 43,5 % du nombre de préparations en retard a été observée après l'implantation de la standardisation des doses. Le niveau de preuve des données scientifiques pour ce résultat a été jugé insuffisant.

Dans une étude d'évaluation d'impact, une diminution théorique de l'équivalent temps plein (ETP) pouvant aller jusqu'à 9 % a été constatée pour une unité de préparation à la suite de l'application de la standardisation des doses pour cinq agents antinéoplasiques [Claus *et al.*, 2018]. Le niveau de preuve des données scientifiques pour ce résultat a été jugé insuffisant [INESSS, 2019].

2.4.1.2. Coûts d'acquisition des agents antinéoplasiques

Les données scientifiques sur les coûts d'acquisition sont limitées. Une étude de modélisation rapporte une réduction du coût d'acquisition pour le pembrolizumab de 7,8 % du coût total et pour le nivolumab de 15 % lors d'une application théorique de la standardisation des doses [Ogungbenro *et al.*, 2018]. Le niveau de preuve des données scientifiques pour ce résultat a été jugé insuffisant [INESSS, 2019].

2.4.2. Arrondissement des doses

Parmi les 14 études retenues dans la revue systématique de la littérature concernant le principe de l'arrondissement des doses, aucune ne contenait de données sur les temps de préparation ou sur l'équivalent temps plein. Cependant, des données ont pu être extraites relativement à l'effet du principe sur les coûts d'acquisition des agents antinéoplasiques.

2.4.2.1. Coûts d'acquisition des agents antinéoplasiques

Treize études, dont douze évaluations d'impact rétrospectives et une série de cas, rapportent que l'arrondissement des doses à la baisse de 5 ou 10 % selon le format du flacon amène une réduction des coûts annuels d'acquisition. [Chillari *et al.*, 2018; Copur *et al.*, 2018; Lindsey *et al.*, 2018; Moore et McVey, 2018; Vandyke *et al.*, 2017; Francis *et al.*, 2015; Fasola *et al.*, 2014; Jarkowski *et al.*, 2014; Ibrahim, 2013; Patel et Le, 2012; Field *et al.*, 2010; Winger *et al.*, 2010; Dooley *et al.*, 2004]. Huit de ces études font une analyse de la réduction des coûts à la suite d'un arrondissement des doses théorique alors que les cinq autres études ont appliqué l'arrondissement et ont analysé les coûts d'acquisition. Onze des treize études rapportent un coût total initial, ce qui permet de calculer un taux de réduction du coût d'acquisition. Ce dernier varie entre 3 et 20 % des coûts totaux avec une moyenne de 7,0 % de réduction pour une tolérance d'arrondissement à la baisse de 5 % et de 9,1 % pour une tolérance de 10 %. À noter que les anticorps monoclonaux représentent généralement les agents antinéoplasiques pour lesquels la réduction des coûts est la plus grande. Le niveau de preuve des données scientifiques pour ce résultat a été jugé modéré [INESSS, 2019].

2.5. Écart maximal tolérable entre la dose d'agents antinéoplasiques calculée et la dose administrée au patient

La tolérance d'un écart entre la dose calculée pour le traitement avec un agent antinéoplasique et la dose réellement administrée au patient est la pierre angulaire sur laquelle reposent les deux principes à l'étude. Par conséquent, pour répondre à la question d'évaluation 24 sur l'écart maximal tolérable, une revue narrative de la littérature a été effectuée ainsi qu'une recherche d'information contextuelle et de savoirs expérientiels.

En général, des écarts de ± 5 %, pouvant aller jusqu'à ± 10 %, sont tolérés lors de l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses [Fahrenbruch *et al.*, 2018; Plumridge et Sewell, 2001]. Toutefois, l'absence de données scientifiques solides sur l'effet de l'application de ces principes concernant l'efficacité et

l'innocuité des traitements avec des agents antinéoplasiques rend ardue l'acceptabilité de telles variations de doses par les parties prenantes consultées.

Plusieurs sources de variabilité, intrinsèques à la procédure de traitement actuellement appliquée dans les établissements de santé québécois, sont présentes et affectent la dose d'agent antinéoplasique administrée au patient.

2.5.1 Mesure de la surface corporelle

La dose d'agents antinéoplasiques à administrer au patient est généralement calculée à l'aide de la surface corporelle de ce dernier, qui dépend de son poids et de sa taille. Plusieurs formules mathématiques peuvent être employées pour calculer la SC, et la méthode la plus commune et la plus couramment employée dans les établissements de santé québécois est celle de Du Bois et Du Bois [Mathijssen *et al.*, 2007; Du Bois et Du Bois, 1916]. Cependant, lorsque les différentes formules de calcul de la SC sont comparées entre elles, des différences entre les SC calculées sont obtenues et ces dernières peuvent excéder 5 % [Loboda, 2014]. Le NHS indique, dans sa correspondance courriel avec l'INESSS, de considérer la mesure de la SC comme une mesure imprécise. Par conséquent, la méthode employée pour estimer la SC du patient peut, par elle-même, introduire des variations dans la dose de traitement calculée.

Il a été indiqué par certaines parties prenantes que des variations peuvent être introduites au moment de la prise des mesures anthropomorphiques des patients – p. ex. prise du poids avec des bottes d'hiver. De plus, il a été mentionné que, dans la pratique, il n'y aurait généralement pas de nouveau calcul de la SC et de la dose de traitement pour un patient en cours de traitement si la variation de son poids n'excède pas 10 %.

2.5.2 Source de variabilité de la dose administrée

À chaque étape de la procédure de traitement, autant dans les établissements québécois que partout ailleurs, il est possible qu'apparaissent des changements entre la dose d'agents antinéoplasiques calculée et la dose qui sera administrée au patient.

Tout d'abord, lors de la prise des mesures anthropomorphiques, la précision des instruments de mesure introduit des variations [Zavery *et al.*, 2011]. Le port de vêtements lourds, de souliers ou de bottes d'hiver de même que le moment de la journée où les mesures sont prises sont des facteurs qui peuvent influer sur la précision des mesures et affecter le calcul de la surface corporelle. En ce qui a trait à l'élimination des médicaments, le niveau de la fonction rénale ou hépatique d'un patient peut également introduire des variations d'ASC pour un agent.

Selon les données obtenues pour 17 établissements de santé québécois (annexe F), dans plus de la moitié des établissements (53 %), lors de la préparation des agents antinéoplasiques, des variations sont introduites en raison d'un léger arrondissement de la dose qui a été calculée pour s'assurer que le volume de prélèvement de l'agent sera compatible avec le niveau de précision des instruments du préparateur.

Lors de l'administration des préparations d'agents antinéoplasiques aux patients, une certaine quantité de produit peut demeurer dans la tubulure et ne pas être injectée. Ce volume perdu peut aller jusqu'à 15 ml, et donc représenter, pour une préparation de 100 ml, une perte de 15 % en agent antinéoplasique [MSSS, 2018a]. Toutefois, afin de limiter ces pertes, la méthode de soins infirmiers sur l'administration d'agents antinéoplasiques par voie intraveineuse, publiée par le MSSS en août 2018, indique que lors de l'administration d'une préparation il faut viser une administration complète de l'agent antinéoplasique en évitant toute perte résiduelle [MSSS, 2018b]. Il est cependant indiqué par le comité consultatif qu'actuellement ce problème n'est pas encore réglé dans tous les établissements de santé québécois.

Comme mentionné à la section 2.5.1, la dose de traitement n'est généralement pas modifiée pour un patient dont le poids n'a pas varié de plus de 10 % durant le traitement. Cette tolérance introduit donc également une variation par rapport à la dose calculée.

Tableau 5 Sources de variabilité dans la procédure de traitement

Sources de variabilité dans la procédure de traitement	
Étape de la procédure de traitement	Source de variabilité
Détermination de la dose	Limite instrumentale, pesée avec vêtements lourds ou souliers/bottes, moment de la journée, fonction rénale ou hépatique
Préparation de la dose	Ajustement du volume de prélèvement au niveau de précision des instruments
Administration de la préparation	Quantité résiduelle de préparation dans la tubulure à la fin de l'administration
Durant le traitement	Tolérance d'une variation de 10 % dans le poids avant de recalculer la dose

2.5.3 Variabilité de la réponse aux traitements selon les patients

Un des éléments régulièrement trouvés dans la littérature concernant l'argumentaire en faveur de la tolérance de variation pouvant aller jusqu'à 10 % entre la dose calculée et la dose administrée est la variabilité de la réponse selon les patients lors des études cliniques [White-Koning *et al.*, 2018; Sauvaget, 2016; Mathijssen *et al.*, 2007]. Dans leurs articles sur la pharmacocinétique d'agents antinéoplasiques, Chatelut et ses collaborateurs et Kaestner et Sewell montrent que les variations dans l'ASC entre des patients qui subissent un traitement similaire peuvent excéder 20 % [Chatelut *et al.*, 2012; Kaestner et Sewell, 2007]. Selon Mathijssen et ses collaborateurs, une variabilité interindividuelle, exprimée sous forme de coefficient de variation, de 25 % à 70 % est très courante pour les agents cytotoxiques malgré l'emploi de la SC pour calculer la dose [Mathijssen *et al.*, 2007]. De plus, pour plusieurs agents cytotoxiques, aucune corrélation n'a été repérée entre leur élimination chez les patients et leur surface corporelle [Sauvaget, 2016; Felici *et al.*, 2002]. Plusieurs facteurs autres que la SC peuvent également intervenir et faire varier les paramètres pharmacocinétiques des agents antinéoplasiques : le stade de la maladie, la

présence de comorbidités, la prise concomitante de médicaments, l'âge, le sexe, la fonction rénale ou hépatique et des facteurs génétiques – niveau variable d'expression et d'activité d'enzymes ou de transporteurs engagés dans le métabolisme du médicament [Sauvaget, 2016; Loboda, 2014; Mathijssen *et al.*, 2007].

Les directives de vérification des essais cliniques du National Cancer Institute (NCI) [Fahrenbruch *et al.*, 2018] font également partie de l'argumentaire en faveur d'une tolérance de variation de la dose administrée d'agents antinéoplasique. Ces directives indiquent qu'une déficience majeure est présente, concernant les doses de traitement d'un essai clinique, seulement lorsqu'une déviation ou une erreur de calcul de ±10 % est observée [NCI, 2017].

Les membres du comité consultatif ont mentionné qu'ils étaient conscients de l'existence d'une variation de la réponse entre les individus lors des essais cliniques et qu'une variation de ± 5 % dans la dose d'un agent antinéoplasique ne serait probablement pas perçue lors d'une étude clinique. Par conséquent, une telle variation ne risquerait pas de compromettre l'efficacité et l'innocuité d'un agent antinéoplasique.

2.5.4 Acceptation d'une variation de la dose

Selon la littérature scientifique, un écart de ± 5 % entre la dose calculée et la dose administrée est généralement bien accepté, autant dans les milieux qui appliquent la standardisation que dans ceux qui effectuent l'arrondissement des doses [O'Leary *et al.*, 2017; Patel et Le, 2012; Kaestner et Sewell, 2009; Plumridge et Sewell, 2001; Baker et Jones, 1998]. La tolérance d'une variation de ± 10 % est également évoquée, mais le plus souvent par rapport au type ou aux propriétés de l'agent antinéoplasique (p. ex. : immunothérapie, marge thérapeutique) ou selon le but du traitement (p. ex. : palliatif) [Ibrahim, 2013; Patel et Le, 2012; Field *et al.*, 2010].

Lorsque ces principes sont recommandés par d'autres autorités, une tolérance allant de 5 à 10 % de variation est constatée. Sur le plan de la standardisation des doses, au Royaume-Uni, une variation de 6 % est tolérée dans les recommandations pour tous les agents antinéoplasiques; toutefois, cette tolérance grimpe à ± 10 % pour les anticorps monoclonaux [NHS England - CRG, 2016; Williamson et Polwart, 2015]. En Irlande, la tolérance se limite à une variation de ± 5 % pour tous les agents [NCCP Working Group, 2016] alors qu'en France et en Écosse, de manière générale, une tolérance de 5 % est recommandée pour les agents cytotoxiques et de 10 % pour les anticorps monoclonaux [Sauvaget, 2016; Scottish Oncology Pharmacy Practice Group (SOPPG), 2015; Pouliquen *et al.*, 2011]. Au Canada, la Colombie-Britannique recommande la standardisation des doses pour le 5-FU en diffuseur, et cela avec une tolérance de ± 5 % de variation [BC Cancer Agency, 2014].

En ce qui concerne l'arrondissement des doses, aux États-Unis, l'HOPA le recommande afin de s'ajuster avec le format du flacon d'agent, avec une tolérance de variation de ± 10 % pour tous les agents antinéoplasiques, autant pour les traitements curatifs que palliatifs [Fahrenbruch *et al.*, 2018]. Toutefois, elle recommande que des règles, et au besoin des exceptions, soient établies spécifiquement dans chacun des établissements de

santé. En Ontario, Cancer Care Ontario indique, à l'image de HOPA, que le principe de l'arrondissement des doses pour s'ajuster au format du flacon d'agent, avec une tolérance de variation de ± 10 %, peut être considéré pour tous les agents et pour tous types de traitement [Beyond-Use Date Mitigation Strategy Working Group, 2018]. Toutefois, la décision éclairée du clinicien doit être guidée par les paramètres propres au patient et à la maladie, ainsi que par les buts du traitement et les risques de toxicité.

Des chefs de département de pharmacie et des hémato-oncologues ont été consultés concernant le pourcentage de variation qu'ils considéreraient comme tolérable, autant lors de l'application de la standardisation des doses que pour l'arrondissement. Ainsi, 17 chefs de département de pharmacie et 11 hémato-oncologues ont répondu à un questionnaire. Un total de 52,9 % des chefs de département qui ont répondu au questionnaire toléreraient une variation de 0 à 5 % lors de l'application du principe de la standardisation des doses alors que 29,4 % des chefs indiquent pouvoir tolérer un écart allant jusqu'à 10 %, mais en considérant la marge thérapeutique de l'agent. Donc, plus de 80 % des chefs de département consultés toléreraient au moins une variation de ± 5 % lors de l'application de la standardisation des doses. En ce qui concerne l'arrondissement des doses, 52,9 % des chefs consultés appliquent déjà l'arrondissement dans leur département, et parmi ceux-ci 88,9 % indiquent tolérer une variation de dose de ± 5 % afin d'éviter l'ouverture d'un nouveau flacon de produit (annexe F). Lorsque les hémato-oncologues ont été questionnés par le biais de leur association, 90,9 % ont indiqué qu'ils toléreraient une variation de ± 5 % lors de l'application du principe de la standardisation des doses, et 18,2 % d'entre eux ont mentionné pouvoir tolérer un écart allant jusqu'à 10 %. En ce qui a trait à l'arrondissement des doses, 90,9 % des hémato-oncologues consultés toléreraient une variation de ± 5 %, dont 27,3 % ont indiqué pouvoir tolérer un écart allant jusqu'à 10 %.

L'ajustement des doses à la baisse, qui pourrait survenir lors de l'application des principes à l'étude, n'est pas un sujet de préoccupation pour la majorité des spécialistes consultés. Toutefois, la possibilité d'un ajustement de la dose à la hausse suscite quelques inquiétudes. Plus de 55 % des chefs de département de pharmacie consultés sont réticents par rapport à l'administration d'une dose plus élevée de certains agents, alors que les autres chefs indiquent ne pas avoir de réticence concernant l'administration d'une dose plus élevée tant que la dose demeure dans l'écart de tolérance préétabli. Parmi les 11 hémato-oncologues consultés, 54,5 % sont plutôt en accord et 18,2 % sont totalement en accord avec une possibilité d'augmentation de la dose pouvant résulter de la standardisation des doses à condition de demeurer dans l'écart de tolérance préétabli. Toutefois, l'objectif du traitement (curatif vs palliatif) pourrait influer sur l'acceptabilité d'une variation de la dose.

Selon le panel de patients consulté, le manque de données scientifiques quant aux conséquences d'une tolérance de variation dans les doses d'agents antinéoplasiques sur l'efficacité ou l'innocuité du traitement soulève une préoccupation. Les membres du panel ont rappelé que leur intérêt réside dans la possibilité de recevoir un traitement efficace accompagné du moins d'effets indésirables possible. Même s'ils apparaissent minimes, les effets d'une variation de ± 5 % dans la dose demeurent inconnus. Les membres du panel ont donc insisté sur une application prudente des principes de la standardisation ou de

l'arrondissement des doses, c'est-à-dire en fonction des patients, de la toxicité des agents anticancéreux et de la disponibilité d'études scientifiques.

Unanimement, les membres du comité consultatif estiment qu'une variation de ± 5 % entre la dose d'agents antinéoplasiques administrée au patient et la dose calculée pour un traitement n'affectera pas l'efficacité ou l'innocuité de ce traitement et serait acceptable dans la pratique en oncologie au Québec. Des ajustements de dose similaires, voire supérieurs, sont déjà effectués par les médecins dans la pratique québécoise en fonction de leur patient. Cette tolérance de variation de ± 5 % est acceptable autant en ce qui concerne les agents antinéoplasiques cytotoxiques que les anticorps monoclonaux et pour tout objectif de traitement – curatif, palliatif, adjuvant ou néo-adjuvant. Toutefois, les membres du comité consultatif estiment, en raison du manque de données probantes, qu'un écart de dose de plus de 5 % ne peut pas être considéré totalement sans risque quant à l'efficacité ou l'innocuité d'un traitement, peu importe le type d'agent antinéoplasique administré. Il est donc mentionné que l'application d'une variation de la dose supérieure à 5 % devrait faire l'objet d'une approbation de la part du médecin.

Les membres du comité consultatif estiment qu'une variation de ± 5 % n'affectera pas l'efficacité ou l'innocuité d'un traitement, que la variation soit à la hausse ou à la baisse. Dans certaines situations cependant, les membres du comité comprennent que la hausse d'une dose pourrait préoccuper les médecins. Pour les membres du comité, il serait important de mentionner qu'advenant l'application de l'un des principes un médecin pourrait ne pas permettre de variation de la dose s'il juge que ce n'est pas approprié pour le patient. Il est important de bien faire comprendre que le jugement clinique va toujours prévaloir.

2.5.5 Risque d'accumulation de variations

Il a été soulevé, par la plupart des parties prenantes consultées, que la somme des différentes variations qui se produisent tout au long de la procédure de traitement pourrait mener à une variation totale substantielle de la quantité d'agents que pourrait recevoir un patient, et ainsi avoir un effet sur l'efficacité ou l'innocuité du traitement. Par conséquent, l'ajout d'une nouvelle source de variabilité par l'application des principes à l'étude pourrait augmenter ce risque d'accumulation. Il a cependant été mentionné, par des membres du comité consultatif, qu'une des sources majeures de variation lors de l'administration du traitement, soit la perte de préparation dans la tubulure induite par l'absence de rinçage, est en voie d'être résolue dans les établissements de santé du Québec, réduisant ainsi les risques d'accumulation substantielle des variations.

La mesure du poids et la tolérance d'une variation de 10 % avant de recalculer la surface corporelle d'un patient sont d'autres sources de variation majeures dans la détermination de la dose de traitement (tableau 5). Les membres du comité des chefs de département de pharmacie et du comité consultatif estiment que cette tolérance de variation dans le poids pourrait être abolie (ou réduite) advenant l'application du principe de la standardisation des doses et que le poids des patients devrait être mesuré avec rigueur et uniformité en tout temps.

2.6. Aspects relatifs au contexte de l'intervention et faisabilité

2.6.1 Implantation de la standardisation des doses

Les questions d'évaluation 13, 14 et 17 avaient pour but d'amasser de l'information sur les aspects relatifs au contexte du principe de la standardisation des doses et à la faisabilité de son application. Dans la littérature scientifique et les recommandations de bonne pratique, il est régulièrement mentionné que la mise en œuvre de la standardisation des doses nécessite des efforts de tous les paliers décisionnels et implique la formation d'une équipe multidisciplinaire [O'Leary *et al.*, 2017; NICE, 2016; Plumridge et Sewell, 2001]. Hennebicq et ses collaborateurs indiquent que, pour réaliser l'implantation de la standardisation des doses comprenant la préparation des agents en série ou en lots, il convient de suivre une démarche globale qui nécessite l'appui de la direction et l'adhésion du corps médical [Hennebicq *et al.*, 2014]. Plusieurs étapes peuvent être nécessaires, dans chaque établissement, pour établir le principe : étude des besoins de l'établissement, détermination des critères de sélection des agents, sélection des agents, détermination des doses standards, analyse des risques associés au processus, implantation de mesures préventives de sécurité, production de recommandations de fabrication, établissement du contrôle de la qualité pour la production de routine et mise en œuvre de mécanismes de soutien et de suivi [Hennebicq *et al.*, 2014].

Selon les chefs de département de pharmacie consultés, une réorganisation majeure du circuit thérapeutique de traitement avec les agents antinéoplasiques, surtout en ce qui a trait à la préparation, serait nécessaire. Par contre, 82,4 % des chefs indiquent ne pas avoir de réticence organisationnelle par rapport à l'application du principe de la standardisation des doses (annexe F).

Selon les parties prenantes consultées, un des enjeux principaux est l'informatisation du principe. Selon les données obtenues pour 17 établissements de santé où sont préparées des agents antinéoplasiques, l'emploi de quatre logiciels de pharmacie différents a été répertorié (GESPHARx, Syphac, SARDO et QuadraMed) ainsi que la migration future vers un cinquième logiciel (MOSAIQ®). De plus, bien que le logiciel GESPHARx soit employé dans la majorité des établissements consultés (70,6 %), chaque établissement n'a pas les mêmes compléments aux logiciels (p. ex. : NUMERx). Cette disparité informatique implique que l'accès aux données concernant les traitements avec des agents antinéoplasiques est assez variable, et seulement 35,3 % des chefs de département consultés ont indiqué avoir accès aux données concernant les préparations de traitement (nombre, dosage) en fonction du temps. L'absence de ces données constitue une limite à l'implantation du principe de la standardisation des doses puisque la planification nécessaire à la préparation d'agents antinéoplasiques en série ou en lots devient presque impossible.

Il serait intéressant également que les logiciels permettent de compiler les retours de préparations et leur réattribution car, pour l'instant, cela semble impossible pour tous les chefs de département consultés. De même, la possibilité de compiler dans le logiciel les pertes résultant des reliquats jetés serait une valeur ajoutée et permettrait d'évaluer les coûts de ces pertes pour le système de santé. Par conséquent, plus de la moitié (58,8 %) des chefs de département estiment que l'implantation soit d'une mise à jour ou d'un

nouveau soutien informatique serait importante pour la mise en place du principe de la standardisation des doses. De plus, la possibilité que le logiciel permette l'ajustement automatique de la dose selon les fourchettes de standardisation serait un ajout important.

Dans le même ordre d'idées, la mise en place de la standardisation des doses affecterait également d'autres procédures informatisées, comme les ordonnances préimprimées, et elle pourrait aussi nécessiter la mise à jour des protocoles de traitement. De plus, il a été mentionné par les membres du comité de suivi et du comité consultatif que l'informatisation du principe de la standardisation des doses pourrait nécessiter un ajustement de la part du service infirmier dans le processus servant à s'assurer de la vérification et de l'administration du bon traitement au bon patient.

Lors de la consultation des parties prenantes, le possible besoin d'une infrastructure d'entreposage a été mentionné afin de s'assurer d'avoir suffisamment d'espace pour stocker les préparations fabriquées en avance. Il a également été évoqué que de la formation adéquate ainsi qu'une campagne d'information sur le principe de la standardisation seraient nécessaires. Plumridge et Sewell indiquent que, lors de la mise en œuvre de la standardisation des doses, il est nécessaire d'avoir un programme éducatif bien conçu contenant un canal de communication ouvert puisque les discussions avec les principaux décideurs, tant en oncologie qu'en soins infirmiers, faciliteront l'éducation et fourniront de l'information précieuse sur les obstacles éventuels et l'acceptabilité [Plumridge et Sewell, 2001].

La consultation des tables de fourchettes de dose du NHS a permis au groupe de travail de constater qu'une constante mise à jour de celles-ci est réalisée [CRG - Cancer, 2019]. Plusieurs des tables en sont à leur troisième ou quatrième version, et même, pour certaines, à une sixième version. De plus, lors des consultations avec les parties prenantes, il a été mentionné qu'une mise à jour régulière sera nécessaire pour s'ajuster aux particularités de chaque établissement afin de s'assurer d'une préparation en série ou en lots adéquate et de s'adapter aux nouveaux traitements et aux nouveaux protocoles.

2.6.2 Implantation de l'arrondissement des doses

Les questions d'évaluation 13, 14 et 17 avaient également pour but de collecter de l'information sur les aspects relatifs au contexte du principe de l'arrondissement des doses et à sa faisabilité. L'application du principe de l'arrondissement des doses des agents antinéoplasiques, selon les différentes sources d'information consultées, ne nécessiterait qu'une réorganisation mineure du circuit thérapeutique. Contrairement à la standardisation des doses, la procédure de traitement n'est pas affectée par l'application de ce principe. Dans les recommandations de l'HOPA sur l'arrondissement des doses, il est indiqué que les établissements devraient élaborer des politiques d'arrondissement, par le biais d'efforts interdisciplinaires, qui pourraient être approuvées par un comité de direction comme un comité sur les produits pharmaceutiques et thérapeutiques ou un sous-comité d'oncologie [Fahrenbruch *et al.*, 2018]. En Ontario, à l'instar de l'HOPA, il est indiqué que les établissements de santé devraient élaborer des politiques locales de pratiques particulières sur le principe de l'arrondissement des doses et garantir une documentation claire et

concise de ces pratiques [Beyond-Use Date Mitigation Strategy Working Group, 2018]. Les politiques devraient : spécifier les agents cytotoxiques et les anticorps monoclonaux qui ne devraient pas être soumis à l'arrondissement des doses; décrire le processus d'arrondissement des doses prescrites; énoncer les exceptions applicables telles que les circonstances dans lesquelles les prescripteurs devraient être consultés avant que le pharmacien n'arrondisse les doses et les raisons pour ne pas appliquer un arrondissement de dose pour un patient – p. ex. : dysfonctionnement majeur des organes, antécédent de traitement intensif, déficience enzymatique ou polymorphisme génétique; patient qui a eu une réduction de dose en raison de son intolérance aux traitements standards [Fahrenbruch *et al.*, 2018].

Selon les données obtenues pour 17 établissements de santé québécois (annexe F), l'arrondissement des doses lors de la préparation des agents antinéoplasiques est déjà effectué dans un certain nombre d'établissements (52,9 %), soit en raison des limites de précision des instruments de prélèvement ou afin d'éviter l'ouverture d'un nouveau flacon d'agent dont le reliquat serait jeté. Le comité des chefs de département de pharmacie mentionne que l'implantation du principe de l'arrondissement des doses ne devrait pas être trop complexe et qu'il permettrait de fixer des balises aux différents établissements afin d'uniformiser la pratique actuelle en cette matière. Selon les membres du comité de suivi, une réorganisation du circuit thérapeutique de traitement avec les agents antinéoplasiques en fonction du principe de l'arrondissement des doses serait mineure. De plus, ils mentionnent que certains systèmes informatiques ajustent déjà la dose en fonction des traitements. Il serait donc possible de faire l'ajustement pour l'arrondissement des doses directement dans les systèmes informatiques. Dans le même ordre d'idées, l'HOPA recommande, lorsque possible, de faire l'arrondissement des doses directement dans les logiciels de pharmacie afin de diminuer les risques d'erreur associés à un arrondissement manuel [Fahrenbruch *et al.*, 2018]. Toutefois, selon les experts consultés, les systèmes informatiques employés actuellement dans les établissements de santé québécois ne peuvent pas interpréter et proposer l'arrondissement de la dose en fonction du format des flacons d'agent disponibles. Ils indiquent donc que cet ajustement devra être fait manuellement pour le moment.

L'application du principe de l'arrondissement des doses ne nécessiterait pas l'établissement d'un programme de formation pour tous les intervenants, mais celui-ci pourrait être nécessaire auprès des unités de préparation. De même, l'application de ce principe ne nécessiterait pas de mise à jour constante : seule l'évaluation des nouveaux traitements pourrait être nécessaire, ou l'appréciation de la possibilité de tolérance d'un plus grand écart entre la dose administrée et celle calculée pour un agent en particulier.

2.6.3 Indicateurs de l'implantation

La question d'évaluation 16 avait pour objectif de déterminer des indicateurs à implanter pour évaluer la mise en œuvre des principes à l'étude. L'utilisation d'indicateurs sera primordiale afin de juger de la pertinence de l'application des principes de la standardisation ou de l'arrondissement des doses. Dans la littérature scientifique, la pénétrance – ratio correspondant au nombre de doses standardisées sur le nombre de

doses standardisables selon les tables établies – est une valeur analysée. L'évaluation des temps de préparation, des équivalents temps plein, des pertes, des retours de préparation et de leur réattribution ainsi que l'appréciation des économies en matière de pertes ou de coût d'acquisition sont également des indicateurs compilés. L'adhésion des spécialistes aux principes est aussi un indicateur présent dans la littérature.

Parmi les chefs de département qui ont répondu au questionnaire, 23,5 % ont indiqué compiler les pertes et l'élimination des agents antinéoplasiques non utilisés dans leur établissement (annexe F). Les membres du comité consultatif ont précisé qu'un suivi des pertes, bien que demandant du temps au préparateur, pourrait être un bon indicateur pour évaluer les retombées de l'application des principes de la standardisation ou de l'arrondissement des doses. Il est mentionné par les membres du CEPO que le fait de quantifier les pertes d'agents antinéoplasiques ajoute une charge de travail non négligeable aux préparateurs. Il a aussi été indiqué que la réalisation de vérifications ponctuelles au cours de l'année (p. ex. 1 mois dans l'année, 2 semaines aux 6 mois) pourrait être une option qu'il serait intéressant de proposer. Elle permettrait d'obtenir suffisamment d'information sur les pertes en agents antinéoplasiques au sein d'un établissement sans trop surcharger les préparateurs. Dans le même ordre d'idées, la compilation des pertes pourrait également se concentrer uniquement sur les agents les plus propices à subir des pertes majeures (p. ex. nivolumab, pembrolizumab). Finalement, les membres du CEPO mentionnent que la réalisation d'une compilation des pertes devrait être facultative pour les établissements de santé.

2.6.4 Impact environnemental de l'implantation

L'impact environnemental de l'application des principes à l'étude, est au cœur de la question d'évaluation 15. Au Québec, les agents antinéoplasiques sont éliminés selon la procédure standard d'élimination des déchets cytotoxiques, soit par incinération. Peu de données sont disponibles quant à l'impact environnemental de cette élimination. Toutefois, l'application des principes à l'étude pourrait réduire les pertes d'agents antinéoplasiques, et par conséquent réduire la masse d'agents éliminés et rejetés dans l'environnement chaque année.

2.6.5 Adhésion aux principes à l'étude

Les différentes parties prenantes ont été questionnées quant à leur opinion relativement à la possibilité de l'application d'aucun, d'un ou des deux principes à l'étude dans les établissements de santé québécois.

2.6.5.1 Membres de l'AMHOQ

Un questionnaire (annexe E) rempli par 11 hémato-oncologues indique que la majorité (8 répondants) pense qu'une combinaison de l'arrondissement et de la standardisation des doses en fonction de l'agent employé pourrait être optimale; 1 répondant considère l'arrondissement des doses uniquement comme une solution possible; et 2 répondants n'opteraient pour aucun de ces principes.

2.6.5.2 Chefs de département de pharmacie

Selon les résultats du questionnaire rempli par 17 chefs de département de pharmacie (annexe F), la majorité (70,6 %) des chefs consultés pense qu'une combinaison de l'arrondissement et de la standardisation en fonction de l'agent employé pourrait être optimale; 17,6 % considèrent l'arrondissement des doses uniquement comme une solution possible; et 11,8 % optent pour la standardisation des doses. Toutefois, à la suite de la rencontre téléphonique, des précisions ont été apportées. En fait, les chefs de département jugent que l'avantage de la standardisation des doses ne serait pas tant dans une perspective de réduction des pertes, mais plus sur le plan de l'organisation du travail et de l'optimisation des ressources disponibles. Par ailleurs, plusieurs chefs de département ont mentionné que, pour eux, l'arrondissement des doses est intéressant surtout pour réduire la perte des agents coûteux et à faible débit de préparation comme les anticorps monoclonaux.

2.6.5.3 Panel de patients

Du côté des membres du panel de patients, ces derniers acceptent la possibilité d'une variation se limitant à ± 5 % dans la dose administrée, car des préoccupations à l'égard du manque de données scientifiques sont toujours présentes. Les membres du panel estiment que la pertinence d'appliquer les principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses est limitée, surtout en imaginant les économies réalisables et en les comparant avec les coûts possibles de l'implantation. Ils mentionnent que d'autres avenues pourraient être examinées pour réduire les coûts dans le système de santé, surtout que les conséquences de ces deux principes sur les patients sont méconnues.

2.6.5.4 Comité consultatif

En raison du peu de données probantes sur les avantages énoncés de la standardisation des doses – augmentation de la réattribution des préparations, diminution du nombre d'erreurs de préparation, du risque contamination croisée, des pertes en agents ou des coûts d'acquisition – les membres du comité consultatif sont unanimes : le principe de la standardisation des doses ne peut être recommandé, actuellement, à tous les établissements de santé du Québec. Cependant, la possibilité d'une réduction du temps de préparation des agents antinéoplasiques par l'application du principe, selon la revue systématique, pourrait permettre à certains établissements qui ont un fort débit de préparation d'agents antinéoplasiques d'améliorer leur procédure de préparation et de réduire la surcharge de travail. Toutefois, les membres du comité indiquent que les efforts et les coûts nécessaires pour implanter le principe de la standardisation des doses dans ces établissements devront être mis en parallèle et évalués en fonction du seul gain possible reconnu par la revue systématique, soit une réduction potentielle de la surcharge de travail.

Les membres du comité consultatif jugent de façon unanime que le principe de l'arrondissement des doses avec une tolérance de variation de ± 5 % entre la dose administrée au patient et la dose calculée pourrait être recommandé pour tous les établissements de santé québécois en raison de la possibilité de réduire les pertes en

agents antinéoplasiques et les coûts d’acquisition, de leur conviction qu’une variation de ± 5 % ne compromettra pas l’efficacité ou l’innocuité d’un traitement et de la simplicité de son implantation.

Le comité mentionne cependant que le jugement clinique est important et que le médecin devrait toujours pouvoir décider s'il accepte ou non l’arrondissement des doses. De plus, localement, chaque établissement devrait prendre le temps d’établir une politique concernant les agents dont la dose pourra être arrondie en fonction du débit de préparation, de la spécialité et des pertes recensées. La décision devra toujours être prise en fonction du patient et de ses particularités. La possibilité d’anticiper l’arrondissement de plusieurs doses d’un même agent à préparer durant une période de temps fixée afin d’optimiser chaque flacon ouvert a également été évoquée.

DISCUSSION

Bilan des principaux constats

L'individualisation de la dose d'agent antinéoplasique lors d'un traitement anticancéreux a pour objectif de s'assurer de l'obtention d'un maximum d'efficacité avec un minimum d'effets indésirables. La tolérance d'une variation entre la dose prescrite à un individu et la dose qui lui est administrée, inhérente aux principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques, soulève des préoccupations en raison des marges thérapeutiques étroites pour la plupart de ces agents. Cette préoccupation est d'autant plus présente qu'aucune donnée scientifique pertinente ne permet d'apprécier l'effet de ces deux principes sur l'efficacité ou l'innocuité des traitements [INESSS, 2019]. L'absence de données scientifiques résulte probablement du fait que, lors des études cliniques avec des agents antinéoplasiques, une variation de réponse interindividuelle se situant entre 25 et 70 % est couramment constatée [Mathijssen *et al.*, 2007]. Par conséquent, l'effet d'une variation de ± 5 ou 10 % dans la dose d'agent antinéoplasique, lors d'un essai clinique, ne pourra probablement pas être détecté. Cette logique est également présente dans le guide de vérification des essais cliniques du NCI qui mentionne qu'une déficience majeure est déclarée présente dans une dose de traitement lorsqu'une déviation ou une erreur de calcul de ± 10 % est observée [NCI, 2017]. Les parties prenantes consultées au cours du projet s'accordent sur l'application d'une tolérance de variation de ± 5 % entre la dose prescrite et la dose administrée au patient. Les membres du comité consultatif estiment que cette variation de ± 5 % ne devrait pas compromettre l'efficacité ou l'innocuité d'un traitement avec un agent antinéoplasique et que cette variation est donc acceptable dans la pratique en oncologie au Québec.

En ce qui concerne la procédure de traitement avec des agents antinéoplasiques, l'application du principe de la standardisation des doses pourrait réduire les temps d'attente des patients avant l'administration de leur traitement, atténuerait également les pertes en agents antinéoplasiques, pourrait faciliter la réattribution des préparations d'agents antinéoplasiques non administrées et permettrait de diminuer les risques d'erreur et de contamination croisée lors de la préparation des agents tout en abrégeant les temps de préparation [Claus *et al.*, 2018; Descombes *et al.*, 2015; Pérez Huertas *et al.*, 2015; Plumridge et Sewell, 2001; Baker et Jones, 1998]. Cependant, l'analyse de ces paramètres, par une revue systématique, a montré que seules les données sur les temps de préparation possédaient un niveau de preuve scientifique considéré comme suffisant (mais faible) pour dégager un constat [INESSS, 2019]. Ainsi, la standardisation des doses pourrait réduire de 31 à 45 % le temps de préparation des agents antinéoplasiques et alléger la surcharge de travail. Une réduction semblable est également observée dans une évaluation réalisée par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), à l'hôpital Musgrove Park au Royaume-Uni, où une diminution de 30 % du temps de préparation médian a été observée à la suite de l'application de la standardisation des doses [NICE, 2016]. Plusieurs communications scientifiques, lors de congrès, relatent également un effet positif de la standardisation des doses sur les temps de préparation des

agents antinéoplasiques [Cauwenbergh *et al.*, 2018; Zecchini *et al.*, 2017; Gueneau *et al.*, 2016; Vermis *et al.*, 2016]. Par conséquent, l'application de la standardisation des doses pourrait probablement réduire le temps de préparation des agents antinéoplasiques dans les établissements de santé québécois.

En ce qui a trait à l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques, la possibilité d'augmenter la réattribution des préparations non administrées, de réduire les risques d'erreur ou de contamination croisée lors de la préparation ou de diminuer les temps de préparation ne sont pas des paramètres de résultats susceptibles d'être conditionnés par l'application du principe de l'arrondissement des doses, ce qui explique l'absence de publications concernant l'effet du principe sur ces paramètres. Toutefois, deux des paramètres de résultat évalués dans la revue systématique possédaient un niveau de preuve scientifique considéré comme suffisant (de faible à modéré) pour formuler des constats [INESSS, 2019]. Ainsi, l'arrondissement des doses, pour s'ajuster au format de flacon le plus près, permettrait de réduire en moyenne de 34 % les pertes en agents antinéoplasiques et de 7 % les coûts d'acquisition lorsqu'une tolérance de variation de ± 5 % est appliquée. Par conséquent, l'application de l'arrondissement des doses pourrait réduire les pertes et les coûts d'acquisition des agents antinéoplasiques dans les établissements de santé québécois.

À la suite de la triangulation des données colligées, il apparaît, malgré l'acceptation d'une variation de ± 5 % dans la dose, que le seul avantage de la standardisation des doses possédant un niveau de preuve scientifique considéré comme suffisant est la réduction du temps de préparation. Lorsqu'il est opposé à l'absence de données pertinentes sur les pertes en agents antinéoplasiques, à la disparité dans le nombre de préparations et au type de traitement entre les établissements de santé québécois de même qu'au besoin d'une réorganisation potentiellement majeure de la procédure de traitement, ce seul avantage n'est pas suffisant pour permettre de recommander le principe de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques à l'ensemble des établissements de santé québécois. Cette absence de recommandation de l'application du principe de la standardisation des doses n'empêche toutefois pas les établissements de santé avec un fort débit de préparation en agents antinéoplasiques et une surcharge de travail de tenter de l'appliquer afin d'optimiser leur procédure de préparation.

Sur le plan du principe de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques, la combinaison d'une réorganisation mineure de la procédure de traitement à la possibilité de réduire les pertes et les coûts d'acquisition des agents antinéoplasiques a mené à la recommandation du principe par le comité consultatif. Le principe peut s'appliquer à tous les établissements de santé québécois malgré leurs disparités quant au nombre de préparations et au type de traitement.

Implications pour le système de santé et pour la recherche

La mise en application des recommandations formulées dans cet avis aura pour effet d'harmoniser les pratiques relatives à l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques dans les établissements québécois et de réduire les pertes de ces agents

lors de leur préparation. De plus, la tolérance d'un écart entre la dose prescrite et celle administrée, incluse dans les recommandations, permettra d'augmenter la possibilité de réattribuer les préparations non administrées.

L'évaluation de la possibilité d'intégrer le principe de l'arrondissement des doses directement dans les logiciels de pharmacie sera important puisque cette intégration pourrait permettre d'optimiser la procédure d'arrondissement, de faciliter son implantation et de réduire les risques d'erreur humaine liés au calcul manuel. Il serait également intéressant d'évaluer la faisabilité de l'implantation d'une planification quotidienne des préparations de manière à distribuer uniformément l'arrondissement entre plusieurs doses d'un même agent et ainsi optimiser l'usage des flacons.

De nouvelles études scientifiques portant sur des paramètres liés aux avantages fonctionnels des deux principes ainsi que celle qui sera réalisée par le NHS, avec des données tirées du monde réel (*real-world data*), pourraient modifier les recommandations formulées dans ce document.

Forces et limites de l'évaluation

Une des forces majeures des travaux de l'INESSS est la triangulation des données scientifiques, de l'information contextuelle et du savoir expérientiel. Les données scientifiques ont été obtenues d'une revue systématique élaborée à partir d'une recherche exhaustive de la littérature scientifique, d'une évaluation de la qualité de chaque publication retenue lorsque possible ainsi que d'une synthèse et d'une analyse critique des résultats observés. À ces données se sont ajoutés de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels provenant des nombreuses parties prenantes consultées, y compris, notamment, des patients et des professionnels de la santé. La grille multicritère CREDIS servant à la fois de cadre d'analyse, d'outil de collecte de données ainsi que d'outil délibératif et de validation a permis d'intégrer et d'effectuer la triangulation des différentes données afin d'élaborer les recommandations dans un processus délibératif intégrant la prise en considération de l'ensemble des critères reflétant les différentes visions du sujet traité et les aspects éthiques associés.

La principale limite de cette évaluation tient à la faiblesse des données scientifiques disponibles pour évaluer les deux principes à l'étude. Toutefois, la consultation de plusieurs parties prenantes, toutes engagées à leur manière dans la procédure de traitement avec des agents antinéoplasiques, a permis, malgré la faiblesse des données scientifiques, d'élaborer des recommandations fiables pour le système de santé québécois.

RECOMMANDATIONS

Les recommandations présentées dans cet avis ont pour objectif de communiquer à différentes parties prenantes des propositions d'actions à entreprendre afin de diminuer la perte d'agents antinéoplasiques.

Les recommandations cliniques ont été élaborées en tenant compte des données issues de la littérature scientifique, des recommandations de bonne pratique clinique, de l'information contextuelle ainsi que des savoirs expérientiels obtenus par la consultation des parties prenantes. L'argumentaire scientifique, contextuel et expérientiel qui a conduit aux recommandations cliniques est détaillé dans la section sur les résultats et il figure à l'annexe G, en résumé sous forme de tableau; celui-ci présente également le taux de consensus obtenu pour chaque recommandation.

Les recommandations de mise en œuvre ont été élaborées à la suite d'échanges avec les différentes parties prenantes. Elles visent à favoriser l'appropriation des recommandations cliniques et s'adressent principalement au MSSS et aux établissements de santé.

Recommandations cliniques
1. L'application, dans l'ensemble des établissements de santé du Québec, du principe de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques pour le traitement des personnes adultes atteintes de cancer et traitées de façon parentérale n'est pas recommandée.
2. L'application, dans les établissements de santé du Québec, du principe de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques avec une tolérance de variation de ± 5 % entre la dose administrée et la dose prescrite, afin de s'ajuster au format de flacon le plus proche, pour le traitement des personnes adultes atteintes de cancer et traitées de façon parentérale est recommandée selon les modalités suivantes : 2.1. Une tolérance de variation de ± 5 % entre la dose administrée et la dose prescrite s'applique à tous les agents antinéoplasiques cytotoxiques ou biologiques ainsi qu'à tous les objectifs de traitement oncologique – p.ex. palliatif, curatif, adjuvant ou néo-adjuvant. 2.2. Tout arrondissement de la dose d'agents antinéoplasiques dont la variation entre la dose administrée et la dose prescrite est de ± 5 %, pour s'ajuster au format de flacon le plus proche, pourrait être effectué sans l'accord du médecin. 2.3. Tout arrondissement de la dose d'agents antinéoplasiques dont la variation entre la dose administrée et la dose calculée est supérieure à 5 %, jusqu'à un maximum de 10 %, pour s'ajuster au format de flacon le plus proche, pourrait être effectué, mais seulement avec l'accord du médecin d'après son jugement clinique, selon des facteurs propres aux patients et à sa maladie, la toxicité et l'objectif du traitement.

2.4. Sur l'ordonnance et en fonction du patient, le médecin doit pouvoir demander que la dose administrée ne soit pas différente de la dose prescrite et il devrait indiquer le motif de cette demande.

Recommandations de mise en œuvre du principe de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques

Recommandations de l'INESSS aux établissements de santé qui font la préparation d'agents antinéoplasiques

3. Développer des politiques relatives au principe de l'arrondissement des doses spécifiques à leur pratique locale.

   3.1. Les politiques propres à la pratique locale pour l'application du principe de l'arrondissement des doses élaborées par chacun des établissements devraient :

   - inclure les exceptions à l'application du principe de l'arrondissement des doses – p. ex. : caractéristiques du patient, type de traitement;
   - spécifier la procédure de vérification de l'arrondissement;
   - prévoir la possibilité de l'implantation progressive en fonction des ressources;
   - être réévaluées périodiquement.

4. Évaluer annuellement les pertes d'agents antinéoplasiques.

   4.1. La compilation de la perte d'agents antinéoplasiques pourrait :

   - être effectuée par des vérifications ponctuelles afin d'extrapoler ces dernières pour une année selon un modèle d'échantillonnage;
   - se concentrer sur les agents coûteux et les plus propices à subir des pertes (p. ex. : nivolumab, pembrolizumab).

5. Évaluer la faisabilité de mettre en place une planification des traitements par agent antinéoplasique et par journée de préparation, selon la disponibilité du soutien informatique requis en aide à la décision, afin de répartir les taux d'arrondissement.

Recommandation de l'INESSS au MSSS

6. Évaluer la possibilité d'intégrer le principe de l'arrondissement des doses aux systèmes informatiques utilisés dans chaque établissement qui fait de la préparation d'agents antinéoplasiques.

   L'INESSS pourrait contribuer à l'atteinte de cet objectif du MSSS, notamment en ce qui concerne la détermination de l'information à intégrer aux systèmes informatiques.

CONCLUSION

Le traitement des personnes adultes atteintes de cancer avec des agents antinéoplasiques administrés de façon parentérale est en croissance au Québec. Dans la majorité des établissements de santé, des pertes non négligeables de ces agents antinéoplasiques sont constatées.

Les recommandations de cet avis ont été élaborées grâce à la triangulation des données provenant de la littérature scientifique, des guides de pratique clinique, du savoir expérientiel d'experts québécois et de l'information contextuelle, relatifs à l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques dans les établissements de santé québécois. Les recommandations sont donc représentatives de l'état des connaissances actuelles sur les principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses, de l'acceptation des parties prenantes à propos d'une variation dans la dose de traitement, du constat des avantages que pourrait conférer chacun des principes à la procédure de traitement, de l'incidence potentielle liée à leur implantation et de l'opinion de patients. Ces recommandations devraient permettre d'harmoniser la pratique relative à la préparation des agents antinéoplasiques, favoriser la réduction de la perte en agents et optimiser la procédure de traitement sans compromettre la qualité de vie des patients et l'efficacité des traitements.

RÉFÉRENCES

Baker JP et Jones SE. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. J Oncol Pharm Pract 1998;4(1):10-4.

BC Cancer Agency. Dose banding of infusional fluorouracil. Systemic Therapy Update 2014;17(10):3-4. Disponible à : http://www.bccancer.bc.ca/systemic-therapy-site/Documents/STUpdateOct2014_1Oct.pdf.

Beyond-Use Date Mitigation Strategy Working Group. Cancer Care Ontario Beyond-Use Date Recommendations Report. Toronto, ON : Cancer Care Ontario; 2018. Disponible à : https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/BUD%20Recommendations%20Report%20final_0.pdf.

Cauwenbergh T, Deuss S, Collier S, Cortoos PJ. Time savings and improved quality assurance of intravenous cytostatics with semi-automated dose-banding. European Journal of Hospital Pharmacy 2018;25(Suppl 1):A31-2 [abstract 3PC-017].

Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RH, Puisset F, Baker SD, Sparreboom A. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. Br J Cancer 2012;107(7):1100-6.

Chillari KA, Southward J, Harrigan N. Assessment of the potential impact of dose rounding parenteral chemotherapy agents on cost savings and drug waste minimization. J Oncol Pharm Pract 2018;24(7):507-10.

Claus B, De Pourcq K, Clottens N, Kruse V, Gemmel P, Vandenbroucke J. The impact of logarithmic dose banding of anticancer drugs on pharmacy compounding efficiency at Ghent University Hospital. Eur J Hosp Pharm 2018;25(6):334-6.

Clinical Reference Group (CRG) - Cancer. B02. Chemotherapy [site Web]. Londres, Angleterre : NHS England; 2019. Disponible à : https://www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/npc-crg/group-b/b02/ (consulté le 16 juillet 2018).

Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques (CEPSP). Recommandations sur le rôle du pharmacien en oncologie dans les établissements de santé. Québec, Qc : Direction générale de cancérologie (DGC), Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2016. Disponible à : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-902-06W.pdf.

Copur MS, Gnewuch C, Schriner M, Tharnish M, Gonen M, McDonald M, et al. Potential cost savings by dose down-rounding of monoclonal antibodies in a community cancer center. J Oncol Pharm Pract 2018;24(2):116-20.

Descombes L, Chennell P, Chevrier R, Doly M. Impact de deux processus de préparations anticipées et du contrôle analytique sur le temps de dispensation au sein d'un centre de lutte contre le cancer. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2015;50(3):259-65.

Dooley MJ, Singh S, Michael M. Implications of dose rounding of chemotherapy to the nearest vial size. Support Care Cancer 2004;12(9):653-6.

Du Bois D et Du Bois EF. Clinical calorimetry: Tenth paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med 1916;XVII(6_2):863-71.

Fahrenbruch R, Kintzel P, Bott AM, Gilmore S, Markham R. Dose rounding of biologic and cytotoxic anticancer agents: A position statement of the Hematology/Oncology Pharmacy Association. J Oncol Pract 2018;14(3):e130-6.

Fasola G, Aprile G, Marini L, Follador A, Mansutti M, Miscoria M. Drug waste minimization as an effective strategy of cost-containment in oncology. BMC Health Serv Res 2014;14:57.

Faure S et Noirez V. Préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées ou "dose-banding". Étude pilote à l'hôpital Bon-Secours du CHR de Metz-Thionville (résumé disponible à : http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/410985/). Techniques Hospitalières 2010;719:27-34.

Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: The good, the bad and body-surface area. Eur J Cancer 2002;38(13):1677-84.

Field K, Zelenko A, Kosmider S, Court K, Ng LL, Hibbert M, Gibbs P. Dose rounding of chemotherapy in colorectal cancer: An analysis of clinician attitudes and the potential impact on treatment costs. Asia Pac J Clin Oncol 2010;6(3):203-9.

Francis SM, Heyliger A, Miyares MA, Viera M. Potential cost savings associated with dose rounding antineoplastic monoclonal agents. J Oncol Pharm Pract 2015;21(4):280-4.

Gueneau P, Cransac A, Boulin M, Pernot C. Optimisation des chimiothérapies, application aux patients en hospitalisation de jour. Communication affichée n° 297. HopiPharm Clermont-Ferrand 2016 – Congrès francophone de pharmacie hospitalière organisé par le SYNPREFH. Paris, France : Syndicat national des pharmaciens des établissements publics de santé (SYNPREFH); 2016. Disponible à : https://www.synprefh.org/files/file/espace-congres/hopipharm/hopipharm2016_pdf_poster/hopi2016_resumes-communications.pdf.

Hennebicq S, Secretan PH, Carrez L, Hecq JD. Présentation d'une démarche d'aide et de réflexion pour la mise en place de doses standards appliquée aux préparations et reconstitution d'injectables en milieu hospitalier. J Pharm Belg 2014;(1):42-54.

HSE - Cancer Services. Dose banding for systemic anticancer therapy [site Web]. Dublin, Irlande : Health Service Executive (HSE); 2018. Disponible à : https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/medonc/dosebanding/ (consulté le 16 juillet 2018).

Ibrahim N. Impact of dose rounding of cancer therapy on cost avoidance: A pilot study. Farmeconomia Health Economics and Therapeutic Pathways 2013;14(4):169-72.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Standardisation (banding) et arrondissement (rounding) des doses d'agents antinéoplasiques – Revue systématique. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html.

Jarkowski A 3rd, Nestico JS, Vona KL, Khushalani NI. Dose rounding of ipilimumab in adult metastatic melanoma patients results in significant cost savings. J Oncol Pharm Pract 2014;20(1):47-50.

Jenkins P et Wallis R. Dose-rounding of adjuvant chemotherapy for breast cancer: An audit of toxicity. J Oncol Pharm Pract 2010;16(4):251-5.

Kaestner S et Sewell G. Dose-banding of carboplatin: Rationale and proposed banding scheme. J Oncol Pharm Pract 2007;13(2):109-17.

Kaestner SA et Sewell GJ. A national survey investigating UK prescribers' opinions on chemotherapy dosing and 'dose-banding'. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2009;21(4):320-8.

Lindsey S, Parsons LB, Figg LR, Rhodes J. Evaluation of the dosing strategies of biologic agents and the theoretical impact of dose rounding. J Oncol Pharm Pract 2018;24(1):47-55.

Loboda C. Standardisation des doses d'anticancéreux : enquête européenne et extension du concept aux services d'Hépato-Gastroentérologie, de Pneumologie et de Neurologie du CHU de Nancy [thèse]. Nancy, France : Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine; 2014. Disponible à : https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733430/document.

MacLean F, Macintyre J, McDade J, Moyes D. Dose banding of chemotherapy in the Edinburgh Cancer Centre. Pharm J 2003;270:691-3.

Mathijssen RH, de Jong FA, Loos WJ, van der Bol JM, Verweij J, Sparreboom A. Flat-fixed dosing versus body surface area based dosing of anticancer drugs in adults: Does it make a difference? Oncologist 2007;12(8):913-23.

Mayor S. National Health Service England introduces dose banding. Lancet Oncol 2016;17(7):e271.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Doses de chimiothérapie et d'immunothérapie incomplètes - Le ministère de la Santé et des Services sociaux tient à rassurer la population et à rappeler les mesures déjà en place [communiqué du 23 octobre 2018]. Québec, Qc : MSSS; 2018a. Disponible à : http://www.msss.gouv.qc.ca/ministere/salle-de-presse/communique-1692/.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Méthode de soins infirmiers – Administration d'agents antinéoplasiques par voie intraveineuse. Québec, Qc : MSSS; 2018b. Disponible à : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-902-11W.pdf.

Moore DC et McVey GN. Cost savings analysis and toxicity audit of a bevacizumab dose rounding policy at a community cancer center. J Oncol Pharm Pract 2018;24(1):42-6.

National Cancer Institute (NCI). NCI guidelines for auditing clinical trials for the NCI National Clinical Trials Network (NCTN) program including NCI Community Oncology Research Program (NCORP) and NCORP research bases. Bethesda, MD : NCI; 2017. Disponible à : https://ctep.cancer.gov/branches/ctmb/clinicalTrials/docs/ctmb_audit_guidelines.pdf.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chemotherapy production: Reducing patient waiting times and increasing efficiency. Quality and Productivity: Proven Case Study. Taunton, Royaume-Uni : Taunton and Somerset NHS Foundation Trust; 2016. Disponible à : http://arms.evidence.nhs.uk/resources/qipp/636939/attachment?niceorg=true.

NCCP Working Group. Dose banding for systemic anticancer therapy (SACT). NCCP Guidance Document. Dublin, Irlande : National Cancer Control Programme (NCCP), Health Service Executive (HSE); 2016. Disponible à : https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/medonc/nccp%20dose%20banding%20guidance%20document.pdf.

NHS England Medicines Optimisation Clinical Reference Group (NHS England - CRG). How to use the NHS England dose banding tables. Londres, Angleterre : NHS England; 2016. Disponible à : https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2017/01/dose-banding-tables-how-to.pdf.

O'Leary CE, Collins A, Henman MC, King F. Introduction of a dose-banding system for parenteral chemotherapy on a haematology-oncology day ward. J Oncol Pharm Pract 2017;25(2):351-61.

Ogungbenro K, Patel A, Duncombe R, Nuttall R, Clark J, Lorigan P. Dose rationalization of pembrolizumab and nivolumab using pharmacokinetic modeling and simulation and cost analysis. Clin Pharmacol Ther 2018;103(4):582-90.

Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Préparation de produits stériles dangereux en pharmacie – Norme 2014.02. Montréal, Qc : OPQ; 2017. Disponible à : https://www.opq.org/doc/media/1847_38_fr-ca_0_norme201402_prod_striles_dang_oct2017.pdf.

Patel S et Le A. Rounding rituximab dose to nearest vial size. J Oncol Pharm Pract 2012;19(3):218-21.

Pérez Huertas P, Cueto Sola M, Escobar Cava P, Borrell Garcia C, Albert Mari A, Lopez Briz E, Poveda Andrés JL. Applying dose banding to the production of antineoplastic drugs: A narrative review of the literature. Farm Hosp 2015;39(4):210-6.

Plumridge RJ et Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: A new concept in cancer chemotherapy. Am J Health Syst Pharm 2001;58(18):1760-4.

Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, Cottu P, Faure P, Madelaine-Chambrin I. Dose standardisation of anticancer drugs. Int J Clin Pharm 2011;33(2):221-8.

Reinhardt H, Trittler R, Eggleton AG, Wohrl S, Epting T, Buck M, et al. Paving the way for dose banding of chemotherapy: An analytical approach. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(4):484-93.

Sauvaget L. Standardisation des doses (ou « Dose-Banding ») des médicaments injectables : application à deux principes actifs l'aciclovir et l'infliximab [thèse]. Bordeaux, France : UFR des Sciences pharmaceutiques, Université de Bordeaux; 2016. Disponible à : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01310879/document.

Scottish Oncology Pharmacy Practice Group (SOPPG). Guidelines for dose banding of systemic anti-cancer therapy. Development and governance framework. Édimbourg, Écosse : SOPPG; 2015.

Vandyke TH, Athmann PW, Ballmer CM, Kintzel PE. Cost avoidance from dose rounding biologic and cytotoxic antineoplastics. J Oncol Pharm Pract 2017;23(5):379-83.

Vermis K, Clottens N, Claus B, Vandenbroucke J. Dose banding of intravenous chemotherapy preparations: A gain for all stakeholders in cancer care. European Journal of Oncology Pharmacy 2016;10(1 Suppl):33 [abstract P019].

White-Koning M, Osborne C, Paci A, Boddy AV, Chatelut E, Veal GJ. Investigating the potential impact of dose banding for systemic anti-cancer therapy in the paediatric setting based on pharmacokinetic evidence. Eur J Cancer 2018;91:56-67.

Williamson S et Polwart C. Guidelines for the dose banding of cancer chemotherapy. Newcastle upon Tyne, Royaume-Uni : Northern England Strategic Clinical Network (NESCN), NHS England; 2015. Disponible à : http://necn.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/01/NECN-dose-banding-guidelines-version-2.0-Nov-151.pdf.

Winger BJ, Clements EA, DeYoung JL, O'Rourke TJ, Claypool DL, Vachon S, et al. Cost savings from dose rounding of biologic anticancer agents in adults. J Oncol Pharm Pract 2010;17(3):246-51.

Zavery B, Burnett B, Oldcorne M. Vision paper on the future of pharmacy technical services and the provision of patient specific parenteral chemotherapy treatments. EJHP Practice 2011;17(5):57-64.

Zavery B et Marsh G. Could logarithmic dosing change the way cytotoxics are prescribed? Clinical Pharmacist 2011;3:116-8.

Zecchini C, Enguix A, Orsini F, Lourman P, Berlioz J, Guerin F. Mise en place de doses standards de bortezomib : bilan après 5 mois d'utilisation. Communication affichée n° 000623. HopiPharm Nancy 2017 – Congrès francophone de pharmacie hospitalière organisé par le SYNPREFH. Paris, France : Syndicat national des pharmaciens des établissements publics de santé (SYNPREFH); 2017. Disponible à : http://mediatheque.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=24181&channel=23854.

ANNEXE A

Grille de synthèse des données scientifiques, des recommandations cliniques, de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels en fonction des questions d'évaluation

Type de données	**Question 1 : Quels sont les aspects politiques, historiques ou culturels clés concernant les principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques ?**
Données scientifiques	Ø
Recommandations cliniques	Ø
Informations contextuelles	**Contexte québécois** • En 2012, la Direction Générale de Cancérologie (DGC) recommandait une standardisation des pratiques, autant pour les protocoles de chimiothérapie que pour la prescription et la préparation des médicaments antinéoplasiques. • En 2014, des normes de l'Ordre des Pharmaciens du Québec (OPQ) ont resserré les règles concernant les dates limites d'utilisation des médicaments antinéoplasiques. • En 2016, le comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques indiquait que le pharmacien en oncologie doit évaluer les inventaires nécessaires et s'assurer que les pertes en médicament soient minimales. **Autres juridictions** • La standardisation des doses est recommandée de façon nationale au Royaume-Uni depuis 2016. Elle est également appliquée dans plusieurs hôpitaux en France et dans certains établissements en Suisse, en Belgique, en Allemagne et en Espagne. • L'arrondissement des doses est appliqué aux États-Unis et observé dans certains établissements en Australie, en Italie et en Arabie Saoudite. **Requête de la DGC** • Dans ce contexte, l'INESSS a été sollicité par la DGC pour évaluer le principe de standardisation des doses, car ce dernier pourrait permettre de diminuer les pertes et d'optimiser la procédure de traitements. **Consultation du comité de suivi :** • Le principe d'arrondissement des doses devrait également être évalué **Consultation d'un panel de patients :** • Les participants mentionnent que la préparation des médicaments anticancéreux en vue de leur administration est habituellement méconnue des patients qui doivent avant tout composer avec les aspects inconnus et émotifs du cancer. Ces derniers font a priori confiance au médecin quant au protocole des traitements et au dosage des médicaments. Au fur et à mesure que les patients s'informent et font l'expérience du traitement, ils sont appelés à intervenir et à s'interroger sur celui-ci (p.ex. fenêtres thérapeutiques, ajustement des doses, prise de médications connexes tel que des antihistaminiques ou des analgésiques).
Savoirs expérientiels	Ø
Type de données	**Question 2: Quels sont les courants de pressions ou barrières des parties prenantes par rapport aux principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques ?**
Données scientifiques	Ø
Recommandations cliniques	Ø
Informations contextuelles	Ø

Savoirs expérientiels	**Consultations des comités de l'évolution des pratiques en oncologie de l'INESSS, de suivi, consultatif et des chefs de département de pharmacie :** <u>Motivations pour considérer la standardisation et l'arrondissement des doses</u> • Réduire les pertes d'agents antinéoplasiques associées à la préparation des traitements et au retour des préparations non administrées. • Réduire la surcharge de travail • Réduire l'empreinte environnementale liée à l'élimination des agents antinéoplasiques. • Volonté de standardiser les pratiques en oncologie entre les divers établissements. <u>Barrières identifiées : Standardisation des doses</u> • Manque de données probantes • Disparité entre les établissements de santé (nombre annuel de traitements préparé, agents employés, territoire à couvrir, pertes, surcharge) • Questionnement sur l'acceptabilité d'une baisse ou d'une hausse de la dose de traitement • Application des normes de l'OPQ de 2014 • Risque d'augmentation des pertes par la préparation anticipée (expiration avant administration) • Nécessité d'une réorganisation du circuit thérapeutique <u>Barrières identifiées : Arrondissement des doses</u> • Manque de données probantes • Questionnement sur l'acceptabilité d'une baisse de la dose de traitement
Type de données	**<u>Question 3</u>: Quelle est la taille de la population qui sera concernée par l'application des principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques ?** **<u>Question 4</u> : Quel est le nombre de préparations d'agents antinéoplasiques par établissement au cours des dernières années au Québec ?** **<u>Question 5</u> : Quels sont les agents antinéoplasiques utilisés et quelle est leur fréquence d'utilisation au cours des dernières années dans les établissements du Québec ?**
Données scientifiques	Ø
Recommandations cliniques	Ø
Informations contextuelles	**Population ciblée** L'application des principes de standardisation et d'arrondissement des doses concerne toutes personnes atteintes de cancer et traitées avec des agents antinéoplasiques administrés par voie parentérale. **Enquête auprès des chefs de département de pharmacie (n=17) :** • <u>Ordre de grandeur du nombre de préparations d'agents antinéoplasiques :</u> Plus de 350 000 préparations d'agents par année sont effectuées dans 17 établissements de santé. • <u>Variabilité dans le nombre de préparations entre les établissements :</u> une disparité dans le nombre de préparations annuelles est constatée entre les établissements (de 1 976 à 48 773 préparations/an). • <u>Croissance du nombre de préparations d'agents antinéoplasiques :</u> une croissance moyenne d'environ 14 % dans le nombre de préparations est constatée dans la majorité des établissements et une croissance marquée de l'usage d'anticorps monoclonaux est à noter. Cette croissance ne semble pas atteindre de plateau pour l'instant. • <u>Préparation des agents antinéoplasiques et procédure de traitement :</u> La préparation des agents antinéoplasiques s'effectue normalement dans chacune des installations de traitement bien que dans 17,6 % des cas la préparation soit centralisée. La procédure de traitement est majoritairement effectuée en deux temps (82,4 %) dans les établissements de santé québécois. **Consultation du comité de suivi :** <u>Préparation d'agents antinéoplasiques :</u> La centralisation des préparations est présente dans quelques CISSS et CIUSSS :

	Outaouais (Gatineau pour Shawville et Maniwaki), Nord-du-Québec, Capitale-Nationale (Baie-Saint-Paul pour La Malbaie), Bas-Saint-Laurent (Rimouski pour Matane). Ce fut utilisé aussi de façon ponctuelle en Montérégie-Centre (6 mois). **Consultation du comité consultatif :** Sept-Iles prépare les agents antinéoplasiques pour Fermont (CISSS Côte Nord)
Savoirs expérientiels	Ø
Type de données	**<u>Question 6</u>: Est-ce que les procédures actuelles pour la préparation des doses d'agents antinéoplasiques nécessaire pour un traitement sont optimales (p.ex. : gaspillage, risque d'erreur, temps de préparation) ?**
Données scientifiques	Ø
Recommandations cliniques	Ø
Informations contextuelles	**Enquête auprès des chefs de département de pharmacie (n=17) :** • <u>Pertes d'agents antinéoplasiques :</u> - 88,2 % des chefs de département constatent des pertes dans leurs établissements et 88,2 % considèrent ces pertes comme non négligeables. • <u>Propriétés de pertes d'agents antinéoplasiques :</u> - 75 % des chefs indiquent que les pertes concernent tous les agents antinéoplasiques alors que 25 % indiquent que celles-ci touchent surtout les agents moins utilisés. - 62,5 % des chefs constatent des pertes dans toutes leurs installations de traitement et 37,5 % surtout dans les installations à faible débit de préparation. • <u>Retour et réattribution de préparations non administrées :</u> - 37,5 % des chefs ont constaté une hausse des retours de préparation en raison de l'application de la procédure de traitement en 2 temps, mais 82,4 % des chefs considèrent les pertes en raison des retours comme négligeables. - Moins de 50 % des retours sont réattribués par 64,7 % des chefs et lors d'une réattribution, aucun écart de dose n'est toléré pour 52,9 % des chefs alors que 35,3 % tolèrent un écart allant jusqu'à 5 %. • <u>Normes de l'OPQ :</u> - 72,7 % des chefs qui appliquent les normes de l'OPQ constatent une augmentation des pertes et 35,3 % des chefs ont indiqué ne pas appliquer les normes. • <u>Surcharge de travail :</u> - 70,6 % des chefs de département constatent une surcharge de travail dans la préparation des agents antinéoplasiques. • <u>Retard dans la préparation :</u> - 43 % des chefs mentionnent un retard dans la préparation des agents antinéoplasiques en raison d'une évaluation tardive du patient, d'attente de résultats, de la surcharge de travail ou d'un délai dans la validation. • <u>Erreur dans la procédure de traitement :</u> - Le taux d'erreur dans la procédure de traitement est considéré de faible à très faible ; les erreurs dans la préparation, dans l'administration du traitement et dans le calcul de la dose sont les plus fréquentes. • <u>Délai d'attente du patient :</u> - Les chefs ne mentionnent aucun délai d'attente lorsque le traitement est effectué en 2 temps ; ils rapportent que les patients sont satisfaits parce qu'ils n'ont plus à attendre une journée entière pour recevoir leur traitement. Un délai d'attente de longue durée est mentionné par 57,1 % des chefs lorsque la procédure de traitement est effectuée en 1 temps. **Autres juridictions** • Des pertes d'agents antinéoplasiques résultant de la préparation ou du retour de préparations non administrées, une surcharge de travail, de longs délais d'attente pour le patient et des risques d'erreurs dans la préparation sont tous constatés dans les différentes juridictions analysées. **Consultation d'un panel de patients :** • L'efficacité du traitement et la réduction des effets indésirables constituent des besoins centraux pour les patients.

	• Les participants ont mentionné faire confiance au système de distribution des médicaments injectables (préparation et administration) dans les établissements de santé. Même si le risque d'erreur peut les inquiéter, les nombreuses étapes de validation avant l'administration d'un médicament anticancéreux sont jugées rassurantes. • L'humanisation des soins (approche personnalisée et centrée sur le patient, écoute et confiance) est un aspect important qui a été souligné par les participants. Ils ont également mentionné l'accès à des services complémentaires de soins (ex. psychologue, nutritionniste, approches alternatives), la disponibilité d'informations pertinentes pour les patients et l'accès facilité aux traitements, surtout pour ceux et celles qui continuent de travailler.
Savoirs expérientiels	Ø
Type de données	**<u>Question 7</u>: Quel est l'effet de l'application des principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques comparativement à la non-standardisation ou au non-arrondissement sur les paramètres pharmacocinétiques du traitement ?** **<u>Question 8</u> : Quel est l'effet de l'application des principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques comparativement à la non-standardisation ou au non-arrondissement sur l'efficacité du traitement ?**
Données scientifiques	**ANALYSES PHARMACOCINETIQUES DE L'APPLICATION DES PRINCIPES :** <u>Standardisation des doses</u> : Deux études ont comparé l'aire sous la courbe (ASC) d'un agent antinéoplasique entre une dose calculée selon la surface corporelle (SC) et une dose standardisée. Aucune différence statistiquement significative dans l'ASC n'a été constatée pour 7 agents : cisplatine, docétaxel, doxorubicine, topotecan, irinotecan, nivolumab et pembrolizumab. Cependant, une différence significative a été identifiée pour le paclitaxel. Niveau de preuve scientifique : Insuffisant <u>Arrondissement des doses :</u> • Aucune étude **EFFICACITE DU TRAITEMENT** <u>Standardisation des doses :</u> • Aucune étude <u>Arrondissement des doses :</u> • Aucune étude
Recommandations cliniques	**Correspondance courriel avec le NHS sur le principe de standardisation des doses** • <u>Question :</u> «Are you aware of any unpublished or near to be published studies or do you have access to unpublished data comparing dose-banding to non-banding systems and examining changes in efficacy and/or safety of the treatment?» • <u>Réponse du NHS :</u> « Unfortunately the clinical evidence you are hoping for does not exist. Here in the UK we have been collecting data on cancer treatment outcomes from non-trial patients (the vast majority of our treated population) so we are now in a good position to start analysing this data (both before and after the implementation of national dose banding) so the hope is that next year we may be able to present some evidence of the quality you are looking for.»
Informations contextuelles	**VARIABILITE DANS LA DETERMINATION DE LA DOSE** <u>Calcul de la surface corporelle</u> • La dose optimale d'agents antinéoplasiques est généralement calculée à l'aide de la SC qui est dépendante du poids et de la taille d'un individu et qui est estimée à l'aide d'une formule. • Plusieurs formules peuvent être utilisées pour calculer la SC ; la méthode la plus commune est celle de Dubois et Dubois. • Lorsque différentes formules de calcul de SC sont comparées entre elles, la différence entre les SC obtenues peut excéder 5 %. • La méthode utilisée pour estimer la SC du patient peut donc introduire des variations dans la dose de traitement calculée. • Commentaire du NHS: «The dosing of traditional chemotherapeutic agents has been on extremely poorly (and incorrectly) evolved methods (BSA) and we are now stuck with these. Applying high

	levels of accuracy to both doses and BSA calculations displays a poor understanding of significance of the low validity of these methods. • Guide de pratique clinique – NESCN (2015): **«**As chemotherapy dosing based on BSA is not totally accurate, dose banding to within approximately 6 % of intended dose will not introduce additional variance that could affect toxicity or clinical outcomes.» Variabilité de réponse inter-patient • De manière générale, une variation inter-patient supérieure à 5 % est observée au niveau de la clairance des agents antinéoplasiques ((Chatelut et al., 2001; Kaestner et al. 2007) Tolérance des écarts de dose dans un essai clinique • Les directives de vérification des essais cliniques du National Cancer Institute (NCI) indiquent que la présence de déficience majeure au niveau des protocoles spécifiés dans un essai clinique entraine des questionnements sur la valeur des données obtenues. • Une déficience majeure au niveau de la dose de traitement se définit comme une déviation ou une erreur de calcul supérieure ou inférieure à 10 %. **Consultation d'un panel de patients :** Le manque de données scientifiques quant aux conséquences sur l'efficacité du traitement lié à une variation des doses de médicaments anticancéreux a été souligné par les participants. Ils ont rappelé que l'intérêt des patients réside surtout dans un traitement efficace. Même s'ils apparaissent minimes, les effets d'une variation proposée de 5 % demeurent inconnus pour plusieurs médicaments antinéoplasiques.
Savoirs expérientiels	Ø
Type de données	**Question 9: Quel est l'effet de l'application des principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques comparativement à la non-standardisation ou au non-arrondissement sur l'innocuité du traitement** **Question 10 : Quel est l'effet de l'application des principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur la préparation des médicaments (p.ex. : temps de préparation, pertes de produit, risque d'erreur ou de contamination croisée)?**
Données scientifiques	**EFFET SUR L'INNOCUITE** Standardisation des doses : • Aucune étude Arrondissement de doses : • Deux études rapportent que l'arrondissement de doses à la hausse n'entraine pas plus d'effets indésirables que l'arrondissement à la baisse. Alors qu'une étude rétrospective rapporte un nombre similaire d'effets indésirables entre l'arrondissement des doses et la littérature scientifique pour le traitement avec l'ipilimumab. Niveau de preuve scientifique : Insuffisant **EFFET SUR LE RISQUE D'ERREUR DANS LA PREPARATION DES DOSES** Standardisation des doses : • Aucune étude Arrondissement de doses : • Aucune étude **EFFET SUR LE RISQUE DE CONTAMINATION CROISEE DANS LA PREPARATION** Standardisation des doses : • Aucune étude Arrondissement de doses : • Aucune étude
Recommandations cliniques	Ø
Informations contextuelles	Il est indiqué dans la littérature scientifique, de manière narrative, que la préparation en série et en lot de doses standardisées pourrait réduire les risques de contamination croisée lors de la préparation, augmentant la sécurité du patient, mais aucune étude n'est disponible sur ce sujet.

	Il est indiqué dans la littérature scientifique, de manière narrative, que la préparation en série et en lot de doses standardisées pourrait réduire le risque d'erreurs, mais aucune étude n'est disponible sur ce sujet. **Consultation comité de suivi :** Certains membres se questionnent sur l'avantage de la standardisation des doses à ce sujet. Il existe de nouveaux systèmes de vérification de préparations qui ont vu le jour qui pourraient mieux réduire les risques d'erreur. **Consultation d'un panel de patients :** Le risque d'augmentation des effets indésirables, même avec une variation minime du dosage de médicaments antinéoplasiques, a été évoqué par les participants. Pour eux, l'absence d'effets indésirables associés à l'implantation des principes de standardisation et d'arrondissement des doses de médicaments anticancéreux devrait être démontrée.
Savoirs expérientiels	**Consultation des chefs de département de pharmacie :** Il a été énoncé par les chefs qu'une diminution du risque d'erreur est toujours positive autant pour le préparateur que pour le patient.
Type de données	**Qualité de vie et santé perçue par l'usager et appropriation de l'intervention**
Données scientifiques	Note : comme la majorité des établissements québécois effectuent une procédure de traitement en deux temps, le temps d'attente du patient avant l'administration de son traitement n'est pas un paramètre de résultat qui a été considéré dans la revue systématique. • Aucune étude
Recommandations cliniques	Ø
Informations contextuelles	**Consultation d'un panel de patients :** • Le manque de données scientifiques des conséquences sur la qualité de vie liées à une variation des doses de médicaments antinéoplasiques a été souligné par les participants. Ils ont rappelé, et en particulier pour les traitements palliatifs, que l'intérêt des patients réside surtout dans le maintien d'une qualité de vie acceptable. Même s'ils apparaissent minimes, les effets d'une variation proposée de 5 % demeurent inconnus pour plusieurs médicaments anticancéreux. • Même en comprenant que la standardisation des doses ne vise pas à uniformiser les traitements, les participants ont indiqué que cela s'éloigne d'une personnalisation nécessaire de l'utilisation des médicaments anticancéreux. Le terme « standardisation » porte à confusion et sous-entend le contraire de la personnalisation des soins. • Les participants ont rappelé l'importance pour les patients d'être informés et de participer activement aux décisions entourant leurs traitements. Ils ont remis en question cette capacité d'agir si des principes de standardisation ou d'arrondissement des doses sont appliqués. Ils ont également insisté sur l'importance pour les patients d'être informé de la possibilité – et des conséquences – d'avoir une dose standardisée, arrondie ou exacte selon son traitement. • Les participants ont affirmé que l'acceptabilité d'une certaine variation (p.ex. : 5 %) pourrait être plus grande si des données scientifiques étaient disponibles. Dans tous les cas, les protocoles de traitement et la standardisation ou l'arrondissement des doses ne devraient pas influencer le jugement clinique.
Savoirs expérientiels	Ø
Type de données	**Question 11: Quel serait le coût de l'application des principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques comparativement à la non-standardisation ou au non-arrondissement ?**
Données scientifiques	**IMPACT SUR LES PERTES D'AGENTS ANTINEOPLASIQUES :** Standardisation des doses **:** • Deux études rapportent une réduction des pertes (entre 4 et 10 %) lors de l'application de la standardisation des doses pour les diffuseurs de 5-FU, le prembrolizumab et le nivolumab. Niveau de preuve scientifique : Insuffisant Arrondissement des doses **:**

	• Quatre études rapportent une réduction des pertes (allant de 7 % à 97 % selon les agents) lors de l'application de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques (Note : 3 études sur 4 analysent les pertes d'anticorps monoclonaux) Niveau de preuve scientifique : Faible **IMPACT SUR LA REATTRIBUTION DES PREPARATIONS D'AGENTS ANTINEOPLASIQUES NON ADMINISTREES :** <u>Standardisation des doses :</u> • Aucune étude <u>Arrondissement de doses</u> : • Aucune étude **IMPACT SUR LES COUTS D'ACQUISITION DES AGENTS ANTINEOPLASIQUES :** <u>Standardisation des doses</u> **:** • Une étude rapporte une réduction du coût d'acquisition pour le pembrolizumab et le nivolumab (7,8 % et 15 % respectivement) lors de l'application de la standardisation des doses. Niveau de preuve scientifique : Insuffisant <u>Arrondissement des doses</u> **:** • Treize études rapportent que les arrondissements de doses à ± 5 ou 10 % selon le format du flacon amènent une réduction des coûts d'acquisition annuels (allant de 3 à 20 %). À noter, les anticorps monoclonaux représentent généralement les agents antinéoplasiques pour lesquels la réduction des coûts est la plus grande. Niveau de preuve scientifique : Modéré
Recommandations cliniques	**Guide de pratique clinique – HOPA (2018) :** Mentionne que l'arrondissement des doses représente une mesure relativement simple de réduire les pertes et que c'est une mesure relativement simple de réduire les coûts des soins de santé.
Informations contextuelles	**Enquête auprès des chefs de département de pharmacie (n=17) :** • La majorité (70,6 %) des chefs considère que la standardisation des doses pourrait procurer un avantage économique en raison d'une possible réduction des pertes d'agents antinéoplasiques. • Certains bémols ont été soulevés quant à l'impact économique possible de la standardisation pour des établissements à faible débit de préparation d'agents. Plusieurs articles et guides de pratique clinique mentionnent que la standardisation des doses réduit la quantité de reliquats jetés. Plusieurs articles et guides de pratique clinique mentionnent qu'un des avantages de la standardisation des doses est d'augmenter la possibilité de réattribuer des préparations, qui n'ont pas été administrées, à d'autres patients, réduisant ainsi les pertes. La présence de doses standards et la stabilité des préparations standardisées sont des facteurs qui facilitent la réattribution. **Consultation d'un panel de patients :** • Les participants ont manifesté un certain intérêt envers une réduction des pertes (et donc des coûts) associées à la préparation des médicaments anticancéreux, en ligne avec une saine gestion des ressources. Plus précisément, ils se sont questionnés sur les coûts associés à la standardisation ou à l'arrondissement des doses, et les économies qui peuvent réellement en être retirées. Ils ont évoqué d'autres coûts à prendre en considération, notamment les coûts d'implantation de ces principes au sein des établissements de santé.
Savoirs expérientiels	Ø
Type de données	**<u>Question 12</u>: Quel est l'impact de l'application des principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur les dépenses des autres composantes du système de santé (p. ex. : hospitalisation, spécialiste, soins à long terme) ?**
Données scientifiques	**IMPACT SUR LES TEMPS DE PREPARATION DES AGENTS ANTINEOPLASIQUES** <u>Standardisation des doses :</u> • Trois études rapportent une réduction importante (entre 31 et 45 %) du temps de préparation des doses d'agents antinéoplasiques avec l'application de la standardisation des doses.

	Niveau de preuve scientifique : Faible (temps de préparation) et insuffisant (retard de préparation) Arrondissement de doses : • Aucune étude **IMPACT SUR LES COUTS ASSOCIES A LA PREPARATION DES AGENTS ANTINEOPLASIQUES** Standardisation des doses : • Une étude rapporte une diminution théorique pouvant aller jusqu'à 9 % dans la l'équivalent temps plein (ETP) d'une unité de préparation avec l'application de la standardisation des doses pour 5 agents antinéoplasiques. Niveau de preuve scientifique : Insuffisant Arrondissement de doses : • Aucune étude
Recommandations cliniques	**Guide de pratique clinique du NESCN de 2015 :** • « Introducing dose banding will have minimal impact on the overall cost of the Trust's oncology medicine spend.» • «Investment in dose banding, were appropriate, is likely to be cheaper in the first instance than investing in new facilities or additional staff. It is however acknowledged that investment may be necessary in some units.» • «Dose banding is beneficial to commissioners as it reduces the on-cost paid to Trust to prepare ready-made doses, hence commissioners are willing to invest in dose banding as a means of saving the health economy money. Commissioners will potentially be able to negotiate incentives to introduce dose banding.»
Informations contextuelles	**Selon une évaluation du NICE :** • Il est mentionné qu'une analyse avant-après du temps de préparation à l'hôpital Musgrove Park montre une baisse du temps de préparation médian de 4,07 à 2,82 heures. • Il est mentionné que l'application de la standardisation des doses à l'hôpital Musgrove Park a réduit, dans l'unité de préparation, le temps du personnel de 31 heures par semaine reparti entre un pharmacien, deux techniciens et un assistant, résultant en une économie de 30 000 £ par an ou 8 800 £ pour 100 000 habitants desservis. **Baker et al 1998 :** • Dans le premier article traitant de standardisation des doses d'agents antinéoplasiques (Baker et al., 1998), il est mentionné : « Positive effects that have been observed include an increase in the number of patients that can be treated per clinic and a decrease in patient waiting times. Data collected in 1993 showed that 95% of all chemotherapy orders were supplied within 30 minutes; whereas, at the present time 95% of orders are available within 15 minutes.»
Savoirs expérientiels	**Consultation des chefs de département de pharmacie :** • Certains membres du comité ont indiqué qu'une réduction du temps de préparation était un avantage de la standardisation des doses qu'ils considéraient non négligeable. Ils mentionnent que la standardisation des doses de certains agents pourrait permettre de réduire la surcharge de travail dans leurs établissements grâce à la préparation en série ou en lot qui pourrait même bénéficier d'une certaine centralisation au travers de leurs installations. **Enquête auprès des chefs de département de pharmacie (n=17) :** • L'implantation du principe de standardisation des doses nécessite une réorganisation des processus ce qui pourrait entrainer des coûts (formation, soutien informatique, etc.).

Type de données	**Question 13: Quel serait l'impact de l'application des principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur la réorganisation du circuit de traitement antinéoplasiques dans les établissements de santé?**
Données scientifiques	Ø
Recommandations cliniques	**ARRONDISSEMENT DES DOSES :** **Guide de pratique clinique – HOPA (2018) :** • « Recommendation 1: On the basis of the published data, HOPA recommends that monoclonal antibodies and other biologic agents currently available be dose rounded to the nearest vial size within 10 % of the prescribed dose.» • « Recommendation 3: On the basis of the available literature, HOPA recommends that traditional cytotoxic agents be considered independently for dose rounding within 10 % of the prescribed dose.» • «Recommendation 4: On the basis of the inference that dose rounding will not influence clinical safety or effectiveness, HOPA supports use of the same threshold for dose rounding of anticancer drugs used for palliative and curative therapy.» **Cancer Care Ontario :** • Le principe d'arrondissement des doses pour s'ajuster au format du flacon d'agent, avec une tolérance de variation de ± 10 %, peut être considéré pour tous les agents et pour tous types de traitements • L'arrondissement doit être une décision éclairée du clinicien et être guidé par les paramètres spécifiques au patient et à la maladie, les buts du traitement et les risques de toxicité.
Informations contextuelles	**VARIATIONS DE DOSES TOLEREES ET TOLERABLES SELON LES PROFESSIONNELS DE LA SANTE CONSULTES - STANDARDISATION ET ARRONDISSEMENT DES DOSES** **Consultation du comité de suivi et des chefs de département de pharmacie :** • Dans la pratique actuelle au Québec, une variation de la surface corporelle de moins de 10 % en cours de traitement n'entrainera pas d'ajustement de la dose pour le cycle de traitement subséquent. **Enquête auprès des chefs de département de pharmacie (n=17) :** • 88,9 % des chefs de département utilisant l'arrondissement des doses (9/17) tolèrent un écart de variation de 0 à 5 % • 52,9 % des chefs de département tolèreraient une variation de 0 à 5 % lors de l'application du principe de standardisation des doses alors que 29,4 % des chefs indiquent pouvoir tolérer un écart allant jusqu'à 10 %, mais un écart dépendant de la marge thérapeutique de l'agent • 52,9 % des chefs de département ne tolèrent aucun écart de dose lors de la réattribution d'une préparation non administrée à un autre patient et 35,3 % tolère une variation entre 0 et 5 %. **Enquête auprès des hémato-oncologues (n=11) :** • 72,7 % des hémato-oncologues consultés tolèreraient une variation de plus de 0 à 5 % lors de l'application du principe de standardisation des doses alors que 18,2 % indiquent pouvoir tolérer un écart allant jusqu'à 10 %. • 63,6 % des hémato-oncologues consultés tolèreraient une variation de plus de 0 à 5 % lors de l'application du principe d 'arrondissement des doses alors que 27,3 % indiquent pouvoir tolérer un écart allant jusqu'à 10 % **ACCEPTABILITÉ DES PRINCIPES - STANDARDISATION DES DOSES :** **Extraits de la littérature narrative :** • Baker et al., (1998): « The oncology consultants were in support of the concept of dose-banding; at clinical audit, it was decided that, if doses were rounded up or down then a variance of no greater than 5 % from the calculated dose was acceptable."

	• Plumridge et al., (2001): «The pharmacists interviewed expressed strong, almost universal support for dose-banding, stating that it reduces the urgency for the pharmacy staff to prepare individualized doses.» • Kaestner et al., (2009): « 81 % of the respondents thought that dose-banding is a sensible way to rationalise chemotherapy dosing. Some, however, were less certain and 55 prescribers (15%) were of the opinion that dose-banding is 'probably' a good strategy, whereas 10 (3%) would be reluctant to use it.» • O'Leary et al., (2019) : « All respondents were accepting dose-rounding within a maximum of ±5 %, with responses varying from somewhat acceptable to perfectly acceptable.» • Guide de pratique clinique – NESCN (2015): The use of banded doses to give doses within 5 % of the prescribed dose was considered acceptable practice in a study undertaken by UK oncology pharmacists and demonstrated acceptable in practice in scotland. However in guidance on logarithmic dose banding a 6 % limit was agreed as acceptable following a national project. **Enquête auprès des chefs de département de pharmacie (n=17) :** • 62,5 % des chefs indiquent ne pas avoir de réticence clinique à l'application du principe de standardisation des doses. • 58,8 % des chefs sont réticents à l'administration d'une dose plus élevée de façon dépendante à l'agent employé • 41,2 % des chefs mentionnent ne pas avoir de réticence à l'administration d'une dose plus élevée tant que la dose demeure dans l'écart de tolérance préétabli. **Enquête auprès des hémato-oncologues (n=11) :** • 63,6 % des hémato-oncologues consultés sont plutôt en accord et 18,2 % sont totalement en accord avec une possibilité de réduction de dose pouvant résulter de la standardisation des doses. • 54,5 % des hémato-oncologues consultés sont plutôt en accord et 18,2 % sont totalement en accord avec une possibilité d'augmentation de dose pouvant résulter de la standardisation des doses. • Certains hémato-oncologues précisent que l'objectif du traitement (curatif vs palliatif) pourrait influencer l'acceptabilité d'une variation de dose. **ACCEPTABILITÉ DES PRINCIPES - <u>ARRONDISSEMENT DES DOSES</u> :** **Extraits de la littérature narrative :** • Field et al., (2010) : « A brief survey was administered to all medical oncologists working at these four hospitals (n = 12), and a response was received from nine (75 %). Three of the nine (33.3 %) oncologists were comfortable with an initial dose reduction of up to 10 % in the adjuvant setting, and seven of the nine (77.8 %) were comfortable with an initial dose reduction of up to 10 % in the setting of metastatic disease.» • Patel S. & Le A., (2012) : «From our survey of 51 hematology and oncology physicians, we received 19 responses. Four physicians reported that they do not prescribe rituximab often. Six physicians (40%) reported to be comfortable with a 5 % or less difference in dose deviation if rounding to the nearest vial. Five physicians (33 %) reported to be comfortable with a 10% or less difference in dose deviation. The remaining four physicians (27 %) were comfortable with a greater than 10 % dose deviation.» • Ibrahim, N. (2013) : « We surveyed the oncologists we have in adult oncology department. We received 10 responses. All of them accepted dose rounding up to 10 % in both biologic and chemotherapy drugs.» **Enquête auprès des chefs de département de pharmacie (n=17) :** • 52,9 % des chefs de département ont mentionné faire de l'arrondissement de doses. • La moitié de ces chefs de département ont mentionné qu'un arrondissement pouvait être effectué en raison des limites de précision dans la préparation, c'est-à-dire que la valeur à prélever est arrondie au plus proche entier • L'autre moitié indique faire de l'arrondissement afin d'éviter l'ouverture d'un nouveau

	flacon de produit dont le reliquat serait jeté et qu'une tolérance d'écart de dose de 5 % était en général appliquée. • Il est indiqué par les chefs de département qu'aucune politique claire n'est présente en ce qui concerne l'arrondissement des doses et cela même entre les installations d'un même établissement résultant ainsi en une variabilité de la pratique. **Enquête auprès des hémato-oncologues (n=11) :** • 72,7 % des hémato-oncologues consultés sont plutôt en accord et 9,1 % sont totalement en accord avec une possibilité de réduction de dose pouvant résulter de l'arrondissement des doses. • Certains hémato-oncologues précisent que l'objectif du traitement (curatif vs palliatif) pourrait influencer l'acceptabilité d'une variation de dose. **ACCEPTABILITÉ DES PRINCIPES - <u>STANDARDISATION ET ARRONDISSEMENT DES DOSES</u> :** **Consultation d'un panel de patients :** • Le cas échéant, les participants ont insisté sur une application prudente des principes de standardisation ou d'arrondissement, c'est-à-dire en fonction des patients, de la toxicité des agents anticancéreux et de la disponibilité d'études scientifiques.
Savoirs expérientiels	Ø
Type de données	**Question 14: Quelles seraient les étapes pour la mise en œuvre des principes de standardisation et d'arrondissement des doses à l'échelle provinciale (p.ex. : tous ou quelques établissements, toutes ou quelques spécialités) ?**
Données scientifiques	Ø
Recommandations cliniques	**REORGANISATION DE LA PROCEDURE DE PREPARATION DES DOSES D'AGENTS ANTINEOPLASIQUES - <u>ARRONDISSEMENT DES DOSES</u>** **Guide de pratique clinique – HOPA (2018) :** • « Recommendation 6: Institutions should develop policies through interdisciplinary efforts, which can be endorsed by a policy-managing body such as a pharmacy and therapeutics (P&T) committee or an oncology subcommittee. The policy should specify the cytotoxic and monoclonal antibody classes that are subject to dose rounding and the rounding limits for each class; describe the process for rounding ordered doses and documenting such changes; and spell out any applicable exceptions, such as drugs supplied in multidose vials or in circumstances where prescribers should be consulted prior to rounding by the pharmacist.»
Informations contextuelles	**REORGANISATION DE LA PROCEDURE DE PREPARATION DES DOSES D'AGENTS ANTINEOPLASIQUES - <u>STANDARDISATION DES DOSES</u>** Il est indiqué dans la littérature scientifique, de manière narrative, que l'implantation de la préparation anticipée en série ou en lot nécessite une réorganisation majeure de la procédure (p.ex. : planification, informatisation, infrastructure). Pour réaliser l'implantation de la standardisation des doses, il convient d'avoir une démarche globale qui nécessite l'appui de la direction et l'adhésion du corps médical. **Plumridge et al., (2001):** • « In introducing dose-banding, a well-designed educational program must be used that incorporates open communication. Informal discussions with key decision-makers, both in oncology and nursing, will assist in education, as well as provide valuable feedback on possible barriers and the potential for acceptance. Negotiation with hospital management and committees may also be required.» **Enquête auprès des chefs de département de pharmacie (n=17) :** • En tant que chefs de département, 82,4 % des chefs indiquent ne pas avoir de réticence organisationnelle à l'application du principe de standardisation des doses. **REORGANISATION DE LA PROCEDURE DE PREPARATION DES DOSES D'AGENTS ANTINEOPLASIQUES - <u>ARRONDISSEMENT DES DOSES</u>** **Enquête auprès des chefs de département de pharmacie (n=17) :** • 52,9 % des chefs mentionnent déjà faire de l'arrondissement de doses en raison des limites de précision dans la préparation ou afin d'éviter l'ouverture d'un nouveau flacon

	de produit dont le reliquat serait jeté et qu'une tolérance d'écart de dose de 5 % était appliquée. **APPLICATION DES PRINCIPES - <u>STANDARDISATION OU D'ARRONDISSEMENT DES DOSES</u>** **Enquête auprès des chefs de département de pharmacie (n=17) :** • La majorité (70,6 %) des chefs consultés pense qu'une combinaison d'arrondissement et de standardisation en fonction de l'agent employé pourrait être optimale ; 17,6 % considèrent l'arrondissement des doses uniquement comme une solution possible et 11,8 % optent pour la standardisation des doses. **Enquête auprès des hémato-oncologues (n=11) :** • La majorité (72,7 %) des hémato-oncologues consultés pense qu'une combinaison d'arrondissement et de standardisation en fonction de l'agent employé pourrait être optimale ; 9,1 % considèrent l'arrondissement des doses uniquement comme une solution possible et 18,2 % n'opteraient pour aucun de ces principes.
Savoirs expérientiels	**REORGANISATION DE LA PROCEDURE DE PREPARATION DES DOSES D'AGENTS ANTINEOPLASIQUES - <u>STANDARDISATION DES DOSES</u>** **Consultation des chefs de département de pharmacie :** • Une réorganisation majeure du circuit thérapeutique de traitement serait cependant nécessaire : mise à jour des protocoles de traitement, modification ou implantation des ordonnances préimprimées, formation, détermination des agents qui pourraient être standardisés et leurs doses standardisées et l'implantation d'un nouveau soutien informatique. **Consultation du comité de suivi :** • La réorganisation du travail au niveau des départements de pharmacie pour la préparation en série ou en lot ne semble pas un enjeu majeur. Cependant, l'informatisation du processus pourrait être un enjeu. • La planification de préparation en lot est possible, car les données sont disponibles bien que cela prendrait tout de même un certain temps pour faire cette planification. **REORGANISATION DE LA PROCEDURE DE PREPARATION DES DOSES D'AGENTS ANTINEOPLASIQUES - <u>ARRONDISSEMENT DES DOSES</u>** **Consultation du comité de suivi :** • Une réorganisation en fonction de l'arrondissement des doses serait plus simple que pour de la standardisation des doses **APPLICATION DES PRINCIPES - <u>STANDARDISATION OU D'ARRONDISSEMENT DES DOSES</u>** **Consultation des chefs de département de pharmacie :** L'avantage de la standardisation des doses ne serait pas tant dans une perspective de réduction des pertes, mais plus au niveau de l'organisation du travail et de l'optimisation des ressources disponibles. L'arrondissement des doses est intéressant pour plusieurs chefs de département, surtout pour les agents coûteux à faible débit de préparation tels que les anticorps monoclonaux.
Type de données	**Question 15: Quels sont les impacts de l'application des principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur l'environnement ?**
Données scientifiques	Ø
Recommandations cliniques	Ø
Informations contextuelles	Une réduction des pertes réduirait l'impact environnemental de l'élimination des agents antinéoplasiques. **Enquête auprès des chefs de département de pharmacie (n=17) :** • 100 % des chefs indiquent que les agents antinéoplasiques restant dans un flacon entamé sont éliminés par la procédure standard d'élimination des déchets cytotoxiques (contenants identifiés et incinération). • 23,5 % de chefs de département ont indiqué compiler les pertes et l'élimination des agents antinéoplasiques non utilisés dans leur établissement.

	Consultation d'un panel de patients : • Les participants ont mentionné que, comme patients, ils ont un intérêt limité à l'égard des impacts environnementaux de la préparation du traitement, mais, comme citoyen, ils y portent un grand intérêt.
Savoirs expérientiels	Ø
Type de données	**Question 16: Quels seront les indicateurs à implanter pour évaluer la mise en œuvre, l'acceptabilité et l'efficience de l'application des principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques ?**
Données scientifiques	Ø
Recommandations cliniques	Ø
Informations contextuelles	Dans la littérature scientifique sur la standardisation des doses, la pénétrance (évaluation du ratio correspondant au nombre de doses standardisées effectuées sur le nombre de doses standardisables selon les tables établies) est une valeur analysée. L'évaluation des temps de préparation, des équivalents temps plein (ETP), des pertes, des retours de préparation et leur réattribution et des économies de coût en pertes ou en acquisition sont également des indicateurs compilés. L'adhésion des spécialistes au principe de standardisation est aussi un indicateur présent dans la littérature.
Savoirs expérientiels	**Consultation des chefs de département de pharmacie :** • Un suivi des pertes de façon informatisée, bien que demandant du temps au préparateur, pourrait être un bon indicateur pour évaluer les retombées de l'application des principes de standardisation ou d'arrondissement des doses.
Type de données	**Question 17: L'impact réel de l'implantation de l'intervention pourrait-il être mesuré maintenant ou nécessiterait-il la mise en place d'un nouveau soutien informatique ?**
Données scientifiques	Ø
Recommandations cliniques	**Guide de pratique clinique – NCCP (2016) :** • « Dose banding may be constrained by limits within electronic prescribing systems. These constraints should be addressed locally.» • «Dose Adjustments and Dose reductions for banded doses: The preferred option is expected to be the default dose reduction process in the Medical Oncology Clinical Information System when it is introduced.»
Informations contextuelles	**Enquête auprès des chefs de département de pharmacie (n=17) :** • 58,8 % des chefs considèrent que l'implantation d'un nouveau soutien informatique serait importante pour la mise en place du principe de standardisation des doses, avec la possibilité d'un ajustement automatique des doses selon la standardisation. **Consultation du comité de suivi :** • Actuellement, il y a déjà certains systèmes informatiques qui ajustent la dose en fonction des traitements et du flacon. Donc ce ne serait probablement pas un problème de faire l'ajustement pour la standardisation ou l'arrondissement des doses dans les systèmes informatiques.
Savoirs expérientiels	Il est mentionné que l'informatisation du principe pourrait nécessiter un ajustement de la part du service infirmier quant à s'assurer de la validation et de l'administration du bon traitement au bon patient.

Type de données	Coûts d'opportunité
Données scientifiques	Ø
Recommandations cliniques	Ø
Informations contextuelles	**Enquête auprès des chefs de département de pharmacie (n=17) :** • Les pertes constatées sont considérées comme non négligeables par plus de 88,2 % des chefs de département. Cependant, peu de chefs ont pu fournir un chiffre quant aux montants que représentent ces pertes. • Six des 17 chefs consultés ont été en mesure de fournir une estimation, en termes monétaires, des pertes annuelles des agents antinéoplasiques dans leurs établissements, les montants variaient entre 50 000 $ et 750 000 $ pour un total de 2,54 millions de dollars. **Consultation d'un panel de patients :** • Dans un contexte d'un prix de plus en plus élevé des médicaments anticancéreux, les participants ont souligné l'importance de trouver des manières de réduire les coûts surtout si les économies mènent à des réinvestissements pour les patients recevant ces traitements. • Pour eux, la standardisation ou l'arrondissement des doses de médicaments anticancéreux n'est pas la seule voie à privilégier pour réduire les couts (p.ex., négociation des prix) d'autant plus que leurs conséquences sur les patients sont méconnues. • Ils ont également mentionné qu'il apparaît difficile en l'absence de données d'apprécier l'optimisation réelle de la gestion des ressources médicamenteuses et l'ampleur des économies à réaliser avec l'application de ces principes de standardisation ou d'arrondissement.
Savoirs expérientiels	Ø

ANNEXE B

Critères d'appréciation

Quatre critères d'appréciation ont été établis pour juger de la qualité des données scientifiques (tableau B-1)

Les limites méthodologiques des études

Le critère des limites méthodologiques des études juge du niveau selon lequel les données des études incluses dans la synthèse de la littérature pour établir les données de l'effet d'une intervention sur un résultat d'intérêt sont exemptes de biais associés au plan (devis) et à la conduite de ces études. L'appréciation de ce critère s'effectue en considérant les dimensions suivantes :

- La **quantité d'études** incluses dans la revue systématique de la littérature pour chaque question d'évaluation. Si la revue systématique est basée sur la revue des études de synthèses (revues systématiques avec ou sans méta analyse), le nombre d'études primaires incluses dans ces synthèses sera considéré.
- Le **plan d'étude optimal** pour répondre à la question d'évaluation associée au résultat d'intérêt. Selon l'objet de la prise de décision au niveau de la gouverne ou au niveau clinique, une question clinique ou décisionnelle peut être répondu en analysant des résultats issus de différentes sortes de plan d'études ; il peut s'agir d'études quantitatives comparatives ou non comparatives, des études qualitatives ou des études mixtes. Pour la détermination du plan d'étude optimal, voir le tableau B-2.
- Les **risques de biais** incluant l'évaluation de la **qualité méthodologique des études**. Ce critère permet de juger de l'adéquation 1) du processus adopté pour mener les études selon le plan envisagé et des mesures prises par éliminer les bais potentiels ; et 2) des méthodes de mesure des résultats d'intérêt. L'évaluation du risque de biais et de la qualité méthodologique se fera en fonction des outils proposés.
- La **précision** qui renvoie au niveau de certitude de l'estimation de l'effet d'une intervention par rapport à un résultat d'intérêt.

Tableau B-1 Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques

Critères d'appréciation
Limites méthodologiques des études • La quantité d'études incluses dans la synthèse de données. • Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation. • Le risque de biais/respect des critères méthodologiques. • La précision (taille de l'échantillon optimale et puissance statistique)
Cohérence/Fiabilité (*dependability*) • La cohérence dans l'effet de l'intervention, en considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure. • La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures.
Impact clinique • La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures. • L'atteinte des objectifs d'intervention
Généralisabilité/transférabilité • La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés. • La possibilité d'adaptation de l'intervention

Tableau B-2 Détermination du type d'étude le plus optimal pour les dimensions d'évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de recommandations pour la pratique

Dimensions d'évaluation	Type d'étude optimal		
	Approprié	**Suffisamment approprié**	**Peu approprié**
Efficacité d'une intervention	Revue systématique d'essais cliniques à répartition aléatoire avec ou sans méta-analyse	Essai contrôlé à pseudo-répartition aléatoire	Étude comparative sans témoins concomitants : Étude contrôle historique ; Étude à deux bras ou plus ; Série temporelle interrompue sans groupe parallèle
	Essai clinique à répartition aléatoire	Étude comparative avec des témoins concomitants : essai contrôlé expérimental sans répartition aléatoire ; étude de cohorte ; étude cas-témoins ; série temporelle interrompue avec un groupe témoins.	Série de cas avec des résultats soit post-test soit pré-test/post-test
Innocuité d'une intervention	Revue systématique des études de cohortes ou des essais contrôlés	Série de cas	Étude de cas
	Étude de cohorte ; Étude cas/témoin ; Essai clinique à répartition aléatoire.		
Recommandations pour la pratique	Revue systématique des guides de pratique	Guide de pratique dont les recommandations sont basées sur une synthèse narrative des données	Protocoles de soins
	Guide de pratique dont les recommandations sont basées sur une synthèse systématique des données	Consensus d'experts et lignes directrices	Opinion d'experts

Tableau B-3 Formulaire d'appréciation des recommandations

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Directive pour la formulation de la recommandation
Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est : ✓ associée à une obligation légale ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée.	▪ Pour la pratique L'intervention **<u>doit ou ne doit pas être</u> <u>appliquée</u>** à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation **<u>doit ou ne doit pas être</u> <u>appliquée</u>** à l'ensemble des situations.	La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse; et ✓ que l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficace).	▪ Pour la pratique L'intervention **<u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u>** à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation **<u>devrait être appliquée</u>** à l'ensemble des situations.	La recommandation est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe «devoir» à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action. *Exemples : « l'intervention X devrait être offerte … », « …devrait être proposée … », « le clinicien devrait discuter … ».*
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse ✓ l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficace). ✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficients sont disponibles et peuvent être considérées.	▪ Pour la pratique L'intervention **<u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u>** selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation **<u>pourrait être</u>** appliquée selon le contexte organisationnel.	La recommandation est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle, suivi du verbe « considérer ». *Exemple : « …. l'intervention X pourrait considérée … »; « l'usage de …pourrait être considérée … »*
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : ✓ Malgré l'absence de preuve scientifique, la preuve issue des savoirs expérientiels est suffisante pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants; ou à certains choix décisionnels.	▪ Pour la pratique L'intervention **<u>est considérée</u>** au cas par cas selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel **<u>est considéré</u>** au cas par cas selon le contexte organisationnel.	Le verbe « considérer » est utilisé.

ANNEXE C

Mandats des parties prenantes consultées

Comité de gouvernance

Son mandat a une portée stratégique afin, notamment, de favoriser la mise en œuvre efficace des recommandations et des mesures à privilégier parmi celles proposées par l'INESSS au regard des projets qui touchent le médicament et qui sont inclus dans le chantier de pertinence clinique.

Comité de suivi

Accompagner l'INESSS dans la réalisation de ses travaux afin d'assurer leur pertinence et la faisabilité de leur implantation.

À cette fin, le comité devra notamment :

- contribuer aux orientations initiales du projet;
- contribuer aux orientations prises en cours de réalisation;
- contribuer à l'atteinte des objectifs du projet en proposant des pistes d'action réalisables;
- contribuer aux orientations des recommandations finales et à leur implantation le cas échéant.

Comité consultatif

Accompagner l'INESSS afin d'assurer la crédibilité scientifique de ses travaux, la pertinence clinique et de pratique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. L'élaboration des recommandations sera faite avec le comité consultatif.

Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO)

Se prononcer sur la synthèse des données recueillies par l'INESSS et partager leurs connaissances et expertises.

Comité des chefs de département de pharmacie

Identifier les enjeux professionnels liés à un changement de la pratique clinique et organisationnels et s'assurer de l'utilité, de la faisabilité et de la pertinence des recommandations. Contribuer au projet en:

- aiguillant sur les pratiques et les besoins terrains, en fournissant des informations sur les différents contextes de soins et
- en veillant à dégager les enjeux cliniques et organisationnels.

Comité d’excellence clinique en usage optimal du médicament - protocoles médicaux nationaux et ordonnances

Contribuer à assurer la rigueur scientifique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des productions de l'INESSS. À cette fin, les membres partagent leurs connaissances et expertises en appui à l'exercice du cycle d'activités scientifiques de l'Institut en matière de priorisation, production, soutien à l'implantation, mesure et évaluation.

Panel consultatif de patients

Le panel consultatif de patients a pour objectif de recueillir la perspective des patients sur les principes évalués. La participation à ce type de panel a pour but d’échanger et de faire une réflexion de groupe avec d’autres patients. Cette consultation contribuera au projet en fournissant de l’information importante sur les enjeux d’acceptabilité et d’implantation des futures recommandations.

ANNEXE D

Questionnaire adressé aux chefs de département de pharmacie

Instructions pour remplir le questionnaire

Le présent questionnaire a pour but de récolter des informations clés sur la pratique clinique au sein des établissements de santé québécois. Il a été produit en appliquant un cadre théorique multicritère (CREDIS) qui soutient la décision juste et raisonnable. Les critères du questionnaire ont été définis pour évaluer la valeur globale de l'intervention. La colonne de droite intitulée « Enjeux et commentaires » présente une quarantaine de questions qui vous sont adressées. Lors d'un choix de réponses, vous pouvez surligner en jaune votre choix.

À cette étape-ci du projet, certains critères ne sont pas couverts par des questions mais sont visibles afin de partager avec vous l'ensemble des critères qui seront intégrés dans l'évaluation. Notez que tous les commentaires que vous jugerez intéressants à nous partager sont les bienvenus et cela pour tous les critères présentés. L'espace ne représente pas un enjeu ici. Si vous jugez pertinent de compléter ce questionnaire avec un pharmacien clinicien pratiquant en oncologie dans votre établissement, SVP indiquer son nom ci-dessous.

Nom du chef de département de pharmacie :

_____

Nom des établissements concernés :

_____

Personnes consultées (s'il y a lieu) :

_____

Nous vous invitons, avant de remplir ce questionnaire, à consulter la présentation « PowerPoint » qui vous a été transmise avec celui-ci. Cette présentation contient de l'information sur la méthodologie de l'INESSS ainsi que sur le principe de standardisation des doses.

QUESTIONNAIRE

Les couleurs du tableau ci-dessous représentent les grands domaines de l'évaluation de la valeur globale d'une intervention. Une intervention avec une valeur globale élevée répond à un besoin de santé et de bien-être de manière adéquate (pertinence et qualité de l'intervention -en vert), optimise l'utilisation des ressources et les coûts associés pour assurer la pérennité du système de santé et de services sociaux (SSSS) (durabilité – en jaune), contribue à une distribution juste et équitable des services (équité – en bleu), dont l'usage optimal peut être garanti par le SSSS et qui est bien adapté au contexte (connaissance du contexte – en orange), et pour laquelle les données reflétant ces différentes visions du monde sont claires et plausibles (sagesse – en orange).	
Description de l'intervention	**Domaine d'intervention :** Traitement du cancer avec des agents antinéoplasiques administrés par voie parentérale **Intervention:** Standardisation des doses d'agents antinéoplasiques **Population ciblée:** Adulte atteint de cancer recevant un agent antinéoplasique **Caractéristiques de l'intervention :** Ajustement de la dose d'agents antinéoplasiques calculée pour un traitement à une dose standardisé à l'aide d'une fourchette de doses préétablies **Porteurs de l'intervention** : Oncologue, pharmacien et infirmière œuvrant en oncologie **Comparateurs:** La pratique actuelle ou la non-standardisation **Fardeau économique de la condition :** Pertes d'agents antinéoplasiques

DOMAINES / Critères	Données synthétisées (issues de la littérature)	Enjeux et commentaires
CONTEXTE GÉNÉRAL		
E1 – Contexte historico-politico-culturel	En 2012, le comité sur la sécurité des médicaments antinéoplasiques de la Direction Générale de Cancérologie (DGC) indiquait qu'une standardisation des pratiques, autant pour les protocoles de chimiothérapie que pour la prescription et la préparation des médicaments antinéoplasiques, pourrait diminuer les risques d'erreurs et permettre d'assurer une prestation sécuritaire des services liés à ces traitements. En 2016, le Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques (CEPSP) recommandait que le pharmacien en oncologie s'engage dans les affaires professionnelles et la gestion en participant à l'évaluation, entre autres, de la gestion adéquate des ressources et des coûts reliés aux traitements anticancéreux. Dans un contexte où les médicaments anticancéreux représentent des coûts croissants et significatifs pour le réseau de la santé, le pharmacien en oncologie doit évaluer les inventaires nécessaires et s'assurer que les pertes soient minimales. De plus, des normes récentes de l'OPQ sur la préparation de produits stériles dangereux en pharmacie ont resserré les règles concernant les dates limites d'utilisation (DLU) d'un produit, entrainant un besoin de solutions pour réduire les pertes occasionnées par cette norme. Commentaires _____	
E2 – Visée commune et mandats/intérêts spécifiques	À l'intérieur du CEPSP, le groupe de travail sur l'optimisation de l'utilisation du contenu des flacons de médicaments antinéoplasiques mentionne que le principe de standardisation des doses pourrait permettre de diminuer les pertes et d'optimiser l'efficience des traitements. Le principe de standardisation des doses, connu sous le nom de « dose banding », a pour but d'optimiser la préparation des agents antinéoplasiques[1] autant au niveau de la durée, des pertes et du risque d'erreur lors de la préparation. Ce principe a été introduit vers la fin des années 1990 et début 2000 au Royaume-Uni et par la suite dans d'autres pays européens. En 2016, le « National Health Service (NHS) England » annonçait l'implantation du principe de façon nationale. Commentaires _____	

[1] Les agents antinéoplasiques dans le cadre de ce projet incluent les agents cytotoxiques et les anticorps monoclonaux.

NÉCESSITÉ DE L'INTERVENTION		
E3 – Gravité de la condition/situation	Critère non traité à ce stade-ci du projet	
E4 – Taille de la population ciblée	La Société canadienne du cancer[2] estime que : • 206 200 nouveaux diagnostics de cancer et 80 800 décès sont causés par cette maladie au Canada en 2017; • La moitié de tous les nouveaux cas seront attribuables au cancer du poumon, au cancer colorectal, au cancer du sein et au cancer de la prostate[3]; • Environ 1 Canadien sur 2 aura un cancer au cours de sa vie, et qu'un sur quatre en mourra. Rappelons que le Québec représente environ 23 % des Canadiens.	**Q1 :** Quel est le nombre annuel moyen de préparations de traitements antinéoplasiques pour une administration parentérale que vous effectuez dans vos établissements? Réponse : _____(en année financière ou calendrier) **Q2** : Est-ce que le nombre de préparations d'agents antinéoplasiques a augmenté dans les cinq dernières années dans vos établissements? ☐ Non ☐ Oui (spécifiez le %) : _____ **Q3 :** Quels sont, en moyenne, les cinq agents antinéoplasiques[1] les plus utilisés au cours des dernières années dans vos établissements? 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____
E5 – Besoins non comblés en matière d'efficacité de l'intervention	**Circuit thérapeutique pour un traitement antinéoplasique parentéral** La première étape, suite au choix du protocole de traitement anticancéreux approprié, est la détermination de la dose d'agent antinéoplasique à administrer au patient. Cette dernière est dépendante de plusieurs facteurs individuels. Notamment, la condition médicale du patient, ses données anthropométriques et ses analyses biochimiques sont considérées pour calculer la ou les doses nécessaires. Une fois calculée, une prescription est émise et transmise au département de pharmacie en vue de sa validation et de sa préparation. Le traitement est ensuite administré. Il existe deux façons de faire pour le traitement : 1) soit toutes ces étapes se déroulent dans une même journée (un temps) ou 2) soit les premières étapes se font une à quelques journées avant l'administration du traitement au patient (deux temps).	**Q4 :** Dans vos établissements, la procédure pour un traitement antinéoplasique parentéral se déroule-t-elle généralement en un ou deux temps? ☐ Se fait en général en un temps ☐ Moitié-moitié ☐ En deux temps pour la majorité des patients Commentaires : _____

[2] Vue d'ensemble des statistiques sur le cancer [site Web]. Disponible à : https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/cancer-statistics-at-a-glance/?region=qc.

[3] Les données sur le nombre de traitements antinéoplasiques ne sont pas disponibles actuellement.

	Préparations des doses d'agents antinéoplasiques Les médicaments antinéoplasiques destinés à une administration parentérale sont généralement reconstitués et préparés dans les départements de pharmacies d'établissement.	**Q5 :** Où sont préparés les traitements antinéoplasiques pour une administration parentérale? □ Dans chacun de vos établissements □ Service centralisé Commentaires : _____
	Préparations des doses d'agents antinéoplasiques – Charge de travail Dans un processus se déroulant en un temps, la préparation de la dose d'agent antinéoplasique débute le plus rapidement possible après la réception de la prescription et est délivrée pour l'administration au patient par la suite. Dans une procédure en deux temps, la préparation de la dose d'agent antinéoplasique débute dès la réception de la prescription, si la stabilité de l'agent le permet, sinon elle est préparée le matin même de l'administration au patient. Les préparations faites en avance sont prêtes pour leur administration à l'arrivée du patient. Il nous a été mentionné que les prescriptions rédigées le vendredi seront, en général, préparées le lundi matin.	**Q6 :** Constatez-vous une surcharge générale de travail reliée à la quantité de préparations d'agents antinéoplasiques dans vos établissements? □ Oui □ Non Commentaires : _____ **Q7** : Constatez-vous des retards dans la procédure de préparation? □ Oui □ Non Commentaires : _____ **Q8 :** Si oui, quels sont selon vous le(s) facteur(s) responsables de ces retards? Réponse : _____ **Q9 :** Dans les cas où la procédure se déroule en un temps, avez-vous constaté de longs délais d'attente pour le patient entre les premières étapes (analyse, calcul, préparation) et l'administration du traitement? □ Non □ Oui (spécifiez) : _____ **Q10 :** Dans les cas où la procédure se déroule en deux temps, avez-vous constaté de longs délais d'attente pour le patient entre les premières étapes (analyse, calcul, préparation) et l'administration du traitement? □ Non □ Oui (spécifiez) : _____ **Q11** : Dans les cas d'une procédure de traitement en deux temps, est-ce que la fin de semaine occasionne une surcharge de travail les lundis? □ Oui □ Non Commentaires : _____

	Préparations des doses d'agents antinéoplasiques – Pertes d'agents antinéoplasiques Lors de la préparation d'agents antinéoplasiques, il arrive que des pertes de produit, parfois considérables, ne puissent être évitées. Ces pertes peuvent découler d'une courte stabilité physico-chimique d'un agent ne permettant pas l'utilisation complète d'un flacon entamé dans le temps imparti. Elles peuvent également provenir de l'application de norme de stabilité microbiologique nécessitant l'élimination des reliquats d'agents avant une possible contamination microbienne, notamment les normes récentes de l'OPQ qui ont resserré les règles concernant les dates limites d'utilisation (DLU) d'un produit. En outre, la mise en place dans la plupart des établissements de santé du Québec d'un système de traitement de chimiothérapie en deux temps a amené une augmentation du risque d'une inutilisation et élimination de préparations d'agents antinéoplasiques en raison de changement de dernière minute (p.ex. : absence du patient, changement de condition du patient, intempéries).	**Q12** : Dans vos établissements, avez-vous constaté des pertes d'agents antinéoplasiques causées par la nécessité de jeter les agents restants dans un flacon entamé ? □ Oui, dans tous nos établissements □ Oui, mais surtout dans les établissements avec un plus faible débit de traitement □ Non Commentaires : _____ **Q13 :** Si oui, ces pertes sont-elles reliées à des agents : □ Peu utilisés □ Fréquemment utilisés □ Les deux Commentaires : _____ **Q14 :** Si oui, considérez-vous que ces pertes sont : □ Négligeables □ Raisonnables □ Considérables Commentaires : _____ **Q15** : Si vous avez constaté des pertes d'agents antinéoplasiques, à combien annuellement pouvez-vous chiffrer ces pertes pour vos établissements? Commentaires : _____ **Q16** : Est-ce que les récentes normes de stabilité établies par l'OPQ (2014-02) ont affecté les pertes? □ Non □ Oui (spécifiez) : _____ **Q17 :** Selon vous, est-ce que la centralisation des préparations d'agents antinéoplasiques pourrait permettre de réduire les pertes? □ Oui □ Non (spécifiez) : _____ **Q18** : Est-ce que la mise en place d'une procédure en deux temps a entrainé une augmentation des retours de préparation en raison d'annulation ou de modification de traitement?

		□ Oui □ Non Commentaires : _____ **Q19** : Considérez-vous que les pertes en raison des retours de préparations sont : □ Négligeables □ Raisonnables □ Considérables Commentaires : _____ **Q20 :** Lors du retour d'une préparation, réussissez-vous à la réattribuer à un autre patient? □ Souvent (> 75 %) □ Régulièrement (50 - 75 %) □ Quelques fois (25 - 50 %) □ Rarement (0-25 %) Commentaires : _____ **Q21** : Lors de la réattribution d'une préparation, quel pourcentage d'écart avec la dose calculée acceptez-vous? □ Aucun □ 0 - 5 % □ 0 – 10 % □ > 10 % Commentaires : _____
	Préparations des doses d'agents antinéoplasiques – Risques d'erreur En 2012, le comité sur la sécurité des médicaments antinéoplasiques de la DGC indiquait qu'une standardisation des pratiques, autant pour les protocoles de chimiothérapie que dans la prescription et la préparation des médicaments antinéoplasiques, pourrait diminuer les risques d'erreur et permettre d'assurer une prestation sécuritaire des services liés à ces traitements.	**Q22 :** Dans vos établissements, le taux d'erreur survenant au cours de la procédure de préparation des traitements est-il : □ Nul □ Faible □ Modéré □ Élevé Commentaires : _____ **Q23 :** Quel(s) est (sont) le(s) type(s) d'erreurs le(s) plus fréquent(s)? □ Erreur de calcul de la surface corporelle □ Erreur de calcul de la dose □ Erreur de préparation □ Erreur d'attribution de la préparation □ Erreur dans l'administration du traitement □ Autre : _____ Commentaires : _____

	Préparations des doses d'agents antinéoplasiques – Solutions pour diminuer les pertes Selon les différentes informations obtenues, une quantité substantielle d'agents antinéoplasiques serait éliminée chaque année sans servir pour un patient, entraînant une hausse des coûts de traitement et générant un impact négatif sur l'environnement. Plusieurs approches sont possibles afin de réduire les pertes (p.ex. : arrondissement de doses, regroupement de traitement similaire, standardisation des doses)	**Q24** : Dans vos établissements, regroupez-vous les traitements employant les mêmes agents antinéoplasiques afin de réduire leurs pertes? □ Non □ Oui (spécifiez) : _____ **Q25 :** Si oui, considérez-vous avoir réduit les pertes de façon : □ Négligeable □ Raisonnable □ Considérable Commentaires : _____
	Arrondissement des doses Aux États-Unis, l'Association de pharmaciens en oncologie et hématologie (HOPA) recommande : Qu'un arrondissement de dose pour un agent cytotoxique traditionnel soit fait, lorsque nécessaire, de façon spécifique à l'agent et cela dans une limite correspondant à un maximum de 10 % de la dose prescrite. Cette pratique s'avèrerait surtout utile pour éviter d'ouvrir une nouveau flacon d'agent et d'en prélever qu'une petite quantité lorsqu'il y a suffisamment d'agents dans un flacon entamé une fois l'arrondissement appliqué (avec un maximum de 10 % par rapport à la dose nécessaire).	**Q26:** Appliquez-vous l'arrondissement des doses dans vos établissements? □ Non □ Oui (svp, spécifiez le ou les agent(s)) : _____ Commentaires : _____ **Q27** : Si oui, quelle variation tolérez-vous? □ 0 – 5 % □ 0 – 10 % □ > 10 % Commentaires : _____
	Standardisation des doses La standardisation des doses est un principe dans lequel la dose individuelle calculée d'agents antinéoplasiques, lorsqu'incluse à l'intérieur d'une fourchette de dose, est ajustée à une dose standard prédéterminée correspondante. Les fourchettes de doses sont établies de façon spécifique à chacun des agents sélectionnés en fonction de l'étendue de la gamme de doses employées dans les dernières années avec pour objectif d'établir le minimum de doses standardisées pour couvrir un maximum de traitements. La variation tolérée entre la dose calculée et la dose standardisée est établie selon le type d'agents antinéoplasiques, notamment en fonction de sa marge thérapeutique. La tolérance d'écart peut passer de 5 % pour un agent à marge thérapeutique étroite à un maximum de 10 % pour une marge plus large. *(vous pouvez consulter la présentation « PowerPoint » pour plus d'information)*	**Q28 :** Appliquez-vous la standardisation des doses dans vos établissements? □ Non □ Oui (svp, spécifiez le ou les agent(s)) : _____ **Q29** : Le principe de standardisation des doses tolère une variation entre la dose calculée et la dose préparée pouvant aller jusqu'à 10 % dépendamment de l'agent employé. Pour vos établissements, quelle variation seriez-vous prêt(e)s à accepter? □ Aucun □ Entre 0 et 5 % □ Entre 0 et 10 % □ Entre 0 à 10 % en fonction de la marge thérapeutique de l'agent Commentaires : _____ **Q30 :** L'application du principe de standardisation des doses peut entrainer un ajustement de dose à la hausse (selon le maximum de tolérance établie). Êtes-vous réticent à l'application d'une hausse de dose pour une préparation antinéoplasique?

		□ Oui □ Cela dépend de l'agent □ Non, tant que la hausse demeure à l'intérieur de l'écart de tolérance Commentaires : _____ **Q31 :** En tant que pharmacien, êtes plus favorable à l'application du principe de l'arrondissement des doses ou à celui de standardisation des doses? □ Arrondissement des doses □ Standardisation des doses □ Une solution mixte (arrondissement et standardisation) en fonction de l'agent Commentaires : _____

RÉSULTATS DE L'INTERVENTION : PERSPECTIVE CLINIQUE		
E6 – Efficacité & qualité de l'intervention (justesse clinique)	Critère non traité à ce stade-ci du projet	
E7 – Effets indésirables et gestion de risque associés à l'intervention	Critère non traité à ce stade-ci du projet	
RÉSULTATS DE L'INTERVENTION : PERSPECTIVE USAGER ET PROCHE AIDANT		
E8 – Impact de l'intervention sur la qualité de vie et santé perçue par l'usager et proche aidant	Critère non traité à ce stade-ci du projet	
E9 – Appropriation par l'usager et proche aidant de l'intervention	Critère non traité à ce stade-ci du projet	
E10 – Type de bénéfice fourni par l'intervention **E10.1.Bénéfice préventif** **E10.2 Bénéfice thérapeutique**	Critère non traité à ce stade-ci du projet	
CONSÉQUENCES ÉCONOMIQUES DE L'INTERVENTION		
E11 – Coût de l'intervention pour MSSS	**Application du principe de standardisation des doses – Coût de l'intervention** L'application du principe de standardisation des doses d'agents antinéoplasiques pourrait diminuer les pertes, réduire les risques d'erreur et augmenter l'efficacité de la préparation des agents. Toutefois, afin de profiter de ces avantages une certaine réorganisation du circuit du médicament semblerait nécessaire, tant au niveau de la planification que de l'organisation de la préparation des doses. L'application du principe pourrait également nécessiter un certain rehaussement technologique et de l'investissement en infrastructure.	**Q32 :** Selon vous, est-ce que l'application du principe de standardisation des doses pourrait procurer un avantage économique au système de santé québécois? □ Oui □ Non □ Ne sais pas Commentaires : _____
E12 – Autres coûts pour le	Critère non traité à ce stade-ci du projet	

MSSS liés à l'intervention		
ROBUSTESSE DES CONNAISSANCES RELATIVES À L'INTERVENTION		
E15 – Qualité des données scientifiques	Critère non traité à ce stade-ci du projet	
E16 – Qualité des informations contextuelles et du savoir expérientiel	Critère non traité à ce stade-ci du projet	
ASPECTS RELATIFS AU CONTEXTE DE L'INTERVENTION & FAISABILITÉ		
E17– Accord de l'intervention avec le mandat et portée du SSSS	Critère non traité à ce stade-ci du projet	
E18- Capacité du système et usage optimal	**Application du principe de standardisation des doses – Enjeux cliniques et organisationnels** L'application du principe de standardisation des doses génère des doses à préparer avec des valeurs communes facilitant la tâche aux préparateurs et diminuant les risques d'erreur durant la préparation. De plus, puisque les agents standardisés possèdent normalement une stabilité physico-chimique étendue, la préparation des doses d'un agent peut se faire de façon anticipée afin de couvrir une période de traitement de plusieurs jours et la préparation du même agent peut également se faire en série. Ce type de préparation anticipée et en série permet ainsi une optimisation de l'usage de flacons d'agents antinéoplasiques, limite les pertes et permet de réduire les risques d'erreurs et de contamination croisée reliés à la préparation.	**Q33:** En tant que pharmacien, avez-vous une réticence clinique à l'application du principe de standardisation des doses aux agents antinéoplasiques? □ Non □ Oui (spécifiez) : _____ **Q34:** En tant que chef de département de pharmacie, avez-vous une réticence organisationnelle à l'application du principe de standardisation des doses des agents antinéoplasiques dans vos établissements? □ Oui □ Non Commentaires : _____ **Q35 :** Si oui, quel est l'élément majeur qui pourrait nuire ou empêcher l'application du principe de standardisation des doses dans vos établissements? Réponse : _____

	Application du principe de standardisation des doses – Enjeux informatiques	**Q36 :** Quel logiciel de pharmacie utilisez-vous dans vos établissements pour la gestion des traitements antinéoplasiques parentéraux? Réponse : _____ **Q37 :** Avez-vous accès, avec votre logiciel actuel, aux données (p.ex. : nombre de traitements par agent et par dose d'agent, nombre de préparations retournées et réattribuées) concernant l'usage des agents antinéoplasiques? □ Oui □ Non Commentaires : _____ **Q38 :** Si oui, est-ce qu'il serait possible de partager ces données avec l'INESSS? □ Oui □ Non Commentaires : _____ **Q39 :** Selon vous, l'implantation du principe de standardisation des doses nécessiterait-elle la mise en place d'un nouveau soutien informatique? □ Oui □ Non Commentaires : _____ **Q40** : Si oui, y aurait-il un avantage à ce que le système informatique ajuste automatiquement la dose prescrite à la dose standardisée selon les fourchettes de doses préétablies? □ Oui □ Non Commentaires : _____
E19– Accessibilité à l'ensemble de la population ciblée	Critère non traité à ce stade-ci du projet	
E20 –Priorités sociales	Critère non traité à ce stade-ci du projet	

E21- Impact environnemental	**Éliminations des agents antinéoplasiques inutilisables** Une quantité substantielle d'agents antinéoplasiques est éliminée chaque année sans servir pour un patient, générant un impact négatif sur l'environnement.	**Q41 :** Dans vos établissements, comment éliminez-vous les reliquats d'agents antinéoplasiques inutilisables et les préparations non employées et impossibles à réattribuer? Réponse : _____ **Q42 :** Dans vos établissements, compilez-vous les pertes pour chaque agent antinéoplasique? □ Oui □ Non Commentaires : _____ **Q43:** Si oui, est-ce qu'il serait possible de partager ces données avec l'INESSS? □ Oui □ Non Commentaires : _____
EXERCICE BUDGÉTAIRE ET PRIORISATION BASÉE SUR LA VALEUR GLOBALE		
E22 - Coûts d'opportunité au niveau des ressources SSSS et caractère abordable financièrement	Critère non traité à ce stade-ci du projet	
E23 - Coûts d'opportunité au niveau des ressources de l'usager et caractère abordable financièrement	Critère non traité à ce stade-ci du projet	

ANNEXE E

Questionnaire adressé aux membres de l'AMHOQ

STANDARDISATION ET ARRONDISSEMENT DES DOSES

INTRODUCTION

Le Ministère de la Santé et des Services sociaux a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de produire un avis visant à évaluer la pertinence et la faisabilité de mettre en œuvre les principes de standardisation ("banding") et d'arrondissements ("rounding") des doses d'agents antinéoplasiques dans les établissements de santé québécois.

Par le biais de ce court questionnaire, l'INESSS veut recueillir votre opinion sur l'application de ces principes.

Votre participation à ce questionnaire est volontaire. Les informations recueillies seront analysées de façon à ce qu'aucune information ne permette de vous identifier.

Votre nom sera indiqué uniquement dans l'avis, à la rubrique des remerciements.

La date limite pour répondre à ce questionnaire est le **21 février 2019.**

Nous vous remercions de votre intérêt

* 1. IDENTIFICATION DU RÉPONDANT

Nom	
Établissement	
Profession	

STANDARDISATION ET ARRONDISSEMENT DES DOSES

INTRODUCTION - Standardisation des doses

Standardisation des doses (« dose banding »)

1

Le principe de standardisation des doses a pour but d'optimiser la préparation des agents antinéoplasiques autant au niveau de la durée de stabilité, des pertes que du risque d'erreur lors de la préparation. Ce principe a été introduit vers la fin des années 90 et début 2000 au Royaume-Uni et dans plusieurs pays européens par la suite. En 2016, le « National Health Service (NHS) England » annonçait l'implantation du principe de façon nationale.

La standardisation des doses est un principe dans lequel la dose individuelle calculée d'agents antinéoplasiques, lorsqu'incluse à l'intérieur d'une fourchette de dose, est ajustée à une dose standard prédéterminée correspondante. Les fourchettes de doses et les doses standardisées sont élaborées de manière à respecter une variation maximale préétablie spécifiquement pour l'agent (p.ex. : ± 5 % de la dose calculée). Ainsi, afin d'appliquer le principe de standardisation des doses, un tableau de fourchettes de dose est produit spécifiquement pour l'agent et est généralement intégré à un logiciel de prescription (Tableau 1).

Tableau 1 - Exemple de tableau de standardisation des doses

Fourchettes de dose (mg)	Dose standardisée (mg)	Variation maximale
1651-1750	1700	3,0 %
1751-1850	1800	2,8 %
1851-2000	1900	5,3 %

INTRODUCTION - Arrondissement des doses

Arrondissement des doses (« dose rounding »)

Le principe d'arrondissement des doses a pour but d'optimiser l'usage des fioles d'agents antinéoplasiques. Le principe consiste à permettre un certain pourcentage d'écart entre la dose calculée et la dose prélevée dans une fiole afin d'éviter l'ouverture d'une nouvelle fiole qui mènerait à l'élimination du reste de son contenu. Dans ses recommandations, l'association américaine des pharmaciens en oncologie et en hématologie (HOPA) indique que pour les agents antinéoplasiques (incluant les agents cytotoxiques, les anticorps monoclonaux et tout autre agent biologique pharmaceutique), un arrondissement pouvant aller jusqu'à 10 % d'écart

est acceptable.

INESSS LE SAVOIR PREND FORME — STANDARDISATION ET ARRONDISSEMENT DES DOSES

QUESTIONS (1/3)

Informations complémentaires sur les principes de standardisation et d'arrondissements des doses d'agents antinéoplasiques

Actuellement, aucune donnée scientifique n'a été publiée quant à l'effet de la standardisation et de l'arrondissement des doses sur l'efficacité et l'innocuité des agents antinéoplasiques. Toutefois, au niveau pharmacocinétique, deux articles scientifiques n'ont démontré aucune différence statistiquement significative dans l'aire sous la courbe lors de l'administration des agents antinéoplasiques standardisés suivants : cisplatine, docétaxel, doxorubicine, irinotecan, nivolumab et pembrolizumab, topotecan. Cependant, une différence significative, mais faible, a été identifiée pour le paclitaxel.

Question:
L'application du principe de standardisation des doses peut entrainer une hausse ou une baisse de la dose d'agent antinéoplasique qui sera administrée au patient :

* 2. Je suis __(votre choix)__ avec une possible baisse de la dose qui sera administrée

- ◯ Totalement en désaccord
- ◯ Plutôt en désaccord
- ◯ Plutôt en accord
- ◯ Totalement en accord

Commentaires

3

* 3. Je suis __(votre choix)__ avec une possible hausse de la dose qui sera administrée

- ◯ Totalement en désaccord
- ◯ Plutôt en désaccord
- ◯ Plutôt en accord
- ◯ Totalement en accord

Commentaires

* 4. Advenant l'application du principe de standardisation des doses, quelle variation entre la dose calculée et la dose préparée seriez-vous prêt(e)s à accepter ?

- ◯ Aucune
- ◯ Entre 0 et 5 %
- ◯ Entre 0 et 10 %
- ◯ Entre 0 et 5 ou 10 % en fonction de la marge thérapeutique de l'agent

Commentaires

INESSS LE SAVOIR PREND FORME — STANDARDISATION ET ARRONDISSEMENT DES DOSES

QUESTIONS (2/3)

4

* 5. Lors de la préparation d'agents antinéoplasiques pour vos patients, seriez-vous en accord avec l'application d'un arrondissement à la baisse de la dose ?

- ◯ Totalement en désaccord
- ◯ Plutôt en désaccord
- ◯ Plutôt en accord
- ◯ Totalement en accord

Commentaires

* 6. Advenant l'application du principe d'arrondissement de la dose, quelle variation dans la dose seriez-vous prêt(e)s à tolérer ?

- ◯ Aucune
- ◯ Entre 0 et 5 %
- ◯ Entre 0 et 10 %
- ◯ Plus que 10 %

Commentaires

INESSS LE SAVOIR PREND FORME — STANDARDISATION ET ARRONDISSEMENT DES DOSES

QUESTIONS (3/3)

* 7. En tant qu'hématologue et oncologue, seriez-vous plus favorable à l'application du principe de l'arrondissement des doses ou à celui de standardisation des doses ?

- ◯ Arrondissement des doses uniquement
- ◯ Standardisation des doses uniquement
- ◯ Solution mixte (arrondissement et standardisation)
- ◯ Aucun de ces principes

Commentaires

8. Avez-vous d'autres commentaires concernant la pertinence et la faisabilité de mettre en œuvre les principes de standardisation et d'arrondissements des doses d'agents antinéoplasiques dans les établissements de santé québécois ?

ANNEXE F

Méthodologie et résultats du questionnaire sur la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques

MÉTHODOLOGIE

Population cible

Afin de s'assurer que l'orientation et le déroulement du projet correspondent aux besoins du milieu, l'INESSS a décidé de former un comité constitué uniquement de chefs de département de pharmacie en établissements de santé du Québec. Ce choix est motivé par le fait qu'ils sont directement concernés par les recommandations qui seront élaborées. En conséquence, l'INESSS souhaite s'assurer que leurs connaissances expérientielles, valeurs, attentes et besoins sont pris en considération au moment de l'évaluation et qu'ils se reflètent dans les recommandations.

Parmi l'ensemble des 26 chefs de département de pharmacie, 18 ont accepté de faire partie de ce comité.

Outil de collecte de données

Afin d'optimiser la collecte de données, deux approches ont été employées : un questionnaire numérique et une consultation téléphonique. Le questionnaire numérique visait à effectuer une première collecte de données expérientielles et contextuelles relatives aux différents milieux représentés par le comité des chefs de département de pharmacie. Il donnait également à chacun la possibilité d'exprimer sa perspective de clinicien ou de clinicienne sur les principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques ainsi que leur vision de gestionnaire sur les enjeux soulevés par une possible implantation de ces principes. La rencontre téléphonique visait à obtenir de l'information supplémentaire et plus qualitative, information qui est plus difficile à obtenir par un questionnaire numérique.

Questionnaire numérique

Le questionnaire visant à récolter de l'information clé sur les procédures de préparation des agents antinéoplasiques au sein des établissements de santé québécois a été construit en appliquant un cadre théorique multicritère (CREDIS) qui soutient la décision juste et raisonnable. Les critères du questionnaire ont été définis afin d'évaluer la valeur globale de l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses.

Le questionnaire a été envoyé par courriel, le 22 novembre 2018, à tous les membres du comité des chefs de département de pharmacie. Une période de trois semaines a été accordée à chacun des chefs pour remplir le questionnaire seul ou avec l'aide de collègues.

Le questionnaire comprenait 43 questions dont la majorité étaient des questions à choix multiple. Pour chacune des questions, les chefs de département pouvaient également rédiger des commentaires. Une grande majorité des questions concernaient l'aspect de

la nécessité de l’intervention. Les autres questions couvraient les aspects économiques, de faisabilité de l’intervention et l’impact environnemental.

Consultation téléphonique

Une consultation téléphonique d’une durée d’une heure et demie a été tenue le 17 janvier 2019. Un résumé des résultats du sondage a été présenté aux membres du comité qui ont par la suite été questionnés afin de complémenter l’information obtenue à partir des questionnaires remplis.

RÉSULTATS

Les 18 chefs de département de pharmacie membres du comité ont reçu le questionnaire. Dix-sept questionnaires ont été remplis et retournés (taux de réponse de 94 %). Parmi les questionnaires remplis, 8 proviennent de centres intégrés de santé et de services sociaux (CISSS), 7 de centres intégrés universitaires de santé et de services sociaux (CIUSSS) et 2 d'établissements non fusionnés (tableau 1). Ces questionnaires remplis présentent donc une couverture de 62 % des CISSS, 78 % des CIUSSS et de 29 % des établissements non fusionnés. Toutefois, les grands centres universitaires comme le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et le Centre universitaire de santé McGill (CUSM) n'ont pas répondu au questionnaire.

En ce qui a trait aux régions administratives du Québec, 14 des 17 régions (82 %) sont représentées par les questionnaires remplis. En Montérégie, 1 CISSS sur 3 (33 %) a répondu au questionnaire alors que pour l'île de Montréal 3 CIUSSS sur 5 ont répondu.

Au total, 34 personnes ont participé à la rédaction des réponses des questionnaires : 17 chefs de département et 17 collègues de travail.

Tableau F-1 Provenance des questionnaires remplis

Type d'établissement	Nom/Région de l'établissement	Sigle employé
CISSS	Abitibi-Témiscamingue	CISSS AT
	Bas-Saint-Laurent	CISSS BSL
	Chaudière-Appalaches	CISSS CA
	Côte-Nord	CISSS CN
	Laurentides	CISSS L
	Laval	CISSS Lav
	Montérégie-Centre	CISSS MC
	Outaouais	CISSS O
CIUSSS	Capital-Nationale	CIUSSS CN
	Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal	CIUSSS CSMTL
	Est-de-l'Île-de-Montréal	CIUSSS EMTL
	Estrie – CHUS	CIUSSS E-CHUS
	Mauricie-et-du-Centre-du-Québec	CIUSSS MCQ
	Nord-de-l'Île-de-Montréal	CIUSSS NordMTL
	Saguenay–Lac-Saint-Jean	CIUSSS SLSJ
Établissements non fusionnés	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval	IUCPQ-UL
	Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval	CHUQ-UL

Préparation des traitements antinéoplasiques

Nombre, croissance et agents les plus fréquemment employés

Le nombre de préparations de traitements antinéoplasiques pour une administration parentérale varie entre les établissements analysés (figure 1), leur nombre allant 1 976 à 48 773 préparations/année. Par conséquent, les questionnaires remplis couvrent autant les établissements à faible débit que ceux à fort débit de préparation d'agents antinéoplasiques. Le nombre de préparations au CIUSSS E-CHUS n'était pas disponible; toutefois, 14 706 patients ont été traités avec des agents antinéoplasiques au cours de la dernière année.

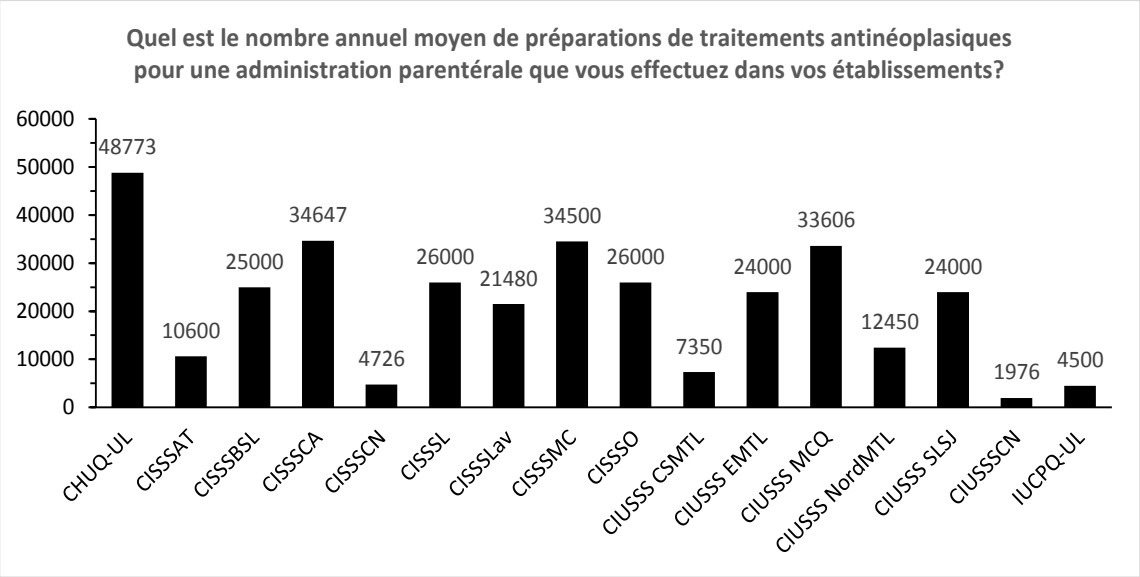


Figure F-1 Nombre annuel moyen de préparations de traitements antinéoplasiques pour une administration parentérale, par établissement

Dans tous les établissements, sauf trois (CISSS CA, CISSS CN et CIUSSS CN), une croissance du nombre de préparations a été constatée par les chefs de département au cours des cinq dernières années. Dans les établissements avec une croissance, cette dernière est en moyenne d'environ 14 %. À noter qu'au CISSS CN, après quelques années de baisse dans le nombre de préparations, une croissance de 15 % a été observée au cours de l'année dernière. Selon certains membres du comité, une portion de cette croissance pourrait être liée à la montée de l'immunothérapie et à la croissance du nombre de cas de cancer. Pour l'instant, les membres du comité estiment que la croissance du nombre de préparations persistera encore quelque temps.

Les dix agents antinéoplasiques les plus fréquemment préparés dans les établissements sont : 5-Fluorouracile, paclitaxel, carboplatine, cyclophosphamide, nivolumab, rituximab, trastuzumab, gemcitabine, irinotécan et oxaliplatine. Il a également été mentionné qu'il y avait actuellement une croissance majeure du nombre de préparations de traitement d'immunothérapie et, par conséquent, un risque d'augmentation du coût des pertes.

Procédure de traitement, surcharge de travail, retard dans la préparation et délais d'attente

Dans la majorité des établissements (82,4 %), la procédure de traitement du patient se déroule en deux temps : consultation et analyse, la ou les journées qui précèdent le traitement. Toutefois, il est mentionné que certaines situations peuvent entraîner un traitement en un temps : longue distance à parcourir, durée d'administration inférieure à une heure et traitement concomitant radio-chimiothérapie. Deux chefs de département mentionnent avoir une proportion 50:50 des traitements, en deux temps et en un temps, dans leur établissement, alors que dans un établissement les traitements sont administrés uniquement en un temps.

La préparation des agents antinéoplasiques se déroule en majorité à l'intérieur des établissements même, alors qu'environ 17,6 % des établissements possèdent un système de préparation centralisé partiel ou complet.

Une surcharge de travail relative à la préparation est constatée pour une majorité d'établissements (figure 2A). Lorsque le nombre de préparations est croisé avec la surcharge de travail, cette dernière est plus importante dans les établissements avec un nombre de préparations supérieur à 10 000 préparations par an (figure 2B).

A **B**

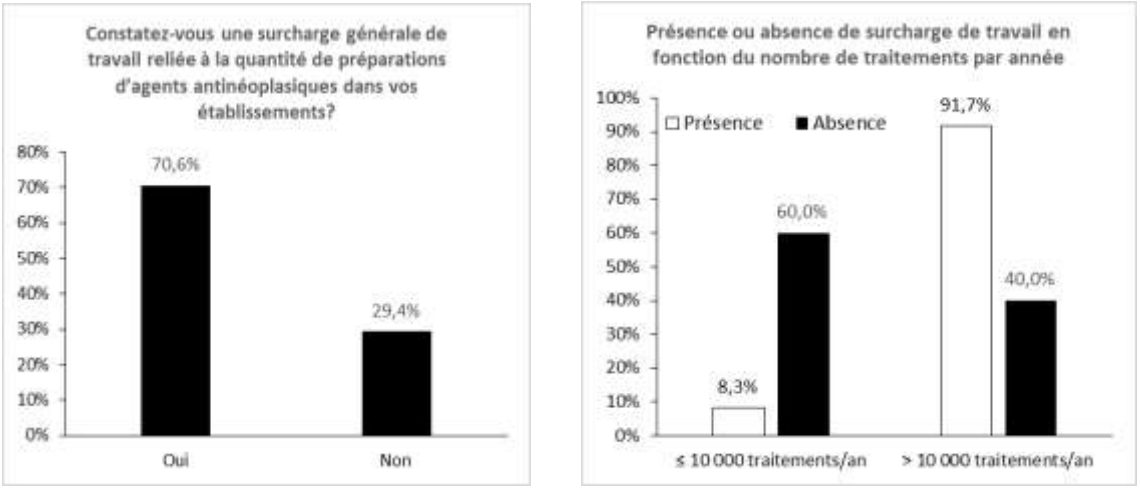


Figure F-2 A) Présence d'une surcharge de travail; B) Surcharge de travail en fonction du nombre de préparations

Certains chefs de département ont indiqué ne pas avoir de surcharge de travail et qu'une des raisons était qu'ils ajoutaient du personnel supplémentaire au besoin. D'autres chefs de département mentionnent qu'ils réaménagent les horaires de travail de façon à réduire la surcharge – p. ex. entrée plus tôt au travail, travail la fin de semaine ou les jours fériés.

Dans le système en deux temps, le congé de la fin de semaine peut occasionner une surcharge de travail les lundis. Toutefois, seulement 43,8 % des chefs de département consultés mentionnent avoir une surcharge de travail les lundis, alors que plusieurs chefs

indiquent qu'ils réussissent à planifier les traitements de façon à éviter cette surcharge de travail liée à la fin de semaine.

Dans les systèmes de traitement en deux temps, un retard dans la préparation des agents antinéoplasiques est constaté dans moins de la moitié des établissements (43,0 %). La majorité des facteurs expliquant ces retards proviennent de situations où la préparation est faite le matin même de l'administration plutôt que la veille. Parmi ces situations se trouvent, par exemple, l'évaluation du patient faite tardivement, l'attente de résultats, la surcharge de travail ou des retards associés à la vérification. Le coût de l'agent peut également être un facteur important, car dans certains établissements la préparation d'un agent coûteux est faite uniquement lorsque le patient s'est bien présenté à son rendez-vous. Dans les systèmes à 50:50 et à un temps, 1 chef de département sur 3 indique la présence de retard dans la préparation et de longs délais d'attente pour le patient.

Dans les établissements avec un système en deux temps, aucun long délai d'attente pour le patient n'est constaté par les chefs de département consultés. Cependant, lorsqu'une procédure à un temps est effectuée dans les établissements appliquant normalement un système à deux temps, plus de la moitié des chefs de département (57,1 %) estiment que les délais d'attente des patients sont longs.

Perte d'agents antinéoplasiques, normes de l'OPQ et coûts

La perte d'agents antinéoplasiques causée par la nécessité de jeter les reliquats d'un flacon entamé est constatée dans la majorité des établissements (figure 3A).

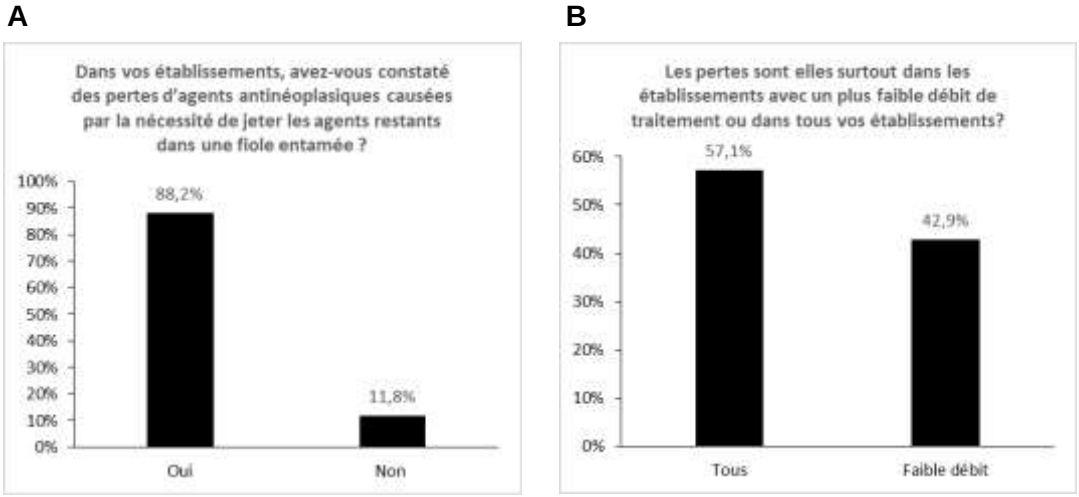


Figure F-3 A) Présence de perte d'agents antinéoplasiques; B) Pertes en fonction du débit de traitement

Parmi les chefs de département consultés, 62,5 % ont constaté des pertes dans tous leurs centres de traitement alors que, pour 37,5 % des répondants, les pertes sont observées surtout dans les centres de traitement avec de plus faibles débits de traitement (figure 3B). Ces pertes concernent tous les agents dans 75,0 % des

établissements alors que 25,0 % des répondants constatent qu'elles sont surtout associées à des agents peu utilisés.

La norme récente de l'OPQ (Norme 2014-02), lorsqu'elle est appliquée par les différents départements de pharmacie, est considérée par 72,7 % des chefs consultés comme ayant augmenté la perte d'agents antinéoplasiques. Un certain nombre de chefs de département (35,3 %) ont indiqué ne pas respecter cette norme relativement aux agents antinéoplasiques afin d'éviter les pertes. Plusieurs commentaires ont été formulés sur les limites qu'imposent la norme, surtout en ce qui concerne les dates limites d'utilisation (DLU), et quelques-uns des chefs proposent une révision de celle-ci.

Les pertes constatées sont considérées comme non négligeables par plus de 88,2 % des chefs de département. Cependant, peu de chefs ont pu avancer un chiffre quant aux sommes que représentent ces pertes.

Retour et réattribution des préparations

La mise en application d'un système en deux temps dans un établissement risque d'augmenter le nombre de préparations qui ne seront pas attribuées au cours de la journée de l'administration, soit en raison de l'absence du patient, d'un changement dans son état de santé ou de conditions météorologiques défavorables. Cependant, uniquement 37,5 % des chefs de département consultés mentionnent qu'ils ont constaté une augmentation des retours de préparations avec l'établissement d'un système en deux temps. De plus, dans la majorité des établissements (82,4 %), les pertes liées au retour des préparations sont considérées comme négligeables.

Toutefois, 47,1 % des chefs de département consultés indiquent qu'ils réattribuent rarement (entre 0 et 25 %) les préparations à d'autres patients (figure 4A) et 56,3 % ne tolèrent aucun écart entre la dose retournée et la dose réattribuée, alors que 37,5 % tolèrent un écart allant jusqu'à 5 % (figure 4B).

Il est mentionné dans les commentaires des chefs de département consultés que la disponibilité (difficulté d'approvisionnement, rupture de stock) et le coût (élevé) d'un agent antinéoplasique sont des facteurs qui peuvent favoriser la réattribution d'une préparation. De même, la réattribution est facilitée lorsque la dose d'agent est moindre puisqu'il est possible d'ajouter la quantité nécessaire de l'agent dans la préparation pour permettre sa réattribution.

A **B**

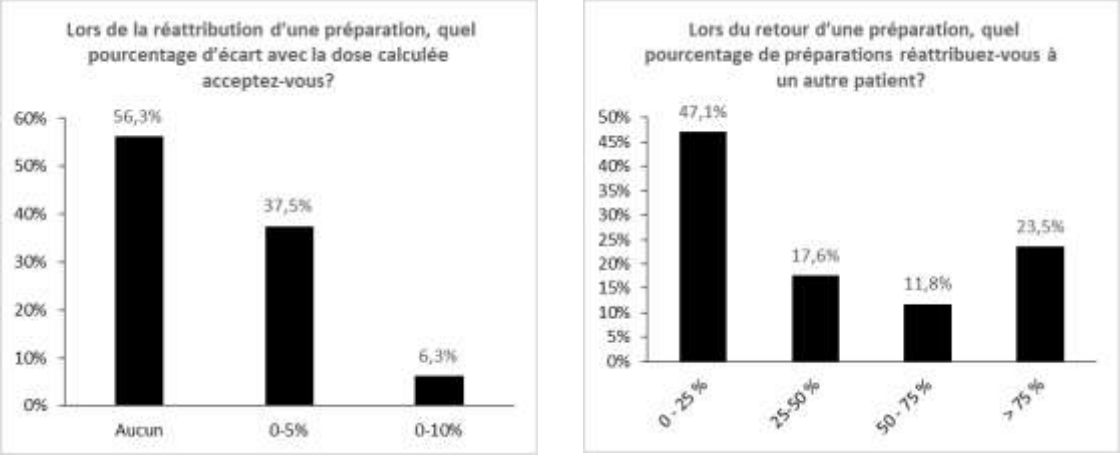


Figure F-4 A) Pourcentage de réattribution des préparations retournées; B) Écart de tolérance par rapport à la dose calculée lors d'une réattribution

Erreurs dans la procédure de traitement

Le nombre d'erreurs constatées dans la procédure de traitement des patients est considéré comme faible par 100 % des chefs de département consultés. Plusieurs mentionnent que les erreurs sont même très rares, qu'elles se produisent dans moins de 1 % des cas et sont pratiquement toutes corrigées avant « d'arriver » au patient.
Les erreurs les plus fréquemment constatées, selon les répondants, sont, par ordre d'importance : des erreurs dans la préparation, des erreurs dans l'administration du traitement et des erreurs dans le calcul de la dose. Une inquiétude a été soulevée quant aux mesures anthropomorphiques du patient, qui, dans certains cas, diffèrent entre un centre tertiaire et le centre où le traitement est administré.

Solutions aux pertes d'agents antinéoplasiques

Regroupement des traitements similaires

La possibilité de regrouper les traitements qui emploient le même agent antinéoplasique dans une période de temps définie est une solution envisagée pour réduire la perte des agents antinéoplasiques qui restent dans un flacon entamé et doivent être jetés. C'est pourquoi 64,7 % des chefs de département consultés regroupent certains traitements similaires. Il est toutefois mentionné que cette pratique est avantageuse surtout dans le cas des agents peu utilisés et pour les centres de traitement avec un faible débit de préparations. Parmi les établissements qui appliquent le regroupement de traitements similaires, 73,0 % des chefs estiment qu'une réduction non négligeable des pertes a été obtenue. Plusieurs facteurs limitatifs d'une telle pratique ont également été énoncés comme la logistique, la distribution des chaises, les rendez-vous, le retard dans les traitements et un volume élevé de traitements.

Centralisation de la préparation

Certains chefs de département ont indiqué que, dans leur établissement, la préparation d'agents antinéoplasiques était actuellement effectuée en partie ou en totalité de façon centralisée. Ces chefs sont donc en faveur d'une centralisation de la préparation pour réduire les pertes. En fait, 88,2 % de tous les chefs de département consultés indiquent que la centralisation pourrait être une solution. Toutefois, il est soulevé par plusieurs d'entre eux que des enjeux de distance sont présents entre le lieu de la centralisation et l'endroit de l'administration du traitement, surtout dans certaines régions vastes du Québec. À noter : les seuls chefs de département qui ne considèrent pas la centralisation comme une option sont localisés dans de telles régions. Il est également mentionné que la centralisation est peut-être plus intéressante pour les centres de traitement à plus faible débit de préparations.

Arrondissement des doses

La moitié (52,9 %) des chefs de département consultés ont mentionné faire de l'arrondissement de doses. Toutefois, la tolérance et les raisons de l'application de l'arrondissement semblent disparates entre les différents établissements. Quatre chefs de département ont mentionné qu'un arrondissement pouvait être tributaire des limites de précision dans la préparation, c'est-à-dire que la valeur à prélever est arrondie au plus proche entier afin d'enlever la décimale, afin de correspondre à la précision des instruments de prélèvement.

Par ailleurs, d'autres chefs de département indiquent faire de l'arrondissement afin d'éviter l'ouverture d'un nouveau flacon de produit dont le reliquat serait jeté. Dans cette situation, une tolérance d'écart de dose de 5 % semble faire consensus parmi ces chefs (88,9 % des répondants). De plus, il est indiqué que, souvent, aucune politique claire n'est appliquée entre les installations d'un même CISSS ou CIUSSS, résultant ainsi en une variabilité de l'application de l'arrondissement des doses. Certaines particularités logistiques, comme des agents qu'il est difficile d'obtenir, coûteux, peu utilisés ou en rupture de stock, sont des facteurs qui peuvent favoriser l'application de l'arrondissement des doses.

Standardisation des doses

La standardisation des doses d'agents antinéoplasiques n'est actuellement appliquée dans aucun des établissements représentés par les répondants au questionnaire.
Un peu plus de la moitié (52,9 %) des chefs de département indiquent être ouverts à un écart de tolérance entre la dose calculée et la dose administrée, pour une standardisation allant jusqu'à 5 % (figure 5A). Alors que 17,6 % des chefs pourraient tolérer un écart entre 0 et 10 % sans condition, 29,4 % autoriseraient cet écart, mais en s'adaptant à la marge thérapeutique de l'agent.

Lorsque la possibilité de l'utilisation d'une dose administrée plus élevée que la dose calculée est évoquée, plus de la moitié (58,8 %) des chefs de département mentionnent avoir une réticence qui est associée à l'agent employé (figure 5B). Par ailleurs, 41,2 %

des répondants indiquent ne pas avoir de réticence tant que la dose demeure dans l'écart de tolérance préétabli.

A **B**

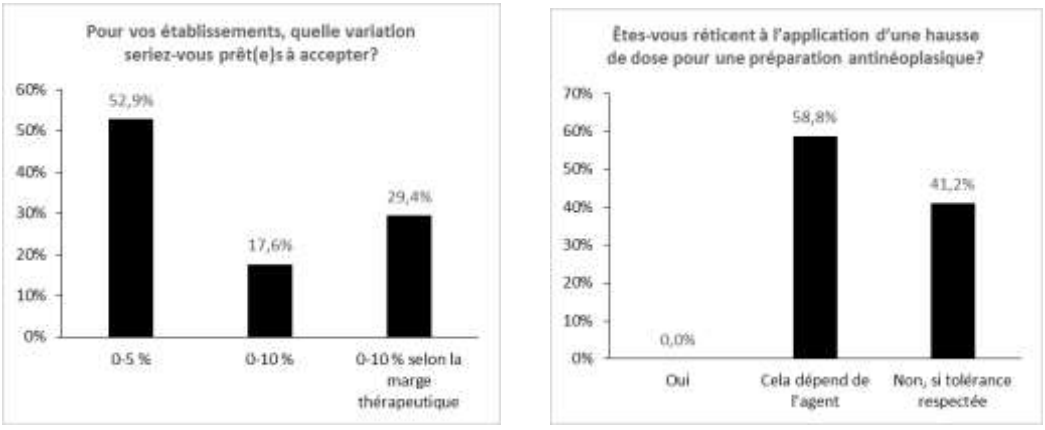


Figure F-5 A) Écart de tolérance accepté lors de la standardisation des doses; B) Réticence relative à l'application d'une hausse de la dose pour une préparation d'agents antinéoplasiques

Principes à appliquer

Lorsque les chefs de département ont été questionnés sur les principes (standardisation ou arrondissement des doses) qui devraient être appliqués, selon eux, dans leur établissement, les chefs de département ont en majorité (70,6 %) mentionné qu'une solution mixte, c'est-à-dire une combinaison de l'arrondissement et de la standardisation en fonction de l'agent employé, pourrait être la solution. Par ailleurs, 17,6 % considèrent l'arrondissement des doses uniquement comme une solution possible et 11,8 % optent pour la standardisation des doses.

Avantages économiques

Selon la majorité (70,6 %) des chefs de département consultés, l'application du principe de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques pourrait procurer un avantage économique au système de santé québécois. Toutefois, plusieurs des répondants mentionnent que l'avantage économique associé à une possible réduction des pertes d'agents antinéoplasiques doit être mis en parallèle avec les coûts que pourrait générer l'importante réorganisation nécessaire à l'implantation du principe. De plus, certains bémols ont été soulevés quant à l'impact économique possible sur des établissements à faible débit de préparation d'agents.

Acceptabilité de la standardisation des doses

En tant que pharmaciens, une grande proportion (62,5 %) des chefs de département indiquent ne pas avoir de réticence d'ordre clinique à l'application du principe de la standardisation des doses. Cette proportion augmente à 82,4 % lorsque leur opinion en tant que chefs de département est demandée.

Certaines barrières à l'application du principe de la standardisation des doses ont cependant été mentionnées par les chefs de département. Un des points majeurs est la nécessité de disposer de données scientifiques sur l'efficacité de la procédure et la sécurité des patients lors de l'application du principe. De plus, la nécessité d'une réorganisation majeure du circuit thérapeutique de traitement pourrait constituer un frein à l'implantation de ce principe. Plusieurs niveaux de réorganisation ont été mentionnés comme la mise à jour des protocoles de traitement, la nécessité d'ordonnances préimprimées, le besoin de formation, le choix des agents qui pourraient être standardisés et la détermination des doses. De même, différents aspects liés à l'informatisation du principe (arrondissement, inventaire, planification) ont été évoqués. La toxicité des agents, leur indication, le stade du traitement, le besoin de réduction des doses et les traitements palliatifs ont également été mentionnés.

Données sur les préparations et informatisation

Dans plus de la moitié (70,6 %) des établissements, le système informatique employé est GESPHARx. Toutefois, l'information sur la version du logiciel et sur la présence ou non du module « oncologie » n'a pu être obtenue de façon constante. Le deuxième logiciel le plus employé (17,6 %) est Syphac, alors que les logiciels SARDO et QuadraMed sont employés chacun dans un établissement. Cette disparité informatique implique que l'accessibilité des données concernant les traitements avec des agents antinéoplasiques est assez variable entre les établissements. L'utilisation de logiciels différents, ou du même logiciel mais avec des modules différents, fait en sorte que seulement 35,3 % des chefs de département ont accès aux données concernant les préparations de traitement (nombre, dosage) en fonction d'une période de temps. De plus, aucun de ces chefs de département ne semble avoir la possibilité de compiler des données concernant le retour des préparations non administrées et leur possible réattribution.

Une majorité (58,8 %) des chefs de département considèrent que l'implantation d'un nouveau soutien informatique serait importante pour la mise en place du principe de la standardisation des doses, avec la possibilité d'un ajustement automatique des doses selon la standardisation.

Élimination des agents antinéoplasiques et environnement

Les agents antinéoplasiques qui restent dans un flacon entamé sont éliminés, dans tous les établissements sondés, par la procédure standard d'élimination des déchets cytotoxiques (contenants identifiés et incinération). Seulement 23,5 % des chefs de département ont indiqué qu'ils compilaient les données sur les pertes et l'élimination des agents antinéoplasiques non utilisés dans leur établissement.

ANNEXE G

Argumentaire scientifique, contextuel et expérientiel des recommandations cliniques et de mise en œuvre

Recommandations cliniques	Données scientifiques et recommandations publiées	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
1. L'application, dans l'ensemble des établissements de santé du Québec, du principe de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques pour le traitement des personnes adultes atteintes de cancer et traitées de façon parentérale n'est pas recommandée. *Taux de consensus : 100 %*	- Niveau de preuve scientifique insuffisant concernant l'effet du principe sur les paramètres pharmacocinétiques des agents antinéoplasiques. - Absence de données quant à l'effet du principe sur l'efficacité ou l'innocuité du traitement. - Niveau de preuve scientifique insuffisant quant à l'effet de l'application du principe sur les pertes en agents antinéoplasiques, les coûts d'acquisition et sur l'ETP - Absence de données quant à l'effet du principe sur la réattribution des préparations, le risque d'erreur et de contamination croisée lors de la préparation. - Le principe de standardisation des doses peut réduire le temps de préparation des agents antinéoplasiques (*niveau de preuve scientifique faible)*	**Informations contextuelles :** - Disparité entre les établissements - Présence de pertes non négligeables dans la majorité des établissements québécois - Faible de taux de réattribution - Présence de surcharge de travail dans la majorité des établissements - Nécessité d'une réorganisation majeure du circuit thérapeutique : o formation de comité multidisciplinaire, o analyse des besoins, o planification de la préparation en série et en lot, o recommandation de norme de qualité pour la préparation en série et lot, o réorganisation du travail, o mise à jour des systèmes informatiques et des ordonnances préimprimées, o révision des protocoles de traitement, o besoin de formation, - besoin possible d'infrastructure (p.ex. : réfrigérateur, hotte). - Mise à jour constante nécessaire **Savoirs expérientiels :** - Les chefs de département de pharmacie et les membres de l'AMHOQ consultés sont majoritairement en accord pour tolérer une variation de ± 5 % entre la dose d'agents antinéoplasiques administrée et celle calculée. - Les membres du comité consultatif considèrent qu'une variation de ± 5 % entre la dose d'agents antinéoplasiques administrée au patient et la dose calculée pour un traitement n'affectera pas l'efficacité ou l'innocuité de ce traitement et serait acceptable dans la pratique en oncologie au Québec.
2. L'application, dans les établissements de santé du Québec, du principe de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques avec une tolérance de variation de ±	- Absence de données quant à l'effet du principe sur l'efficacité du traitement. - Niveau de preuve scientifique insuffisant concernant l'effet du principe sur l'innocuité du	**Informations contextuelles :** - Disparité entre les établissements - Présence de pertes non négligeables dans la majorité des établissements québécois - Un certain nombre d'établissements québécois effectue déjà de

Recommandations cliniques	Données scientifiques et recommandations publiées	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
5 % entre la dose administrée et la dose prescrite, afin de s'ajuster au format de flacon le plus proche, pour le traitement des personnes adultes atteintes de cancer et traitées de façon parentérale est recommandée selon les modalités suivantes : 2.1. Une tolérance de variation de ± 5 % entre la dose administrée et la dose prescrite s'applique à tous les agents antinéoplasiques cytotoxiques ou biologiques ainsi qu'à tous les objectifs de traitement oncologique – p.ex. palliatif, curatif, adjuvant ou néo-adjuvant. 2.2. Tout arrondissement de la dose d'agents antinéoplasiques dont la variation entre la dose administrée et la dose prescrite est de ± 5 %, pour s'ajuster au format de flacon le plus proche, pourrait être effectué sans l'accord du médecin. 2.3. Tout arrondissement de la dose d'agents antinéoplasiques dont la variation entre la dose administrée et la dose calculée est supérieure à 5 %, jusqu'à un maximum de 10 %, pour s'ajuster au format de flacon le plus proche, pourrait être effectué, mais seulement avec l'accord du médecin d'après son jugement clinique, selon des facteurs propres aux patients et à sa maladie, la toxicité et l'objectif du traitement. 2.4. Sur l'ordonnance et en	traitement. - Le principe peut réduire les pertes d'agents antinéoplasiques (*niveau de preuve scientifique faible)* - Le principe peut réduire les coûts d'acquisition en agents antinéoplasiques (*niveau de preuve scientifique modéré)* **HOPA (***Hematology/Oncology Pharmacy Association, États-Unis):* - Un arrondissement des doses afin de s'ajuster avec le format du flacon d'agent antinéoplasique avec une tolérance de variation de ± 10 % est recommandé pour tous les agents et autant pour les traitements curatifs que palliatifs. **Cancer Care Ontario :** - Le principe d'arrondissement des doses pour s'ajuster au format du flacon d'agent, avec une tolérance de variation de ± 10 %, peut être considéré pour tous les agents et pour tous types de traitements - L'arrondissement doit être une décision éclairée du clinicien et être guidé par les paramètres spécifiques au patient et à la maladie, les buts du traitement et les risques de toxicité.	l'arrondissement des doses lors de la préparation des agents antinéoplasiques - Besoin d'uniformisation de la pratique actuelle de l'arrondissement des doses - Réorganisation mineure du circuit thérapeutique : o détermination des politiques locales concernant le principe à l'aide d'un effort multidisciplinaire o diffusion d'information sur le principe o mise à jour mineure des systèmes informatiques et des ordonnances préimprimées - Mise à jour ponctuelle nécessaire **Savoirs expérientiels :** - Les chefs de département de pharmacie et les membres de l'AMHOQ consultés sont majoritairement en accord pour tolérer une variation de ± 5 % entre la dose d'agents antinéoplasiques administrée et celle prescrite. - Les membres du comité consultatif considèrent qu'une variation de ± 5 % entre la dose d'agents antinéoplasiques administrée au patient et la dose prescrite pour un traitement n'affectera pas l'efficacité ou l'innocuité de ce traitement et serait acceptable dans la pratique en oncologie au Québec. - Les membres du comité consultatif mentionnent que cette tolérance de variation de ± 5 % est acceptable autant pour les agents antinéoplasiques cytotoxiques que pour les anticorps monoclonaux et pour tout objectif de traitement (curatif, palliatif, adjuvant ou néo-adjuvant). - Les membres du comité consultatif considèrent qu'une variation de ± 5 % n'affectera pas l'efficacité ou l'innocuité d'un traitement que la variation soit à la hausse ou à la baisse. - Les membres du comité consultatif considèrent qu'un ajustement de la dose de ± 5 % pourra être fait sans l'accord du médecin. - Les membres du comité consultatif considèrent, en raison du manque de données probantes, qu'un écart de doses de plus de 5 % ne peut pas être considéré comme n'influençant pas l'efficacité ou l'innocuité d'un traitement, peu importe le type d'agents antinéoplasiques employés. Il est donc mentionné que l'application d'une variation de la dose supérieure à 5 %

Recommandations cliniques	Données scientifiques et recommandations publiées	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
fonction du patient, le médecin doit pouvoir demander que la dose administrée ne soit pas différente de la dose prescrite et il devrait indiquer le motif de cette demande. *Taux de consensus : 100 %*		devrait faire l'objet d'une approbation de la part du médecin. - Les membres du comité consultatif mentionnent qu'un médecin devrait toujours pouvoir empêcher qu'un ajustement de la dose de traitement soit fait s'il considère que ce n'est pas approprié pour le patient et en indiquer la raison. - De nombreux ajustements de doses (régulièrement supérieur à 5 %) sont faits dans la pratique en oncologie au Québec selon différents paramètres (p.ex. : chimiques, hémodynamiques, état du patient).

Recommandations de mise en œuvre du principe de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques	Recommandations publiées	Informations contextuelles et savoirs expérientiels
Recommandations de l'INESSS aux établissements de santé qui font la préparation d'agents antinéoplasiques 3. Développer des politiques relatives au principe de l'arrondissement des doses spécifiques à leur pratique locale. 3.1. Les politiques propres à la pratique locale pour l'application du principe de l'arrondissement des doses élaborées par chacun des établissements devraient : • inclure les exceptions à l'application du principe de l'arrondissement des doses – p. ex. : caractéristiques du patient, type de traitement; • spécifier la procédure de vérification de l'arrondissement; • prévoir la possibilité de l'implantation progressive en fonction des ressources; • être réévaluées périodiquement	**HOPA:** - Les établissements devraient élaborer des politiques d'arrondissement par le biais d'efforts interdisciplinaires, pouvant être approuvés par un comité de direction, tel qu'un comité sur les produits pharmaceutiques et thérapeutiques ou un sous-comité d'oncologie - Les politiques devraient spécifier les agents cytotoxiques et les anticorps monoclonaux qui ne devraient pas être soumis à l'arrondissement des doses ; décrire le processus d'arrondissement des doses prescrites ; et énoncez les exceptions applicables, telles que les circonstances dans lesquelles les prescripteurs devraient être consultés avant que le pharmacien arrondisse les doses et les raisons pour ne pas appliquer un arrondissement de dose pour un patient (p.ex. : dysfonctionnement majeur des organes, antécédent de traitement intensif, déficience enzymatique ou polymorphisme génétique ; patient ayant eu une réduction de dose en raison d'intolérance aux traitements standards) - recommande que, lorsque possible, l'arrondissement des	**Informations contextuelles :** - 52,9 % des établissements effectuent déjà de l'arrondissement des doses lors de la préparation des agents antinéoplasiques soit en raison des limites de précision des instruments de prélèvement ou afin d'éviter l'ouverture d'une nouveau flacon d'agent dont le reliquat serait jeté. - Le comité des chefs de départements de pharmacie mentionne que l'implantation du principe d'arrondissement des doses ne devrait pas être trop complexe et permettrait de fixer des balises aux différents établissements afin d'uniformiser la pratique actuelle d'arrondissement des doses. - Le comité consultatif mentionne que chaque établissement devrait prendre le temps d'établir ses politiques concernant les agents qui pourront être arrondies, de façon locale en fonction de son débit de préparation, de sa spécialité et des pertes recensées. La décision devra toujours se prendre en fonction du patient et de ses spécificités. - Les membres du comité de suivi mentionnent que certains systèmes informatiques peuvent déjà effectuer un certain niveau d'arrondissement de la dose mais une consultation d'experts indique que les systèmes ne peuvent pas interpréter et proposer d'arrondissement de la dose en fonction des formats de flacons d'agent. - La possibilité d'anticiper l'arrondissement de plusieurs doses à préparer d'un même agent durant une période de temps fixée,

Taux de consensus : 100 % 4. Évaluer annuellement les pertes d'agents antinéoplasiques. 4.1. La compilation de la perte d'agents antinéoplasiques pourrait : • être effectuée par des vérifications ponctuelles afin d'extrapoler ces dernières pour une année selon un modèle d'échantillonnage; • se concentrer sur les agents coûteux et les plus propices à subir des pertes (p. ex. : nivolumab, pembrolizumab). *Taux de consensus : 100 %* 5. Évaluer la faisabilité de mettre en place une planification des traitements par agent antinéoplasique et par journée de préparation, selon la disponibilité du soutien informatique requis en aide à la décision, afin de répartir les taux d'arrondissement. *Taux de consensus : 86 %* **Recommandation de l'INESSS au MSSS** 6. Évaluer la possibilité d'intégrer le principe de l'arrondissement des doses aux systèmes informatiques utilisés dans chaque établissement qui fait de la préparation d'agents antinéoplasiques. *Taux de consensus : 100 %* *L'INESSS pourrait contribuer à l'atteinte de cet objectif du MSSS, notamment en ce qui concerne la détermination de l'information à intégrer aux systèmes informatiques.*	doses se fasse directement dans les logiciels de pharmacie, pour diminuer les risques d'erreur d'un arrondissement manuel. **Cancer Care Ontario :** - Les établissements de santé devraient élaborer des politiques locales de pratiques spécifiques pour le principe d'arrondissement des doses et garantir une documentation claire et concise de ces pratiques	afin d'optimiser chaque flacon ouvert d'agent a également été évoquée par l'équipe projet. - Parmi les chefs de département ayant répondu au questionnaire, 23,5 % de ceux-ci ont indiqué compiler les pertes et l'élimination des agents antinéoplasiques non utilisés dans leur établissement **Savoirs expérientiels** - Il est mentionné par les membres du CEPO que de quantifier les pertes d'agents antinéoplasiques rajoute une charge de travail non négligeable aux préparateurs. Il a été mentionné que la réalisation de vérifications ponctuelles au cours de l'année (p.ex. : 1 mois dans l'année, 2 semaines aux 6 mois) pourrait être une option intéressante à proposer et permettrait d'obtenir suffisamment d'information sur les pertes en agents antinéoplasiques au sein d'un établissement sans trop surcharger les préparateurs. - La compilation des pertes pourrait également se concentrer uniquement sur les agents les plus propices à subir des pertes majeures (p.ex. : nivolumab, pembrolizumab). - L'application du principe d'arrondissement des doses ne nécessiterait pas de mettre en place un programme de formation pour tous les intervenants, mais pourrait être nécessaire auprès des unités de préparation. - L'application du principe ne nécessiterait pas de mise à jour constante, seule l'évaluation des nouveaux traitements pourrait être nécessaire ou de la possibilité d'une tolérance d'un plus grand écart entre la dose administrée et celle calculée pour un agent spécifique.

ANNEXE H

Commentaires des lecteurs externes et réponse de l'équipe projet

AVIS - Standardisation (banding) et arrondissement (rounding) des doses d'agents antinéoplasiques	
Lecteur externe #1	
Qualité scientifique du rapport : 10/10	
Commentaires	**Réponses de l'équipe projet**
1. Contenu général:	
1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? *J'ai beaucoup apprécié les figures expliquant le circuit de préparation (p.2-3; aide à la compréhension).* *Concernant l'arrondissement des doses, l'explication donnée à la page 4-5 me fait penser que l'arrondissement ne se fait qu'à la baisse… alors que ce n'est pas vraiment le cas. Pourrait-on y rajouter l'information dans cette section sur la définition du concept (selon la référence citée (HOPA), l'arrondissement se fait à la hausse ou à la baisse?*	Le texte a été ajusté de façon à clarifier et préciser l'explication sur le principe de l'arrondissement des doses.
1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? *Oui*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
1.3. La méthodologie est-elle robuste ? *Oui*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? *Je crois que le rapport devrait aussi rapporter l'avantage de l'arrondissement des doses lors de l'utilisation d'un vial considéré unidose (dont le reliquat du vial ne pourrait être utilisé plus tard), versus les médicaments présentés en vials multidoses, dont le reliquat peut être conservé pendant une période plus longue.* *Oui, l'informatisation du processus d'arrondissement de dose permettra une sécurité (diminuer les risques de*	Les avantages du principe d'arrondissement des doses sont effectivement plus aisés à concevoir pour les flacons d'agents antinéoplasiques unidoses, cependant les mêmes avantages sont attendus pour les flacons multidoses, malgré la possibilité de conserver les reliquats pendant une période plus longue. C'est une notion qui a été discutée avec les membres du comité consultatif. Actuellement, les

calcul lors de l'arrondissement), mais je ne sais pas si ce serait pertinent de mentionner la limitation suivante : lors de changement de compagnie (i.e. générique), le format de vial peut être différent, ce qui implique que le système informatique devrait être remis à jour (p.29-30…) *Je ne crois pas qu'il est mentionné dans le rapport le concept de précision de la dose (ex. si la concentration est de 50 mg/mL, comme pour le 5-FU, la précision de mesure est de 25 mg), mais à mon avis, ceci peut aussi influencer le concept d'arrondissement (en regardant spécifiquement chaque molécule).* *Il est intéressant et pertinent d'avoir présenté la perception « patient » des concepts de standardisation/arrondissement.*	logiciels ne peuvent pas prendre en compte les formats de flacon. Toutefois, si cette possibilité est ajoutée, il faudra permettre cet ajustement et laisser une certaine malléabilité au logiciel. Il n'est pas dans le mandat de l'INESSS, actuellement, de s'attarder à chaque molécule, ces particularités devront être adressées localement lors de la mise en place des procédures.
1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? *Dans la section 2.3.1.1 (p.19), je ne comprends pas pourquoi cette étude comparant le dosage de carboplatine selon la surface corporelle ou la fonction rénale est présentée dans ce document. Oui, en pratique, nous utilisons justement la fonction rénale pour calculer la dose, mais à mon avis, ceci n'est pas impliqué dans la standardisation ou l'arrondissement des doses. Je me questionne donc sur la pertinence de ce 3e paragraphe de la section (en lisant le rapport, j'ai dû relire ce passage plusieurs fois pour bien comprendre les conclusions de l'étude… pour réaliser que ça ne parle pas du tout de standardisation!)*	Ce paragraphe a été supprimé.
1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? *(voir mes autres commentaires – certaines sections non claires)*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.

1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? *p.34 dernier paragraphe (« L'arrondissement des doses peut s'appliquer à tous les agents antinéoplasiques puisqu'il se fait en fonction du volume du flacon d'agent. ») la phrase est bizarre…. (aussi, voir mon commentaire à la section 2). Je comprends ce que la phrase veut dire, mais je crois qu'elle devrait être reformulée.* *La recommandation 5 « répartir les taux d'arrondissement selon la disponibilité du soutien informatique requis en aide à la décision. » : pas clair du tout. (est-ce que ça implique que l'on n'arrondirait pas si on peut utiliser le reste du vial pour une autre préparation ? va-t-il falloir choisir nos patients chez qui on arrondit, et ceux que non ? …)*	La phrase a été retirée, puisqu'elle n'ajoutait aucune information essentielle et pouvait amener de la confusion. Le texte a été ajusté afin de clarifier cette phrase.
1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? *Oui*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? *Oui*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
2. Contenu spécifique: Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière.	
Tel quel mentionné à la question 1.1, la définition de l'arrondissement de dose (à la p.3) décrit : « dose rounding », a pour but d'optimiser l'usage des flacons d'agents antinéoplasiques en réduisant les pertes. », ce qui laisse supposer qu'on l'utilise en arrondissant à la baisse pour ne pas ouvrir de nouveau flacon. Pourtant, selon l'article du HOPA que vous citez justement, on présente l'exemple d'arrondir à la hausse pour manipuler le moins de vials possible (dose de 1170mg, arrondissement à 1200 mg pour 3 vials de 400 mg, versus 1100 mg pour 2 vials de 400mg + 3 vials de 100 mg). Ce concept d'arrondissement selon la disponibilité des vials (qui peut varier d'un fournisseur/compagnie pharmaceutique à l'autre) ne me semble pas être présenté dans le document… et pourtant est important à considérer.	Le texte a été ajusté de façon à clarifier et préciser l'explication sur le principe de l'arrondissement des doses. L'exemple que vous indiquez fait effectivement partie des façons de diminuer les pertes et les risques. Toutefois, il y a une réticence parmi les parties prenantes consultées face à une augmentation d'une dose afin d'éviter de jeter le reliquat d'un flacon d'agent. C'est pourquoi les recommandations indiquent que les ajustements peuvent tolérer une variation de ± 5 % (donc à la hausse ou à la baisse) sans pour autant mettre l'emphase sur l'ajustement à la hausse, qui n'est cependant pas exclue. Les politiques locales pourront permettre à chaque établissement de statuer sur les différentes possibilités d'ajustement qu'elle désire prioriser.

De plus, le concept d'utiliser complètement le contenu du vial pour une préparation pourrait aussi réduire l'exposition environnementale de produit non-utilisé. (à ce niveau, je dois avouer que le paragraphe de la page 30 (section 2.6.4) me laisse perplexe… Veut-on dire que parce que les déchets (vials entamés) sont incinérés qu'il n'y a pas de problème environnemental? Je ne comprends pas la prise de position/réponse à la question à cet égard.) *Dans la discussion (2e paragraphe de la page 43, débutant par « pour l'arrondissement des doses »), je crois qu'il faudrait spécifier que c'est l'arrondissement à la baisse (au flacon le plus près) qui permet de réduire les pertes (tel qu'écrit dans le document de RS, page 30).*	Le paragraphe 2.6.4 a été amélioré pour mieux préciser l'information. Autant les arrondissements à la baisse que ceux à la hausse, pour s'ajuster au format du flacon le plus près, ont pour effet de réduire les pertes (quantité d'agent éliminé). Dans la revue systématique, dans le paragraphe de discussion mentionné, il est question des coûts d'acquisition et effectivement ce ne sont que les arrondissements à la baisse qui réduisent les coûts d'acquisition. Comme la phrase de la discussion considère autant les pertes que les coûts d'acquisition, il est impossible de préciser à la baisse dans la phrase. Toutefois, l'information suivante a été ajoutée « pour s'ajuster au format du flacon le plus près » dans le paragraphe afin de clarifier l'idée.
Considérant que l'INESSS recommande l'application de l'arrondissement des doses, je crois qu'il serait important de présenter quelques exemples d'arrondissement suggérés (ou du moins, ceux effectués dans les études consultées et présentées dans le rapport). Je comprends que l'INESSS recommande que chaque centre devra développer ses propres directives, mais je trouve cela quand même décevant que le travail ne pourrait pas être débuté par l'INESSS (ex. préparer un « template » pour 3-4 agents qui seraient les plus « rentables », par exemple les anticorps monoclonaux), puis ensuite adapté/peaufiné par les milieux en fonction des besoins/fonctionnements propres à chaque centre. Un des buts de cet exercice est de standardiser l'approche entre les centres hospitaliers…	Voir le deuxième paragraphe de la réponse ci-dessus.
4. Transfert des connaissances:	
4.1 Quels groupes **spécifiques**, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? *Les oncologues (pour les rassurer de l'implémentation de l'arrondissement des doses), nos patients que l'on traite à la clinique (pour qu'ils sentent que cet arrondissement a été étudié et réfléchi par plusieurs partis (scientifiques, cliniciens, membres du public)).*	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

4.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange **spécifiques** vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? *Formation d'oncologie de l'APES (nov 2019)*	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

Lecteur externe #2	
Qualité scientifique du rapport : 10/10	
Commentaires	**Réponses de l'équipe projet**
1. Contenu général:	
1.1 Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? *Le rapport est très bien écrit, présenté dans un ordre logique et est complet tout en évitant les répétitions. Je n'ai aucune modification à proposer quant à la présentation des informations qui est claire.*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
1.2 Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? *Tout en étant malgré tout familier avec plusieurs concepts discutés dans le document et m'étant déjà questionné sur certaines problématiques exposées, je ne possédais pas de connaissance particulière quant à l'éventail des implications pratiques de l'arrondissement et surtout de la standardisation des doses. Dans le texte, ces concepts sont bien décrits, leurs implications expliquées, le tout présenté encore une fois dans un ordre logique qui facilite la lecture et la compréhension, même par des lecteurs qui ne sont pas familiers avec la préparation et la gestion de doses de chimiothérapie.* *Quant au résumé lui-même, bien que la définition proposée de la standardisation des doses puisse demeurer difficile à saisir pour un lecteur n'étant pas familier avec ce concept, il est très complet tout en étant suffisamment concis pour respecter son objectif. Je crois qu'il serait difficile de préciser plus la définition de standardisation sans donner un exemple (ce qui est fait avec le tableau 1 plus loin dans le texte), ce qui n'aurait pas nécessairement sa place dans un résumé.*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
1.3 La méthodologie est-elle robuste ? *Il est à noter d'abord que je ne possède pas une expertise particulière quant à l'aspect méthodologique et au choix des méthodes d'analyse utilisées, surtout lorsque l'analyse se fait avec à la fois avec la littérature et les opinions d'experts/consensus. Cependant, tant*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.

dans l'avis que dans la revue systématique, les procédés utilisés sont bien décrits, permettant encore une fois à un lecteur sans expertise particulière au niveau de la méthodologie de reconnaître le caractère exhaustif et complet du processus méthodologique. Dans un contexte où une des limitations de l'analyse est liée à l'apparent manque de données probantes, les méthodes utilisées ont tout de même permis d'obtenir des conclusions pertinentes, applicables et rigoureuses.	
1.4 Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? *Les 24 questions d'évaluations présentées dans le document d'avis constituent un cadre très complet qui cible les différents éléments de réflexion qui doivent être abordés quant à la standardisation et l'arrondissement des doses. La mise à profit de l'expertise de divers experts (groupes de travail, chefs de département de pharmacie, hémato-oncologues de l'AMHOQ, patients, etc) a certainement contribué à cibler les divers enjeux importants. Au fur et à mesure de la lecture des documents, mes diverses interrogations et réflexions personnelles ont toutes été abordées. Une mise en contexte avec les conduites qui ont cours ailleurs au monde a également été faite.*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
1.5 L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? *La longueur de la section 2 du document d'avis est selon moi justifiée. De fait, un même concept (par exemple, la perspective clinique) doit être abordé de façon distincte pour la standardisation et l'arrondissement. De plus, dans certaines sous-sections, il est tout à fait approprié et nécessaire d'aborder à la fois des données tirées de la littérature et de la consultation des divers experts mis à contribution dans le cadre du projet. Ces dernières données nécessitent évidemment une mise en contexte plus significative, mais augmentent l'applicabilité des résultats au contexte québécois. Je n'ai pas noté de redondance lors de la lecture des sections concernées dans les deux documents.*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
1.6 Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? *Oui. La lecture de la discussion du document d'avis, et même de la seule section « Recommandations », permet à un lecteur plus pressé d'avoir un résumé des points majeurs de l'analyse et des points ayant une implication pour la pratique future. Les recommandations sont claires et précises, ne laissent pas place à l'interprétation et respectent les données scientifiques présentées et les points soulevés par les divers experts impliqués (par exemple, importance du jugement clinique).*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.

1.7 Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? *Tel que mentionné dans la section 1.6, les conclusions, présentées tant dans la section discussion que recommandations, sont concises, reflètent tant les données scientifiques que les consensus recueillis auprès de cliniciens et professionnels québécois et sont en accord avec les données présentées dans les sections précédentes. Aucun nouveau point non discuté préalablement n'est introduit dans cette section. La section « conclusion » elle-même est très générale et ne fait pas référence aux réelles conclusions de l'étude. À la limite, cette section pourrait avoir été rédigée avant même l'analyse des résultats. J'ai encore peu d'expérience avec la structure des publications de l'INESSS et il est possible que ceci soit volontaire. Bien que je l'aurais peut-être rédigée autrement, je ne crois pas qu'il s'agisse d'un problème majeur et elle pourrait certainement être maintenue dans sa forme actuelle.*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
1.8 S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? *Tout à fait. La fameuse « triangulation » mentionnée à plusieurs reprises dans le texte ne fait pas que pallier le manque de données dans la littérature mais fait en sorte que l'analyse des données se fait avec un regard québécois propre à notre mode de fonctionnement. L'interprétation prudente de certaines données à la lumière des différences internationales dans l'administration des thérapies antinéoplasiques a été soulignée à quelques reprises dans le texte et l'analyse des données tient compte de ces différences.*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
1.9 Les références sont-elles complètes et d'actualité ? *À mon avis oui. La revue documentaire s'étendant jusqu'à octobre 2018 pour une analyse de cette ampleur me semble très adéquate.*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
2. Contenu spécifique: Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière.	
Étant hémato-oncologue, mon expertise concerne surtout les aspects cliniques. Ayant une pratique assez lourde au niveau de la clinique externe, je suis témoin de la quantité d'agents antinéoplasique importante prescrite et je suis bien conscient de la nécessité d'utiliser les ressources publiques le plus optimalement possible, tout en gardant comme première priorité la santé et la sécurité des patients. Bien qu'ils soient peu nombreux à avoir répondu au sondage, la consultation des membres de l'AMHOQ correspond assez fidèlement à la tolérance assez élevée de mes collègues et moi à de petites variations de dose, pourvu	Aucune modification du texte apportée à cet égard.

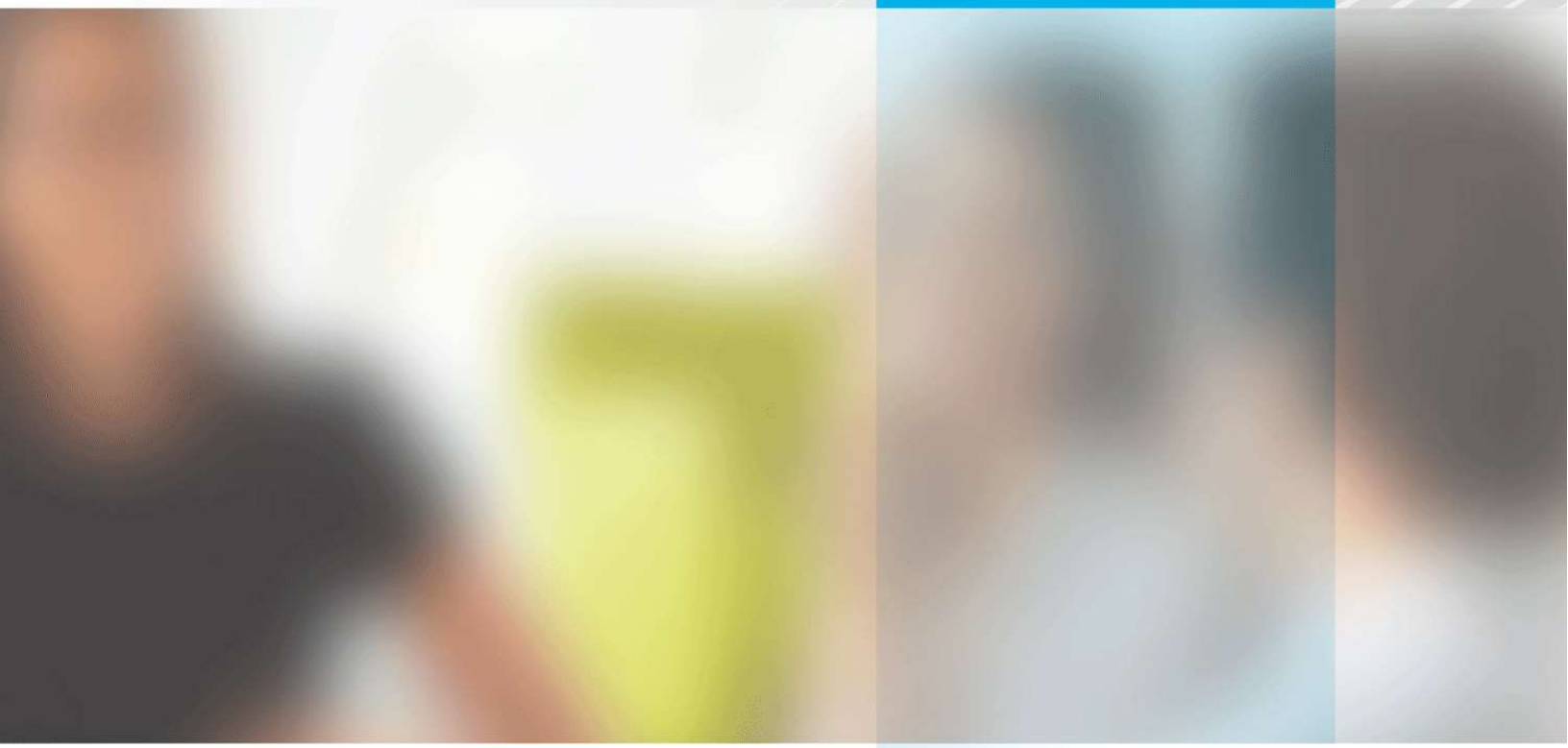
évidemment qu'un avantage prouvé en découle, et ce même en l'absence de données scientifiques robustes confirmant l'innocuité et l'efficacité. Ce « confort » relatif provient en partie des nombreux ajustements faits en clinique et abordés dans le texte (toxicités, fonction rénale, surface corporelle, etc.) qui demeurent souvent très approximatifs. Comme la plupart de mes collègues, je serais hésitant à accepter de façon généralisée des modifications de dose atteignant 10%, bien que ceci puisse être approprié dans certains contextes cliniques, entres autres dans un contexte palliatif et avec une maladie contrôlée, ou avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Tel que mentionné dans le texte, il demeure donc très important de conserver un rôle pour le jugement clinique, puisque certaines situations cliniques peuvent ne pas se prêter à un arrondissement/standardisation de la dose. Je partage par ailleurs l'interprétation et l'analyse qui est faite des études pharmacocinétiques.	
Plus généralement, les deux documents consultés sont excellents. Les sujets abordés et leurs implications sont importants dans le contexte actuel d'accroissement de la demande en oncologie et d'augmentation du prix des agents antinéoplasiques. De plus, il est essentiel de rappeler que la demande croissante d'augmentation de la productivité ne doit pas se faire aux dépens de la sécurité des patients et des pratiques basées sur les meilleurs évidences scientifiques et cliniques. Le document d'avis « contourne » les limitations potentielles liées au manque de données probantes et parvient à des conclusions pertinentes en utilisant entre autres la consultation de divers experts impliqués dans l'administration d'agents antinéoplasiques. J'ai lu ces deux documents avec grand intérêt et je ne peux réellement identifier d'interrogations qui n'ont pas été abordées. Bien que les cliniciens ne soient pas les professionnels qui mettront en application ces ajustements de dose, les données présentées justifient selon moi leur soutien aux recommandations finales.	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
4. Transfert des connaissances:	
4.1 Quels groupes **spécifiques**, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? *Je crois que les thèmes abordés dans ce rapport sont susceptibles de bénéficier à une variété de groupes, et ce pour des raisons différentes. Avec l'augmentation des coûts des antinéoplasiques, la possibilité de diminuer le coût d'acquisition des agents antinéoplasiques est certainement un aspect important pour tous, en particulier les décideurs. Les cliniciens seront probablement rassurés par l'analyse systématique des données scientifiques et le consensus*	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

concernant l'acceptabilité des arrondissements de dose <5% parmi leurs pairs. Bien que la recommandation ne soit pas formelle, les équipes de pharmacie des centres à haut débit, où la surcharge de travail est problématique, auront les données pour analyser l'impact potentiellement positif d'une standardisation des doses sur leur travail ainsi qu'une meilleure idée des obstacles qui sont associés à une telle démarche. Finalement, connaissant la controverse dans les médias à l'automne qui a entouré l'administration potentiellement incomplète de doses de chimiothérapie (problématique adressée tel que mentionné dans l'avis), il est essentiel pour maintenir la confiance du public que toute intervention menant à une modification de dose de chimiothérapie, même cliniquement non significative, soit basée sur une démarche rigoureuse telle que celle réalisée dans ce rapport.	
4.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange **spécifiques** vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? *Malheureusement les conférences que je fréquente habituellement (conférences d'oncologie médicale nationales ou internationales) ne sont pas selon moi les lieux privilégiés de dissémination des résultats puisque ces derniers risquent d'être dilués dans une masse d'information trop diverse. De plus, dans le cadre de ces conférences, les données d'optimisation des pratiques, pourtant cliniquement importantes, sont malheureusement souvent occultées au profit de données thérapeutiques/cliniques liées à l'utilisation de molécules novatrices. Les experts et intervenants consultés étant Québécois et l'interprétation des données se faisant en partie dans le cadre de la pratique provinciale (contexte de traitement en deux temps par exemple), je crois que des conférences ou symposiums s'adressant aux pharmaciens travaillant dans les milieux hospitaliers ou même plus spécifiquement dans un contexte oncologique seraient idéales pour la présentation des données.*	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

Lecteur externe #3	
Qualité scientifique du rapport : 8.5/10	
Commentaires	**Réponses de l'équipe projet**
1. Contenu général:	
1.1 Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? *Oui, rapport facile à lire et bien présenté. La description de la méthodologie est un longue et pourrait être résumée avec les détails figurant en annexes.*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
1.2 Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? *Oui, pas de difficulté de compréhension pour un non spécialiste. Bonne vulgarisation des données.*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
1.3 La méthodologie est-elle robuste ? *Oui et Non. Non, parce qu'il y a très peu de données scientifiques permettant de retirées des conclusions probantes. Oui, parce que vous avez une très bonne méthodologie avec prise en compte non seulement des aspects scientifiques mais également des expériences de pharmaciens, d'onco-hématologues et l'avis de patients. Il est fort regrettable que le taux de participation des médecins onco-hématologues soit aussi faible. Ceci pourrait être un problème pour l'acceptation de ces spécialistes au moment de la généralisation du document…*	Indéniablement, le faible taux de participation des hémato-oncologues est une limite, toutefois les réponses obtenues dans ce petit échantillon concordent avec l'information émanant de toutes les autres parties prenantes consultées (CEPO, chef de département de pharmacie, comité consultatif).
1.4 Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? *Le sujet est couvert de façon assez extensive. Il n'est pas fait mention des cas ou le médecins décident de diminuer la dose des traitements de 20 ou 30 % pour des problèmes de tolérance, particulièrement en situation métastatique. Dans ces cas des arrondissements allant jusqu'à +/- 10 % seraient surement jugé acceptables pour tout le monde.* *La distinction entre les cas curatifs et palliatifs n'est à pas assez mise en avant (tolérance de variation plus grandes pour les cas palliatifs).*	Dans le document, il est mentionné ceci : « Des ajustements de dose similaires, voire supérieurs, sont déjà effectués par les médecins dans la pratique québécoise en fonction de leur patient. » Toutefois, actuellement la tolérance de variation de la dose en fonction de l'information recueillie n'a pas pu être établie à plus de 5 %, peu importe l'intention de traitement. La possibilité d'un arrondissement à plus de 5 % est présente dans nos recommandations, mais nécessite l'avis du médecin. Il est impossible, pour l'instant, de recommander une tolérance de ± 10 % pour les patients en situation métastatique.

Aucune mention n'est faite pour les cas d'onco-pédiatrie.	Le présent avis se concentre sur la population adulte seulement.
Il n'est pas mentionné le risque du cumul des marges de variations si on choisit de faire à la fois l'arrondissement des doses et la standardisation des doses (on pourrait sans doute dépasser des variations de 10%, surtout si on considère tous les autres facteurs comme les aléas de la prise de poids, les variations de mesures de la surface corporelle selon les formules…).	Le risque de cumul des variations dans les doses est traité dans la section 2.5.5. Il est vrai cependant que le risque de cumul lorsque de l'arrondissement et de la standardisation sont combinés n'est pas mentionné, mais il faut noter que cette combinaison n'est pas une option et que ces principes sont exclusifs l'un par rapport à l'autre.
Il n'est pas fait mention des cas de poids extrêmes et des surfaces corporelles supérieures à 2 m2. Quand faut-il caper la surface et quand faut il la calculer à partir du poids idéal? Cet élément est une source de variation très importante selon les prescripteurs…	Les poids extrêmes, bien qu'ils soient effectivement une source de variation, ne sont pas traités dans l'avis puisque les principes à l'étude visent à optimiser la préparation des agents antinéoplasiques. Le moment où il faut caper et le poids ou la surface corporelle limite sont donc des éléments en dehors du champ d'étude du présent avis.
1.5 L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? *Les développements sont parfois un peu longs et pourraient être synthétisés davantage.*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
1.6 Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? *Oui, très clair*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
1.7 Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? *Oui, bonne synthèse. Il faut noter que la plupart des onco-hématologues ne liront que la partie Recommandation. Aussi deux commentaires à ce propos :* *Recommandation clinique num 1 : Trop restrictif. On aurait pu dire : la standardisation des doses pourrait être appliquée dans certains établissements à haut débit (dans le but de réduire les temps de production) mais sa généralisation à tous les centres n'est pas recommandée.*	Le niveau de preuve scientifique sur la possibilité de réduire les temps de préparation a été jugé faible et constitue le seul avantage fonctionnel dont le niveau de preuve scientifique a été jugé autre qu'insuffisant. Par conséquent, la formulation d'une recommandation positive pour la standardisation des doses basée sur ce seul avantage serait précaire. L'application de la standardisation n'est donc pas recommandée à l'ensemble des établissements, mais il est toujours possible pour un établissement de tenter son application si les conditions sont propices et cette option est mentionnée dans le texte de l'avis (section 2.6.5.4 et dans la discussion), mais n'est pas intégrée dans la recommandation 1.

Recommandation clinique num 2.3 : Il est dit que le pharmacien peut contacter l'onco-hématologue s'il souhaite faire un arrondissement de la dose au delà de +/-5%. Il faudrait rajouter une marge maximale de +/-10% (dans le but d'encadrer les appels que le pharmacien va faire aux médecins; ceci pourrait être une limite raisonnable)	Le texte a été ajusté en conséquence.
1.8 S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? *Oui, tout ceci semble applicable.*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
1.9 Les références sont-elles complètes et d'actualité ? *Oui*	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
2. Contenu spécifique: Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière.	
Commentaires détaillés dans chacune des questions ci-dessus.	Aucune modification du texte apportée à cet égard.
4 Transfert des connaissances:	
4.1 Quels groupes **spécifiques**, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? *Pharmaciens, onco-hématologues*	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
4.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange **spécifiques** vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? *AMHOQ, CAMO, poster à l'ASCO et/ou ESMO*	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec