INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

AOÛT 2019

ÉTATS DES CONNAISSANCES

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

Revue systématique

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

Revue systématique

Rédigé par
Éric Aubin
Stéphane Gilbert

Avec la collaboration de
Karine Lejeune

Coordination scientifique
Marie-Claude Breton

Sous la direction de
Sylvie Bouchard

Le présent rapport 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 de projet

Auteurs principaux
Éric Aubin, Ph. D.
Stéphane Gilbert, Ph. D.

Collaboratrice interne
Karine Lejeune, B. Pharm., M. Sc.

Coordonnatrice scientifique
Marie-Claude Breton, Ph. D.

Direction du médicament
Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Repérage d'information scientifique
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 978-2-550-84678-9 (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 – Revue systématique. Rapport rédigé par Éric Aubin et Stéphane Gilbert. Québec, Qc : INESSS; 2019. 69.

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

Comité consultatif

D^r Karl Bélanger, hémato-oncologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

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

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

D^re Catherine Labbé, pneumologue oncologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)

M^me Lorie Lord-Fontaine, infirmière en oncologie, chef de services des pratiques professionnelles et conseillère-cadre Direction adjointe aux pratiques professionnelles, CISSS des Laurentides

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

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

D^re Line Srour, hémato-oncologue, CISSS de la Montérégie-Centre

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

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 de 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 d'établissement 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

La lecture externe est un des mécanismes employés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre. Pour ce rapport, 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, Hotêl-Dieu de Québec

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

Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament

D^r^ Pierre Ernst (président), pneumologue, Université McGill

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

D^re^ Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

M. Benoît Cossette, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^r^ Sylvain Couture, médecin de famille, GMF Dix30

D^re^ Lucie Deshaies, médecin de famille, CSSS de la Vieille-Capitale

D^r^ Mathieu Forster, médecin de famille, certification du Collège des médecins de famille du Canada (CCMF)

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

M^me^ Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

M. Frédéric Grondin, conseiller-cadre clinicien, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^r^ Maxime Lamarre-Cliche, médecin interniste, IRCM

D^r^ Howard Margolese, médecin spécialiste, Université McGill

M. Jean-François Proteau, citoyen

Déclaration de conflits d'intérêts

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport. 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 définitif 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 IV
SIGLES ET ACRONYMES VI
INTRODUCTION 1
1. MÉTHODOLOGIE 2
1.1. Questions d'évaluation 2
1.2. Stratégie de recherche et de repérage d'information 3
1.3. Critères de sélection des publications 3
1.4. Évaluation de la qualité des publications 4
1.5. Extraction 5
1.6. Analyse et synthèse 5
1.7. Appréciation de l'ensemble de la preuve scientifique 5
1.8. Validation par les pairs 6
2. RÉSULTATS 7
2.1. Description des publications retenues 7
2.2. Paramètres pharmacocinétiques 7
2.2.1. Standardisation des doses 7
2.3. Efficacité 8
2.3.1. Standardisation des doses 8
2.3.2. Arrondissement des doses 8
2.4. Innocuité 11
2.4.1. Standardisation des doses 11
2.4.2. Arrondissement des doses 11
2.5. Préparation des médicaments 14
2.5.1. Perte d'agents antinéoplasiques 14
2.5.2. Réattribution des doses préparées 16
2.6. Temps de préparation et coût d'acquisition 20
2.6.1. Temps de préparation 20
2.6.2. Coût d'acquisition 24
2.7. Impact sur le système de santé 28
2.7.1. Standardisation des doses 28
2.7.2. Arrondissement des doses 28
3. DISCUSSION 30
3.1 Principaux constats 30
3.1.1 Standardisation des doses 30
3.1.2 Arrondissement des doses 30

3.2 Forces et limites de l'évaluation 31
CONCLUSION 33
RÉFERENCES 34
ANNEXE A STRATÉGIE DE REPÉRAGE D'INFORMATION 38
ANNEXE B Appréciation de la qualité de la preuve scientifique 41
ANNEXE C Sélection des publications : standardisation et arrondissement des doses 43
ANNEXE D Liste des publications incluses et exclues 45
ANNEXE E Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des publications 50
ANNEXE F Tableaux des résultats des publications retenues 51
ANNEXE G Tableaux d'appréciation de la preuve scientifique 61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Questions d'évaluation 2
Tableau 2 Critères d'inclusion et d'exclusion des publications 4
Tableau 3 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique 6
Tableau 4 Synthèse des résultats sur l'effet de l'application de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques sur les paramètres pharmacocinétiques du traitement 9
Tableau 5 Synthèse des résultats sur l'effet de l'application de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur l'innocuité des traitements 12
Tableau 6 Synthèse des résultats sur l'effet de l'application du principe de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques sur la perte d'agents 14
Tableau 7 Synthèse des résultats sur l'effet de l'application du principe de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur la perte d'agents 17
Tableau 8 Synthèse des résultats sur l'effet de l'application du principe de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques sur le temps de préparation du traitement 22
Tableau 9 Synthèse des résultats sur l'effet de l'application du principe de la standardisation des doses sur le coût d'acquisition des agents antinéoplasiques 25
Tableau 10 Résumé des résultats sur l'effet de l'arrondissement des doses à la baisse sur les coûts d'acquisition des agents antinéoplasiques 27
Tableau 11 Synthèse des résultats sur l'effet de l'application du principe de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques sur les autres composantes du système de santé 29

RÉSUMÉ

Introduction

Ayant pour objectif d'optimiser l'usage des agents antinéoplasiques, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) 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 la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques dans les établissements de santé québécois. Le présent rapport de revue systématique de la littérature présente les données scientifiques sur lesquelles reposent, en partie, les recommandations élaborées à cet égard.

Méthodologie

Au total, 6 des 17 questions d'évaluation formulées pour répondre à la demande du MSSS ont été incluses dans cette revue systématique :

1. 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?
2. 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?
3. 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?
4. 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, risque d'erreur ou de contamination croisée?
5. 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?
6. 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?

La recherche de l'information scientifique relative à l'ensemble des questions de recherche a été effectuée dans plusieurs bases de données et dans la littérature grise et elle s'est limitée à certains types de publications en français ou en anglais.
Les bibliographies des documents retenus ont aussi été consultées. Les résultats ont été extraits de façon indépendante par deux évaluateurs à l'aide de grilles préétablies, et

présentés sous forme d'une synthèse narrative. Pour chaque paramètre de résultat analysé, la qualité de l'ensemble de la preuve scientifique a été évaluée selon quatre critères prédéterminés, soit qualité méthodologique, cohérence, impact clinique de l'intervention et généralisabilité.

Résultats

La recherche de l'information scientifique a permis de répertorier 2 349 publications, parmi lesquelles 20 publications – 6 pour le principe de la standardisation des doses et 14 pour celui de l'arrondissement des doses – respectaient les critères de sélection et ont été retenues.

- la standardisation des doses

Le niveau de preuve scientifique est jugé insuffisant pour tirer des conclusions concernant l'effet de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques sur les paramètres pharmacocinétiques des agents, sur la réduction des pertes, des coûts d'acquisition, du nombre de préparations en retard et de l'équivalent temps plein (ETP).

Les données suggèrent, avec un niveau de preuve scientifique considéré comme faible, que la standardisation des doses pourrait réduire le temps de préparation des agents antinéoplasiques.

Aucune publication visant à évaluer l'effet de la standardisation de doses d'agents antinéoplasiques sur l'efficacité et l'innocuité des traitements ainsi que sur la réattribution des doses n'a été recensée lors de la revue systématique de la littérature.

- l'arrondissement des doses

Le niveau de preuve scientifique est jugé insuffisant pour tirer des conclusions concernant l'effet de l'application du principe de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur l'innocuité du traitement.

Les données suggèrent, avec un niveau de preuve scientifique considéré comme faible, que l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques pourrait réduire la perte d'agents antinéoplasiques.

Les données suggèrent, avec un niveau de preuve scientifique considéré comme modéré, que l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques pourrait réduire les coûts d'acquisition des agents antinéoplasiques.

Aucune publication visant à évaluer l'effet de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur les paramètres pharmacocinétiques, l'efficacité, la réattribution des doses, l'ETP et le temps de préparation du traitement n'a été recensée lors de la revue systématique de la littérature.

Conclusion

Les résultats de la revue systématique constituent la base scientifique sur laquelle reposent, en partie, les recommandations présentées dans l'avis relatif aux principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques. La force principale de cette revue systématique est sa méthodologie rigoureuse. Toutefois, les

résultats présentent certaines limites dont la principale se situe sur les plans de la quantité et de la qualité des publications retenues. La majorité des publications sur la standardisation des doses proviennent d'établissements de santé européens, ce qui amène également un enjeu du point de vue de la généralisabilité des résultats. Finalement, un manque de données probantes est constaté pour plusieurs des paramètres évalués. La parution de nouvelles études pourrait modifier l'interprétation des résultats.

SUMMARY

Dose banding and dose rounding of antineoplastic agents

Introduction

With the intent of optimizing the use of antineoplastic agents, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to produce a notice assessing the relevance and feasibility of implementing the principles of dose banding and dose rounding for antineoplastic agents in Québec health care facilities. This report on the systematic literature review presents the scientific evidence on which, in part, the recommendations developed in this regard are based.

Methodology

In total, 6 of the 17 assessment questions devised to meet the MSSS's request were included in this systematic review:

1. What is the effect of dose banding and dose rounding of antineoplastic agents on the pharmacokinetic parameters of the treatment as compared to no banding or rounding?
2. What is the effect of dose banding and dose rounding of antineoplastic agents on treatment efficacy as compared to no banding or rounding?
3. What is the effect of dose banding and dose rounding of antineoplastic agents on treatment safety as compared to no banding or rounding?
4. What is the effect of dose banding and dose rounding of antineoplastic agents on medication preparation - e.g., agent wastage, reattribution of preparations, risk of error and cross-contamination - as compared to no banding or rounding?
5. What is the effect of dose banding and dose rounding of antineoplastic agents on treatment cost - e.g., preparation time or acquisition costs - as compared to no banding or rounding?
6. What is the effect of dose banding and dose rounding of antineoplastic agents on expenses in other components of the health care system - e.g., working hours or full-time equivalent - as compared to no banding or rounding?

Scientific information research on all of these assessment questions was done by consulting several databases and grey literature and was limited to certain types of publications in English and in French. The bibliographies of the selected documents were also consulted. Results were extracted independently by two evaluators using pre-established grids, and presented in the form of a narrative synthesis. For each outcome analyzed, the quality of scientific evidence was assessed based on four pre-determined criteria: methodological quality, consistency, clinical impact of the intervention and generalizability.

Results

The search for scientific information identified 2,349 publications, of which 20 publications - 6 concerning dose banding and 14 concerning dose rounding - met the selection criteria and were retained.

- Dose banding

The level of scientific evidence is deemed insufficient to draw conclusions regarding the effect of dose banding of antineoplastic agents on the pharmacokinetic parameters of agents, reduction of wastage, acquisition costs, the number of delayed preparations or full-time equivalent (FTE).

The data suggest, with a low level of scientific evidence, that dose banding could reduce preparation time for antineoplastic agents.

During the systematic review, no publication assessing the effect of dose banding of antineoplastic agents on treatment efficacy and safety or dose reattribution was found.

- Dose rounding

The level of scientific evidence is deemed insufficient to draw conclusions regarding the effect of dose rounding of antineoplastic agents on treatment safety.

The data suggest, with a low level of scientific evidence, that dose rounding of antineoplastic agents could reduce antineoplastic agent wastage.

The data suggest, with a moderate level of scientific evidence, that dose rounding of antineoplastic agents could reduce the acquisition costs for antineoplastic agents.

During the systematic review, no publication assessing the effect of dose rounding of antineoplastic agents on pharmacokinetic parameters, efficacy, dose reattribution, FTE or treatment preparation time was found.

Conclusion

The results of the systematic review form, in part, the scientific basis for the recommendations presented in the notice regarding dose banding and dose rounding of antineoplastic agents. The primary strength of this systematic review is its rigorous methodology. However, the results reveal certain limitations in regard to the quantity and quality of the publications selected. The majority of the publications on dose banding were produced by European health care institutions, which also presents an issue from the standpoint of generalizability of the results. Finally, limited evidence was found for a number of the parameters assessed. The publication of future studies could alter the interpretation of the results.

SIGLES ET ACRONYMES

AMHOQ	Association des médecins hématologues et oncologues du Québec
APES	Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
AUC	Aire sous la courbe (*area under the curve*)
BSA	Surface corporelle (*body surface area*)
CEC-UOM	Comité d'excellence clinique - Usage optimal du médicament
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
ECAA	Étude comparative avant-après
ETP	Équivalent temps plein
FTE	Full-timeequivalent
FMSQ	Fédération des médecins spécialistes du Québec
GPC	Guide de pratique clinique
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NHS	National Health Service
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
5-FU	5-Fluorouracile

INTRODUCTION

La perte de médicaments antinéoplasiques et les coûts associés sont une source de préoccupation dans le réseau québécois de la santé. Ayant pour objectif d'optimiser l'usage des agents antinéoplasiques, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) 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 la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques dans les établissements de santé québécois.

Le présent rapport de revue systématique de la littérature présente les données scientifiques sur lesquelles reposent, en partie, les recommandations présentées dans l'avis associé à ce rapport [INESSS, 2019]. Les thèmes couverts sont l'effet de l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur les paramètres pharmacocinétiques, sur l'efficacité et l'innocuité des traitements ainsi que sur la perte en agents, les temps de préparation, les coûts d'acquisition et les coûts associés aux autres composantes du système de santé.

1. MÉTHODOLOGIE

La méthodologie employée pour mener la présente revue systématique de la littérature respecte les normes de production des revues systématiques de l'INESSS [2013]. Un plan de réalisation a préalablement été élaboré et il a été validé par le comité consultatif de ce projet et par le Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament de l'INESSS. Ces comités ont validé la version finale du présent état des connaissances.

1.1. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation 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 1 Questions d'évaluation

N°	Questions d'évaluation
1	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?
2	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?
3	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?
4	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, risque d'erreur ou de contamination croisée?
5	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?
6	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?

1.2. Stratégie de recherche et de repérage d'information

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, cette recherche a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed (National Library of Medicine), Embase (Ovid), *Evidence-Based Medicine Reviews* (EBM Reviews; Ovid) et *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL; EBSCO). La recherche documentaire a été faite à partir de la date de création des bases de données jusqu'à octobre 2018. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Une recherche particulière a également été effectuée afin de répertorier les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques consultés, en utilisant le moteur de recherche Google. Dans le cas où des données pertinentes à l'analyse étaient absentes de la version publiée, les auteurs de cette publication ont été contactés. La stratégie de recherche d'information est décrite en détail à l'annexe A du présent document.

Une recherche manuelle de la littérature a également été réalisée en consultant les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou ordres professionnels associés à la thématique des travaux. La liste des organisations est présentée à l'annexe A.

Des sites regroupant des thèses ont été consultés, de même que ceux contenant de l'information sur les études scientifiques en cours (annexe A). Les documents publiés par les différentes directions de l'INESSS, dont les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, ont été consultés.

Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents.

1.3. Critères de sélection des publications

La sélection des publications a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs (SG et KL) selon les critères d'inclusion et d'exclusion présentés au tableau 1. Les divergences d'opinions ont été réglées en tenant compte de l'avis d'un troisième examinateur (MCB). Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour l'analyse. La gestion de l'information manquante utile pour la sélection des documents a été effectuée en contactant, si possible, les auteurs de la publication en question.

Tableau 2 Critères d'inclusion et d'exclusion des publications

Critères d'inclusion	
POPULATION	• Adulte (≥ 18 ans) atteint d'un cancer nécessitant un traitement parentéral avec un agent antinéoplasique
INTERVENTION	• Principe de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques
COMPARATEUR	• Non-standardisation ou non-arrondissement • Arrondissement des doses à la hausse ou à la baisse
RÉSULTATS	• Pharmacocinétique • Efficacité • Innocuité • Préparation des médicaments – p. ex. temps de préparation, perte de produit, risque d'erreur ou de contamination croisée • Coût • Impact sur le système de santé – p. ex. hospitalisation, spécialiste, soins à long terme
CONTEXTE D'INTERVENTION	• Établissements de santé québécois
TYPE DE PUBLICATION	• Étude scientifique, évaluation d'impact[1], guide de pratique clinique, rapports d'évaluation de technologie en santé
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE	• Revue systématique, étude comparative à répartition aléatoire ou non, étude quasi expérimentale, étude observationnelle, étude économique, étude de modélisation
PÉRIODE DE RECHERCHE	• De la création des bases de données jusqu'à janvier 2019
Critères d'exclusion	
POPULATION	• Surface corporelle > 2 m^2
TYPE DE PUBLICATION	• Éditorial, résumé de congrès, affiche, perspective, nouvelle, commentaire, revue narrative et thèse de doctorat
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	• Publication jugée de faible qualité méthodologique selon les grilles d'évaluation appliquées
LANGUE	• Autres langues que le français et l'anglais

[1] Dans le cadre de ce projet, une évaluation d'impact correspond à un audit qui a pour objectif d'évaluer une intervention afin de recueillir de l'information objective sur celle-ci. Ce n'est pas une étude clinique.

1.4. Évaluation de la qualité des publications

Les publications ont été évaluées indépendamment par deux évaluateurs (SG et KL). En présence d'une divergence importante relativement à l'évaluation, un consensus a été recherché. À défaut de consensus, l'avis d'un troisième évaluateur a été sollicité (MCB). L'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) pour les études comparatives avant-après (ECAA) [ASPC, 2014] a été utilisé. La qualité méthodologique des séries de cas n'a pas été formellement évaluée puisque ces études ne contribuent pas aux données probantes [ASPC, 2014]. Les évaluations d'impacts (audit) et les études de modélisation ou de simulation n'ont pas été évaluées avec des outils d'évaluation de la qualité méthodologique, mais les évaluateurs ont estimé la qualité des données sur lesquelles reposent les conclusions.

1.5. Extraction

L'extraction de l'information a été effectuée par un examinateur (SG) à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. L'information a été validée par un deuxième examinateur (KL). Pour pallier le manque de données pertinentes à l'analyse dans certains documents, les auteurs de ces derniers ont été contactés.

1.6. Analyse et synthèse

Les données scientifiques, les recommandations de bonne pratique clinique et l'information clinique ont été extraites et synthétisées sous forme de tableaux. L'ensemble de l'information a été analysé sous la forme d'une synthèse narrative analytique, qui a été présentée en fonction des paramètres de résultats d'intérêt, le cas échéant.

1.7. Appréciation de l'ensemble de la preuve scientifique

L'appréciation de la preuve scientifique a reposé sur le jugement portant sur l'ensemble des données scientifiques selon les quatre critères d'appréciation suivants : la qualité méthodologique des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères d'appréciation sont décrits à l'annexe B du présent document. Pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve scientifique global est 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 4). La qualité des données scientifiques a été appréciée par les évaluateurs qui ont effectué la revue systématique de la littérature afin de répondre aux différentes 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 que l'effet estimé soit 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 que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'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 que l'effet estimé soit 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 sur le lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.

1.8. Validation par les pairs

Le rapport préliminaire des résultats a été envoyé à trois réviseurs scientifiques externes. Les commentaires de ces réviseurs ont été analysés par les auteurs de la présente revue systématique. La décision d'intégrer ou non certains commentaires a été laissée à la discrétion des auteurs.

2. RÉSULTATS

2.1. Description des publications retenues

La recherche d'information scientifique a permis de répertorier 2 349 publications, parmi lesquelles 20 (6 pour la standardisation des doses et 14 pour l'arrondissement des doses) respectaient les critères de sélection et ont été retenues. Ces 20 publications incluaient les devis suivants :

- 1 ECAA [O'Leary *et al.*, 2017];
- 16 études d'évaluation d'impacts [Chillari *et al.*, 2018; Claus *et al.*, 2018; Copur *et al.*, 2018; Lindsey *et al.*, 2018; Moore et McVey, 2018; Vandyke *et al.*, 2017; Descombes *et al.*, 2015; Francis *et al.*, 2015; Fasola *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; MacLean *et al.*, 2003];
- 1 simulation à partir de données cliniques [Chatelut *et al.*, 2012];
- 1 série de cas (rétrospective) [Jarkowski *et al.*, 2014];
- 1 étude de modélisation [Ogungbenro *et al.*, 2018].

Le processus de sélection des études, sous forme de diagramme de flux (annexe C), la liste des publications incluses et exclues (annexe D) ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des différents documents retenus (annexe E) sont présentés dans les annexes de ce rapport.

2.2. Paramètres pharmacocinétiques

2.2.1. Standardisation des doses

À partir des publications issues de la recherche de la littérature, deux études ont été retenues pour répondre à la question d'évaluation 1 concernant l'effet de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques sur les paramètres pharmacocinétiques des traitements, soit une simulation à partir de données cliniques [Chatelut *et al.*, 2012] et une étude de modélisation basée sur des données d'études cliniques publiées [Ogungbenro *et al.*, 2018].

Dans l'étude de Chatelut, la valeur de clairance pour six agents antinéoplasiques (cisplatine, docétaxel, doxorubicine, irinotécan, paclitaxel et topotécan) a été calculée à la suite de leur administration à 1 012 personnes [Chatelut *et al.*, 2012]. À l'aide de ces valeurs obtenues, l'aire sous la courbe (AUC) a été calculée pour chaque agent et comparée à des valeurs d'AUC cibles établies à l'aide de la moyenne des valeurs de clairance obtenues et de la dose d'agent nécessaire selon les protocoles de traitement standards. Les auteurs concluent que l'AUC calculée pour des agents antinéoplasiques dont la dose a été standardisée n'est pas, pour la majorité des agents, significativement

inférieure à celle calculée pour des doses basées sur la surface corporelle (BSA). Seule l'AUC des doses standardisées de paclitaxel était significativement différente et plus élevée que celle des doses administrées selon la BSA ($p < 0,05$). Toutefois, bien que cette différence soit statistiquement significative, celle-ci demeure faible (4,1 %) et comparable à celle associée aux autres agents antinéoplasiques étudiés (tableau 4).

Quant à l'étude d'Ogunbengo, l'AUC de deux anticorps monoclonaux (pembrolizumab et nivolumab) administrés, entres autres, pour le traitement de mélanomes, a été estimée à l'aide d'une modélisation basée sur des données démographiques, anthropométriques et pharmacocinétiques obtenues lors d'études précédentes [Ogungbenro *et al.*, 2018]. Les profils de plus de 10 000 individus simulés ont été employés pour calculer l'AUC selon la stratégie de dosage évaluée. Malgré l'absence d'analyse statistique, les auteurs de cette étude concluent que l'AUC pour ces deux types d'agents antinéoplasiques est semblable entre les doses standardisées et celles calculées et administrées selon la BSA (tableau 4).

Le niveau de preuve scientifique est considéré comme insuffisant pour évaluer l'effet de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques sur l'AUC, en comparaison avec l'absence de standardisation (annexe G). C'est notamment le manque de publications, la qualité méthodologique et le risque élevé de biais qui atténue le niveau de preuve scientifique.

2.2.1.1. Arrondissement des doses

La recherche de la littérature n'a pas permis de recenser de publications qui ont évalué l'effet de l'arrondissement de doses d'agents antinéoplasiques sur les paramètres pharmacocinétiques.

2.3. Efficacité

2.3.1. Standardisation des doses

La recherche de la littérature n'a pas permis de recenser de publications qui ont évalué l'effet de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques sur l'efficacité des traitements.

2.3.2. Arrondissement des doses

À partir des publications issues de la recherche de la littérature, l'analyse n'a pas permis de retenir de publications qui avaient évalué l'effet de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur l'efficacité des traitements.

Tableau 4 Synthèse des résultats sur l'effet de l'application de la STANDARDISATION DES DOSES d'agents antinéoplasiques sur les paramètres pharmacocinétiques du traitement

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Standardisation des doses)	**Comparateur** (Dose calculée sans standardisation)	**Valeur de p**
Chatelut (2012) France, Pays-Bas et États-Unis (Période : non indiquée)	Simulation à partir de données cliniques	-Adultes (≥ 18 ans); -Espérance de vie > 12 semaines -Statut de performance de 0-2 -Aucune chimio-, hormono- ou radio-thérapie au moins 4 semaines avant -Fonction rénale, hépatique et de la moelle osseuse adéquate - Mode de contracep-tion adéquat et test de grossesse négatif pour les femmes en âge d'avoir des enfants - L'usage simultané de médicaments, de suppléments alimen-taires et de tout autre produit connu pour affecter les paramètres pharmacocinétiques des agents étudiés n'était pas permis	Cisplatine N = 283 Docétaxel N = 169 Doxorubicine N = 103 Irinotécan N = 187 Paclitaxel N = 80 Topotécan N = 190	**Agents étudiés :** cisplatine, docétaxel, paclitaxel, doxorubicine, topotécan, irinotécan **Standardisation :** 3 fourchettes de surface corporelle (BSA) : - **BSA < 1,7 m²** = 1,55 m² - **1,7 m² ≤ BSA < 1,9m²** = 1,8 m² - **BSA ≥ 1,9 m²** = 2,05 m² **Cisplatine :** infusion (3 h), dose entre 50 - 100 mg/m² **Docétaxel** : infusion (1 h), dose entre 55 - 100 mg/m² **Paclitaxel** : IV (1, 3 ou 24 h), dose entre 50 - 225 mg/m² **Doxorubicine** : IV Bolus (5 min), Infusion (court : 15-20 min ou long : 1-3 h), dose entre 40 - 75 mg/m² **Topotécan** : 1 fois par jour, pendant 5 jours toutes les 3 semaines (0,2 – 2,4 mg/m² ou fixe à 4 mg) OU une fois par jour pendant 7, 10, 13 ou 21 jours (0,2 – 1,0 mg/m²) OU deux fois par jour pendant 5, 10 ou 21 jours (0,15 – 2,7 mg/m²) **Irinotécan** : IV Infusion (90 min), dose entre 175 - 350 mg/m² ou dose fixe de 600 mg.	Moyenne de la différence relative (en valeur absolue) entre l'AUC cible et l'AUC du mode de détermination de la dose analysée (RMSE) Cisplatine Docétaxel Paclitaxel Doxorubicine Topotécan Irinotécan (SN-38) Irinotécan (CPT11)	 15,7 % (21,0) 33,3 % (46,9) 23,2 % (32,0) 34,4 % (52,9) 23,0 % (31,1) 81,0 % (120,5) 28,5 % (39,8)	 15,3 % (20,5) 32,8 % (46,2) 21,8 % (30,7) 34,6 % (53,6) 22,3 % (30,4) 82,0 % (122,0) 28,4 % (40,5)	 p ≥ 0,05 p ≥ 0,05 p < 0,05 p ≥ 0,05 p ≥ 0,05 p ≥ 0,05 p ≥ 0,05

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Standardisation des doses)	**Comparateur** (Dose calculée sans standardisation)	**Valeur de p**
Ogungbenro (2018) Royaume-Uni (S.O.)	Modélisation (à partir de données d'études cliniques publiées)	S.O.	Simulation de 10 000 individus, aléatoire	**Méthode de traitement** - Pembrolizumab à 2 mg/kg chaque 3 semaines - Nivolumab à 3 mg/kg chaque 2 semaines **Sans standardisation :** calcul de la dose avec le poids **Standardisation :** fourchettes de dose établies avec un écart toléré de ±10 % entre la dose calculée et la dose moyenne de la fourchette. Les doses moyennes des fourchettes sont basées sur la taille des flacons d'agents disponibles. Pembrolizumab : 9 fourchettes de dose Nivolumab : 17 fourchettes de dose	AUC simulé (µg·h/ml) médiane (IC à 95 %) Pembrolizumab (5 cycles de traitement) Nivolumab (10 cycles de traitement)	 664 (348 à 1 154) 1 051 (508 à 2 060)	 671 (350 à 1 172) 1 085 (524 à 2 142)	Aucune analyse statistique

AUC : aire sous la courbe; BSA : surface corporelle; RMSE : erreur quadratique moyenne; S.O. : sans objet; I.V. : intraveineux

2.4. Innocuité

2.4.1. Standardisation des doses

La recherche de la littérature n'a pas permis de recenser de publications évaluant l'effet de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques sur l'innocuité des traitements.

2.4.2. Arrondissement des doses

La recherche de la littérature a permis de retenir deux évaluations d'impact rétrospectives pour répondre à la question d'évaluation 3 concernant l'effet de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur l'innocuité des traitements [Moore et McVey, 2018; Jenkins et Wallis, 2010].

Jenkins et Wallis ont évalué les effets indésirables chez 623 personnes qui avaient reçu des doses arrondies à la hausse (n = 261), à la baisse (n = 261) ou sans arrondissement (n = 101) d'un traitement de chimiothérapie de type FEC (5-fluorouracile (5-FU), épirubicine, cyclophosphamide) [Jenkins et Wallis, 2010]. Un épisode d'état septique neutropénique, un allongement de la durée du traitement de ≥ 1 semaine en raison d'une myélosuppression ainsi qu'un délai de traitement de ≥ 1 semaine ou la réduction de la dose en raison d'une toxicité non hématologique ont été employés comme indicateurs d'une toxicité importante. Les doses administrées se situaient à ± 5 % d'écart avec la dose calculée selon la BSA. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la proportion d'effets indésirables chez les personnes qui ont reçu des doses arrondies à la hausse comparativement à celles qui avaient eu des doses arrondies à la baisse ou non arrondies (tableau 5).

Moore et McVey ont évalué les effets indésirables chez 55 personnes qui avaient reçu des doses arrondies à la hausse (n = 21) ou à la baisse (n = 34) de bévacizumab pour le traitement de divers cancers à partir d'information provenant de dossiers médicaux [Moore et McVey, 2018]. Les doses de bévacizumab ont été arrondies au 100 mg près. Le nombre total d'effets indésirables (tous les grades) était de 28 parmi les 34 personnes qui avaient eu un arrondissement à la baisse de leur dosage et de 19 parmi les 21 personnes pour qui l'arrondissement était à la hausse. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la proportion de personnes qui ont eu de l'hypertension et qui ont reçu des doses arrondies à la hausse comparativement à celles qui avaient eu des doses arrondies à la baisse (p = 0,81) (tableau 5).

Les données concernant l'effet de l'arrondissement des doses sur l'innocuité sont limitées. Il est à souligner que l'absence d'une définition standardisée des effets indésirables dans les études rend difficile la synthèse et l'interprétation des résultats. De plus, le faible nombre d'agents antinéoplasiques étudiés, les devis employés et un manque de clarté dans la méthodologie sont tous des points qui limitent la portée et la qualité scientifique de chacune des études. En conséquence, le niveau de preuve scientifique sur l'effet de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur l'innocuité du traitement est considéré comme insuffisant pour tirer des conclusions (annexe G).

Tableau 5 Synthèse des résultats sur l'effet de l'application de l'ARRONDISSEMENT DES DOSES d'agents antinéoplasiques sur l'innocuité des traitements

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Effets indésirables	Résultats		
						Intervention (Arrondissement à la hausse)	**Comparateur** (Arrondissement à la baisse ou sans arrondissement)	**Valeur de p**
Jenkins et Wallis (2010) Royaume-Uni (2000 à 2004)	Évaluation d'impact (Évaluation rétrospective de données d'un système de gestion de l'information)	Patientes traitées par chimiothérapie FEC néo-adjuvant ou adjuvant pour le cancer du sein	Total : N = 623 Arrondissement à la hausse: N = 261 Arrondissement à la baisse: N = 261 Aucun arrondissement: N = 101	**Agents :** FEC : 5-FU, épirubicine, cyclophosphamide **Dosage :** 5-FU (600 mg/m^2), épirubicine (60 mg/m^2) et cyclophosphamide (600 mg/m^2) toutes les 3 semaines pour 6 cycles. **Arrondissement :** Les doses administrées se situaient à moins de 5 % des doses calculées sur la base de la BSA pour chaque médicament. **- Épirubicine** : Dose calculée (BSA) ≤ 100 mg, arrondie à 5 mg près Dose calculée (BSA) > 100 mg, arrondie à 10 mg près **- 5-FU et cyclophosphamide :** Dose calculée (BSA) ≤ 1000 mg, arrondie à 50 mg près Dose calculée (BSA) > 1000 mg, arrondie à 100 mg près **Effets indésirables :** L'analyse a été effectuée lorsque tous les patients ont eu terminé leur traitement.	Nombre de patients avec un épisode d'état septique neutropénique (%) Délai de traitement ≥ 1 semaine en raison d'une myélosuppression (%) Délai de traitement ≥ 1 semaine ou réduction de dose en raison d'une toxicité non-hématologique (%)	21 (8 %) 77 (30 %) 30 (11 %)	25 (7 %) 101 (28 %) 41 (11 %)	p = 0,59 p = 0,66 p = 0,95

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Effets indésirables	Résultats		
						Intervention (Arrondissement à la hausse)	**Comparateur** (Arrondissement à la baisse)	**Valeur de p**
Moore et McVey (2018) États-Unis (1er août 2014 au 31 mai 2016)	Évaluation d'impact (Évaluation rétrospective de dossiers médicaux)	Patients qui ont reçu au moins une dose arrondie de bévacizumab.	Total : N = 55 Arrondissement à la hausse : N = 21 Arrondissement à la baisse : N = 34	**Agent :** bévacizumab **Arrondissement :** Les doses ont été arrondies au 100 mg près et préparées à l'aide de combinaisons de flacons de 400 et de 100 mg. Aucune limite de tolérance dans le pourcentage d'écart avec la dose calculée. **Effets indésirables :** L'analyse a été effectuée pendant que les patients recevaient leur traitement.	Nombre total d'effets indésirables (tous les grades) Nombre d'effets indésirables de grade 3-4 - Hypertension - Protéinurie - Événement vasculaire - Épistaxis Les effets indésirables ont été documentés à l'aide de la *Common Terminology Criteria of Adverse Events* (CTCAE) version 4.0.10.	19 8 6/21 (28,6 %) 1/21 (4,7 %) 0/34 (0 %) 1/34 (4,7 %)	28 11 10/34 (29,4 %) 0/34 (0 %) 1/34 (2,9 %) 0/34 (0 %)	Aucune analyse statistique p = 0,81 N.D. N.D. N.D.

BSA : surface corporelle; N.D. : non disponible

2.5. Préparation des médicaments

2.5.1. Perte d'agents antinéoplasiques

2.5.1.1. Standardisation des doses

Pour répondre à la question d'évaluation 4 concernant l'effet de la standardisation des doses sur la perte en agents antinéoplasiques durant leur préparation, deux études ont été retenues parmi les publications issues de la recherche de la littérature [Ogungbenro *et al.*, 2018; O'Leary *et al.*, 2017].

O'Leary et ses collaborateurs ont évalué dans leur ECAA, à l'aide d'un essai pilote, l'effet de l'implantation du principe de la standardisation des doses sur la perte de 5-FU préparé en diffuseur, dans un département d'hémato-oncologie en Irlande [O'Leary *et al.*, 2017]. Au total, 130 doses de 5-FU en diffuseur ont été préparées pendant une période de 8 semaines selon le principe de la standardisation des doses (écart toléré de ± 5 %). Le pourcentage de diffuseur de 5-FU éliminé était de 5 % comparativement à 9 % pour la période de préimplantation (tableau 6). À la suite de cet essai pilote, la standardisation des doses a été officialisée dans ce département et elle a été élargie à plusieurs autres produits antinéoplasiques.

Ogungbenro et ses collaborateurs ont évalué, par modélisation, si la standardisation des doses du pembrolizumab et du nivolumab aurait un impact sur la perte de ces agents comparativement à la détermination des doses basée sur le poids [Ogungbenro *et al.*, 2018]. Dans cette étude, les fourchettes de dose ont été établies avec un écart toléré de ± 10 % entre la dose calculée et la dose moyenne de la fourchette. Les doses moyennes des fourchettes sont basées sur la taille des flacons d'agent disponibles afin de réduire la perte. Selon leur modélisation, l'application du principe de la standardisation des doses permettrait de réduire la perte de pembrolizumab et de nivolumab de 9,9 % et de 5,3 %, respectivement (tableau 6).

Le niveau de preuve scientifique est jugé insuffisant pour permettre de tirer des conclusions concernant l'effet de la standardisation des doses sur la perte d'agents antinéoplasiques (annexe G).

2.5.1.2. Arrondissement des doses

Afin de déterminer quel est l'effet de l'arrondissement des doses sur la perte d'agents antinéoplasiques, la recherche de publications dans la littérature a permis de retenir quatre études [Chillari *et al.*, 2018; Francis *et al.*, 2015; Jarkowski *et al.*, 2014; Patel et Le, 2012].

Chillari et ses collaborateurs ont évalué l'impact potentiel d'un arrondissement théorique des doses sur la perte associée aux trois principaux agents antinéoplasiques administrés dans leur établissement (bortézomib, fluorouracile, paclitaxel) [Chillari *et al.*, 2018]. Les doses de ces agents ont été recalculées à partir de doses qui ont été réellement administrées à 70 personnes pendant une période 12 mois. Un total de 877 doses a été inclus dans l'étude. L'application du principe de l'arrondissement des doses avec un écart toléré de ≤ 5 % aurait permis de réduire la perte de 83,8 g alors qu'avec un écart de tolérance de ≤ 10 %, 129 g auraient pu être épargnés. Donc, sur l'ensemble des 877 doses d'agents antinéoplasiques administrées pendant cette période, 140 (16 %) doses arrondies à ≤ 5 % et 216 (24,6 %) doses arrondies à ≤ 10 % auraient mené à une réduction du nombre de flacons d'agent utilisés (tableau 7).

Francis et ses collaborateurs ont estimé la réduction potentielle de la perte pour trois anticorps monoclonaux (bévacizumab, trastuzumab, cétuximab) pendant une période de quatre mois en se basant sur des doses qui ont réellement été administrées et en les comparant aux doses résultant d'un arrondissement théorique [Francis *et al.*, 2015]. En ne considérant que l'arrondissement de la dose à la baisse, ils ont évalué que de 16 % à 54 % (1,3 à 4,4 g) des pertes attribuables à l'utilisation du bévacizumab auraient pu être évitées pendant cette période en tolérant un écart entre la dose calculée et la dose administrée de 5 % et de 10 % respectivement. Quant au trastuzumab et au cétuximab, de 25 % à 38 % (13,7 à 20,6 g) et de 61 % à 97 % (440 à 700 mg) de la perte enregistrée pour ces agents aurait pu être évitée selon les projections. Les auteurs ne font aucune mention à propos de ce que pourraient représenter ces économies sur l'ensemble des quantités utilisées (tableau 7), mais ils mentionnent que celles-ci pourraient représenter de 1,5 % à 2 % du budget total de chimiothérapie de leur établissement de santé.

Jarkowski et ses collaborateurs ont estimé la perte d'ipilimumab chez 22 personnes atteintes d'un mélanome métastatique, qui ont reçu au moins une dose de cet agent [Jarkowski *et al.*, 2014]. La dose exacte calculée selon le poids (mg/kg) a été arrondie à 50 mg près, en tolérant un écart ≤ 10 %. Comparativement à la méthode de calcul selon le poids, cet arrondissement a permis d'épargner 1,3 g d'ipilimumab, ce qui représente 7,3 % de la quantité de cet agent utilisée dans le cadre de cette étude (tableau 7).

Patel et Le ont effectué une analyse théorique sur les effets potentiels qu'aurait pu avoir l'application de l'arrondissement des doses sur les quantités de rituximab administrées au cours d'une période de deux ans, à l'aide d'information provenant de dossiers médicaux numériques [Patel et Le, 2012]. En appliquant un maximum de 5 ou de 10 % d'écart par rapport à la dose réelle calculée et en arrondissant à 100 mg, les auteurs rapportent que, sur un total de 2 028 doses préparées pendant cette période, 1 340 et

1 862 doses auraient pu être respectivement arrondies à la hausse ou à la baisse. Ils évaluent que l'arrondissement de ces doses aurait permis de réduire la consommation de rituximab de 14,4 g pour un écart ≤ 5 % avec la dose réelle et de 26,0 g pour un écart ≤ 10 % (tableau 7). Toutefois, Patel et Le ne mentionnent pas dans leur étude quelle proportion représenterait cette économie sur l'ensemble des quantités utilisées de rituximab durant cette période.

Le niveau de preuve scientifique est jugé faible concernant l'effet de l'arrondissement des doses sur la perte d'agents antinéoplasiques (annexe G).

2.5.2. Réattribution des doses préparées

2.5.2.1. Standardisation des doses

La recherche de la littérature n'a pas permis de recenser de publications qui ont évalué l'effet de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques sur la réattribution des traitements.

2.5.2.2. Arrondissement des doses

La recherche de la littérature n'a pas permis de recenser de publications qui ont évalué l'effet de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur la réattribution des traitements.

Tableau 6 Synthèse des résultats sur l'effet de l'application du principe de la STANDARDISATION DES DOSES d'agents antinéoplasiques sur la perte d'agents

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Standardisation)	**Comparateur** (Sans standardisation)	**Valeur de p**
O'Leary (2017) Irlande (8 semaines; implantation de la standardisation : mai 2015)	Étude comparative avant-après	Patient recevant un traitement de 5-FU en diffuseur au département d'hémato-oncologie	Non disponible	**Agent :** 5-FU **Sans standardisation :** dose établie selon la BSA **Standardisation :** La variation entre la dose standardisée et la dose calculée avec la BSA n'excède pas 5 % (intervalle de doses entre 3250 et 5424 mg/personne)	Pourcentage de diffuseur de 5-FU éliminé	5 % (Post-implantation)	9 % (Pré-implantation)	Aucune analyse statistique
Ogungbenro (2018) Royaume-Uni (S.O)	Modélisation (à partir de données d'études cliniques publiées)	S.O.	Pembrolizumab : N = 42 patients simulés Nivolumab : N =24 patients simulés	**Agents :** pembrolizumab et nivolumab **Méthode de traitement** - Pembrolizumab à 2 mg/kg chaque 3 semaines - Nivolumab à 3 mg/kg chaque 2 semaines **Sans standardisation :** calcul de la dose avec le poids **Standardisation :** fourchettes avec un écart toléré de ± 10 % entre la dose calculée et la dose moyenne de la fourchette. Les doses moyennes des fourchettes sont basées sur la taille des flacons d'agents disponibles. Pembrolizumab : 9 fourchettes de dose Nivolumab : 17 fourchettes de dose **Perte :** perte (en mg) multipliée par le nombre de cycles de traitement	Pertes (mg) (% du total) Pembrolizumab (5 cycles de traitement) Nivolumab (10 cycles de traitement)	 2 125 mg (6,3 %) 0 mg (0 %)	 5 540 mg (16,2 %) 3 080 mg (5,3 %)	Aucune analyse statistique

BSA : surface corporelle; S.O. : Sans objet

Tableau 7 Synthèse des résultats sur l'effet de l'application du principe de l'ARRONDISSEMENT DES DOSES d'agents antinéoplasiques sur la perte d'agents

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Arrondissement)	**Comparateur** (Sans arrondissement)	**Valeur de p**
Chillari (2018) États-Unis (1er octobre 2015 au 30 septembre 2016)	Évaluation de l'impact potentiel à partir de doses qui ont réellement été administrées, mais pour lesquelles un arrondissement théorique a été appliqué (évaluation rétrospective de dossiers médicaux)	Non disponible	70 dossiers de patients	**Agents** *:* toutes doses calculées avec la BSA, prescrites pour un traitement oncologique par voie parentérale **N de doses :** 877 **- Arrondissement :** toutes les doses individuelles de chimiothérapie ont été recalculées, puis arrondies à ± 5 %. **- Arrondissement à la baisse de 5 %** : doses dont l'arrondissement mène à une diminution potentielle du nombre de flacons nécessaires à la préparation. **- Arrondissement partiel à la baisse de 10 % :** les doses calculées de chimiothérapie administrées aux patients présentant un cancer métastatique ont été arrondies à la baisse de 10 % et analysées pour rechercher une éventuelle diminution supplémentaire du nombre de flacons. **Nombre de doses arrondies pour une baisse à 5 % / 10 % :** 140 / 216	**Quantité (mg) potentielle de réduction de la perte**	**Arrondissement à la baisse de 5 %** 83 802 mg **Arrondissement partiel à la baisse de 10 %** 129 011 mg	S.O.	Aucune analyse statistique
Francis (2015) États-Unis (1er février 2013 au 30 mai 2013)	Évaluation de l'impact potentiel à partir de doses qui ont réellement été administrées, mais pour lesquelles un arrondissement a été appliqué (évaluation rétrospective de dossiers médicaux)	Non disponible	Non disponible	**Agents :** bévacizumab, trastuzumab, cétuximab **N de doses :** 425 - Bévacizumab : 155 - Trastuzumab : 253 - Cétuximab : 17 **Arrondissement :** à la baisse de 5 % ou 10 % et arrondies au format de flacon le plus proche. Seules les doses entraînant une diminution du nombre de flacons ont été incluses. **Nombre (%) de doses arrondies pour une baisse de 5 % / 10 %** Bévacizumab : 14 (9 %) / 60 (38,7 %) Trastuzumab : 32 (12,6 %) / 49 (19,4 %) Cétuximab : 5 (29,4 %) / 15 (88,2 %)	**Perte estimée (% de réduction de la perte)** Bévacizumab Trastuzumab Cétuximab Bévacizumab Trastuzumab Cétuximab	**Arrondissement à la baisse de 5 %** 6 861,1 mg (16 %) 40 235 mg (25 %) 280 mg (61 %) **Arrondissement à la baisse de 10 %** 3701,6 mg (54 %) 33 356 mg (38 %) 20 mg (97 %)	 8 122,9 mg 53 972 mg 720 mg 8 122,9 mg 53 972 mg 720 mg	Aucune analyse statistique

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Arrondissement)	**Comparateur** (Sans arrondissement)	**Valeur de p**
Jarkowski (2014) États-Unis (Mars 2011 à février 2012)	Série de cas (rétrospective)	Patients avec un diagnostic de mélanome métastatique qui ont reçu au moins une dose d'ipilimumab	Arrondissement des doses : N = 22 Patient ayant complété le traitement : N = 20	**Agent :** ipilimumab **Arrondissement** : **l**a dose calculée selon le poids a été arrondie à 50 mg près. **N de doses arrondies :** 63 **N de patients avec un arrondissement à la baisse :** 12/21 (57,1 %) **N de patients avec un arrondissement à la hausse :** 9/21 (42,9 %)	**Quantité estimée d'agent économisé (% de réduction de la perte)**	1 295 mg (7,3 %)	S.O.	Aucune analyse statistique
Patel et Le (2012) États-Unis (Octobre 2008 au septembre 2010)	Évaluation d'impact potentiel à partir de doses qui ont réellement été administrées mais pour lesquelles un arrondissement a été appliqué (évaluation rétrospective de dossiers médicaux)	Non disponible	Non disponible	**Agent :** rituximab (utilisé pour des indications hématologiques ou oncologiques) **N total de doses :** 2 028 **Arrondissement : l**'arrondissement des doses a été calculé selon l'écart potentiel entre la dose calculée et la dose la plus proche du format du flacon (100 mg). Analyse théorique des doses de rituximab arrondies, comprises entre 100 mg et 1300 mg. **N de doses arrondies à la hausse / baisse (24 mois) :** 1 086 / 789 **N de doses arrondies à 5 % / 10 % (24 mois) :** 1340 / 1862	Réduction de la perte (mg)/an par arrondissement : - à la baisse - à la hausse - Total - à la baisse - à la hausse - Total	**Arrondissement de 5 %** 6 712 mg 7 735 mg 14 447 mg **Arrondissement de 10 %** 9 918 mg 16 085 mg 26 003 mg	Non disponible	Aucune analyse statistique

BSA : surface corporelle; S.O. : Sans objet

2.6. Temps de préparation et coût d'acquisition

2.6.1. Temps de préparation

2.6.1.1. Standardisation des doses

Afin de déterminer si le principe de la standardisation des doses permet de réduire le temps de préparation des agents antinéoplasiques, trois publications ont été retenues [Claus *et al.*, 2018; Descombes *et al.*, 2015; MacLean *et al.*, 2003] à la suite de la recherche de la littérature.

Claus et ses collaborateurs ont évalué, à partir du système d'ordonnance numérique en oncologie d'un établissement de santé en Belgique, le temps moyen de préparation de cinq agents antinéoplasiques (5-FU, oxaliplatine, gemcitabine, paclitaxel et rituximab) préparés individuellement le jour même ou standardisés [Claus *et al.*, 2018]. Le temps de préparation a été enregistré pendant une période de deux semaines pour 888 doses au total, dont 94 (10,6 %) étaient standardisées. Le temps moyen de préparation était moindre de 9,2 minutes pour les doses standardisées (17,3 min [IC à 95 %: 13,5-21,0]) par rapport aux doses préparées individuellement (26,5 min [IC à 95 %: 23,3-29,8]) (tableau 8). À la suite de leurs analyses, Claus et ses collaborateurs ont estimé que le temps gagné par la standardisation des doses pourrait pallier l'augmentation de la demande de traitement en oncologie évaluée entre 5 % et 10 % par année.

Dans une évaluation réalisée par Descombes et ses collaborateurs, le temps de préparation de 530 doses individuelles de paclitaxel préparées le jour même a été comparé à celui de préparations standardisées et faites d'avance [Descombes *et al.*, 2015]. Cette comparaison a été effectuée lors de deux périodes de 10 jours chacune. Dans la première période étudiée, une diminution statistiquement significative du temps de préparation de 9 minutes ($p < 0,01$) en faveur des 48 doses standardisées (20 ± 8 min) par rapport aux 236 doses préparées individuellement (29 ± 12 min) a été observée. Des résultats similaires ont été observés pour la deuxième période à l'étude, dans laquelle une étape supplémentaire de contrôle et de validation a été ajoutée au processus de préparation – 23 ± 11 min/90 doses standardisées comparativement à 42 ± 17 min/156 doses individuelles, $p < 0,01$ (tableau 8). La plus grande différence de temps de préparation observée entre les doses standardisées et les doses individuelles (19 min) serait attribuable, selon les auteurs, à l'étape supplémentaire de validation qui a été ajoutée dans le processus de préparation des doses dans la deuxième période à l'étude. Cette étape étant faite d'avance pour les doses standardisées, elle ne compromet donc pas, selon eux, le temps de préparation de l'agent à attribuer le jour même.

Par ailleurs, MacLean et ses collaborateurs ont évalué l'effet de la standardisation des doses sur la diminution du temps de retard pour dispenser les trois agents les plus utilisés (et les plus stables), soit cyclophosphamide, méthotrexate et 5-FU [MacLean *et al.*, 2003]. Enregistrés avant et après l'implantation du principe de la standardisation, les temps de dispensation supérieurs ou égaux à 15 minutes ont été comptabilisés pendant une période d'un mois avant implantation et de quatre mois après implantation pour toutes les doses

préparées, qu'elles soient standardisées ou non. Les résultats de cette étude indiquent que, pour la période préimplantation de la standardisation des doses, 110 doses préparées sur un total de 1 299 ont été dispensées avec un retard ≥ 15 minutes (8,5 %) comparativement à 57 doses sur 1 175 (4,8 %) pour la période post-implantation de ce principe (tableau 8). MacLean et ses collaborateurs concluent que l'introduction des doses standardisées permet une meilleure planification des traitements en réduisant le temps de dispensation de ces agents sans pour autant compromettre la qualité et la sécurité des soins offerts à la clientèle.

Le niveau de preuve scientifique est jugé faible pour tirer des conclusions concernant l'effet de la standardisation des doses sur le temps de préparation d'agents antinéoplasiques et d'insuffisant concernant la réduction du nombre de préparations en retard (annexe G).

2.6.1.2. Arrondissement des doses

La recherche de la littérature n'a pas permis de recenser de publications qui ont évalué l'effet de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur le temps de préparation.

Tableau 8 Synthèse des résultats sur l'effet de l'application du principe de la STANDARDISATION DES DOSES d'agents antinéoplasiques sur le temps de préparation du traitement

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (standardisation)	**Comparateur** (Sans Standardisation)	**Valeur de p**
Claus (2018) Belgique (2 semaines : 1 semaine en avril et en novembre 2015)	Évaluation d'impact à partir du système de prescription électronique en oncologie	Non disponible	Non disponible	**Agents :** 5-FU, oxaliplatine, gemcitabine, paclitaxel et rituximab **N de doses :** 888 **Sans standardisation :** doses préparées individuellement le même jour **Standardisation :** 25 doses standardisées sont préparées à l'avance (tous produits confondus). **N de doses standardisés (%) :** 94 (10,6 %)	Temps moyen de préparation par dose (temps en minutes entre la réception de l'ordonnance et la disponibilité pour le transfert au patient) (IC à 95 %)	17,3 minutes (13,5 à 21,0)	26,5 minutes (23,3 à 29,8)	Aucune analyse statistique
Descombes (2014) France (2 périodes : - Période 1 : 10 jours non consécutifs en janvier et février 2013 - Période 2 : 10 jours non consécutifs en mars et avril 2013)	Évaluation d'impact à partir du système de prescription électronique en oncologie (période 1 : rétrospective; période 2 : prospective)	Non disponible	Non disponible	**Agent :** paclitaxel **N de doses :** 530 **Sans standardisation :** préparation magistrale le jour même (individuelle) **Standardisation** : Préparation hospitalière en lots Période 2 : quatre activités supplémentaires évaluées : validation pharmaceutique, fabrication, contrôle (visuel, conciliation médicamenteuse, analytique et libération) et départ de la préparation. **N de préparations :** **Période 1 :** standardisation/sans standardisation : 48 / 236 **Période 2 :** standardisation/sans standardisation : 90 / 156	Temps moyen de préparation en minutes ± écart-type Période 1 Période 2	20 ± 8 23 ± 11	29 ± 12 42 ± 17	p < 0,01 p < 0,01

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (standardisation)	**Comparateur** (Sans Standardisation)	**Valeur de p**
MacLean (2003) Royaume-Uni (avant standardisation : juin 2001; Implantation de la standardisation : octobre 2001; après standardisation : février 2002)	Évaluation d'impact (avant/après l'implantation de la standardisation)	Non disponible	Non disponible	**Agents :** cyclophosphamide, méthotrexate 5-fluorouracile (les 3 produits représentent plus de 50 % des agents antinéoplasiques préparés dans cette unité) **N de doses :** 2 474 **Sans standardisation :** analyse de la préparation avant l'implantation de la standardisation **Standardisation :** La standardisation des agents antinéoplasiques sélectionnés a été faite selon des fourchettes de dose préétablies dans la littérature. **N de doses avant / après standardisation :** 1 299 / 1 175	Nombre de préparations en retard de > 15 min (% du total)	57 (4,8 %)	110 (8,5 %)	Aucune analyse statistique

2.6.2. Coût d’acquisition

2.6.2.1. Standardisation des doses

Pour évaluer l’effet de la standardisation des doses sur les coûts d’acquisition des agents antinéoplasiques, une seule étude a été retenue [Ogungbenro *et al.*, 2018] à la suite de la recherche de la littérature. Dans cette étude de modélisation, Ogungbenro et ses collaborateurs montrent que la standardisation des doses permettrait de réduire la perte (en mg) de pembrolizumab et de nivolumab d’approximativement 5 % à 10 % par année. En ce qui a trait au coût d’acquisition, lorsque le coût total estimé pour des doses standardisées de nivolumab et de pembrolizumab, avec un écart toléré de ± 10 %, est comparé au coût pour des doses calculées selon le poids corporel, des économies annuelles de 7,8 % à 15 % respectivement pourraient être obtenues pour ces deux agents (tableau 9). À titre indicatif, cette somme pourrait correspondre à un écart de 0,9 à 1,6 million de livres (£) des 22 millions £ requis dans ce centre pour l’acquisition de ces deux agents antinéoplasiques en 2017.

Le niveau de preuve scientifique est jugé insuffisant pour permettre de tirer des conclusions concernant l’effet de la standardisation des doses sur le coût des agents antinéoplasiques (annexe G).

Tableau 9 Synthèse des résultats sur l'effet de l'application du principe de la STANDARDISATION DES DOSES sur le coût d'acquisition des agents antinéoplasiques

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Standardisation)	**Comparateur** (Sans standardisation)	**Valeur de p**
Ogungbenro (2018) Royaume-Uni (S.O.)	Modélisation (à partir de données d'études cliniques publiées)	S.O.	Pembrolizumab : N = 42 patients simulés Nivolumab : N = 24 patients simulés	**Agents :** pembrolizumab et nivolumab **Sans standardisation :** méthode selon le poids : -Pembrolizumab : 2 mg/kg chaque 3 semaines -Nivolumab : 3 mg/kg chaque 2 semaines **Standardisation :** fourchettes de dose établies avec un écart toléré de ± 10 % entre la dose calculée et la dose moyenne de la fourchette. Les doses moyennes des fourchettes sont basées sur la taille des flacons d'agents disponibles afin de réduire la perte. Pembrolizumab : 9 fourchettes de dose Nivolumab : 17 fourchettes de dose **Coût** : calculé en identifiant la dose au premier cycle pour chaque individu selon les trois stratégies de dosage. Le coût du médicament de cette dose et le nombre de flacons nécessaires pour 5 cycles de traitement du pembrolizumab ou 10 cycles de nivolumab ont ensuite été calculés.	**Coût total estimé (£)** **Pembrolizumab** (5 cycles de traitement) **Nivolumab** (10 cycles de traitement)	 884 337,50 £ 620 902 £	 1 046 214,00 £ 673 558 £	Différence de coût relative - 15 % - 7,8 % Aucune analyse statistique

S.O. : Sans objet

2.6.2.2. Arrondissement des doses

Afin d'évaluer l'effet de l'arrondissement des doses sur le coût d'acquisition des agents antinéoplasiques, treize études ont été retenues [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] lors de la recherche de la littérature. Un résumé des résultats de ces études est présenté au tableau 10 tandis qu'une synthèse plus explicite est présentée à l'annexe F.

Dans huit des études retenues, l'effet potentiel théorique sur le coût d'acquisition des agents antinéoplasiques a été évalué à partir des doses qui ont été réellement administrées, mais auxquelles un arrondissement théorique a été appliqué [Chillari *et al.*, 2018; Copur *et al.*, 2018; Lindsey *et al.*, 2018; Francis *et al.*, 2015; Ibrahim, 2013; Patel et Le, 2012; Field *et al.*, 2010; Dooley *et al.*, 2004]. En comparant le coût théorique qu'un arrondissement de dose à la baisse (au flacon le plus près) aurait pu apporter par rapport au coût des doses réellement administrées, l'arrondissement des doses aurait pu générer des économies allant de 2,9 % à 11,2 % du coût total d'acquisition (tableau 10). Ces économies seraient fortement ressenties lors de l'application des doses arrondies aux agents d'immunothérapie (anticorps monoclonaux). En tolérant un écart de 5 % à 10 % par rapport à la dose calculée selon la surface ou le poids corporel, ces économies pourraient atteindre 454 460 $ US par année, soit près de 625 $ US /dose pour des agents tels que le rituximab et le bévacizumab [Copur *et al.*, 2018].

Dans les cinq autres études, les coûts ont été évalués ou estimés à partir de doses qui ont été réellement arrondies et administrées [Moore et McVey, 2018; Vandyke *et al.*, 2017; Fasola *et al.*, 2014; Jarkowski *et al.*, 2014; Winger *et al.*, 2010]. Dans ces études, les économies sur les coûts d'acquisition dans le cas de l'arrondissement des doses à la baisse varient entre 4 % et 12 % du coût total selon le type d'agent. Les économies les plus appréciables sont issues de l'application de l'arrondissement des doses sur les agents d'immunothérapie (anticorps monoclonaux). À titre d'exemple, Vandyke et ses collaborateurs soulignent que près de 148 978 $ US ont pu être épargnés pendant une année pour un total de 422 doses d'anticorps monoclonaux, alors que 43 214 $ US (trois fois moins) l'ont été avec dix fois plus de doses destinées à la chimiothérapie, soit 5 794 doses [Vandyke *et al.*, 2017].

En somme, ces études proposent, avec un niveau de preuve scientifique jugé modéré (annexe G), que l'arrondissement des doses à la baisse (au flacon le plus près) peut générer des économies sur le coût d'acquisition des agents antinéoplasiques. Les données suggèrent que l'arrondissement des doses serait plus avantageux économiquement pour les agents d'immunothérapie, plus coûteux que les agents de chimiothérapie.

Tableau 10 Résumé des résultats sur l'effet de l'ARRONDISSEMENT DES DOSES à la baisse sur les coûts d'acquisition des agents antinéoplasiques

Auteur	Agent	Écart de tolérance	Réduction de coût/année	% coût total
Évaluation rétrospective basée sur un arrondissement théorique de doses qui ont été réellement administrées sans arrondissement				
Chillari *et al.*, 2018	Chimiothérapies et immunothérapie (18 agents) Immunothérapie (bortézomib, rituximab et carfilzomib)	≤ 5 % ≤ 10 % ≤ 5 % ≤ 10 %	22 489 $ US 30 911 $ US 16 920 $ US 20 086 $ US	3,8 % 5,2 % 2,9 % 3,4 %
Copur *et al.*, 2018	Bévacizumab, rituximab, cétuximab, ramucirumab panitumumab, nivolumab, ipilimumab et pembrolizumab	≤ 5 % ≤ 10 %	220 793 $ US 454 460 $ US	3,8-9,5 %* 10,4-13,0 %*
Dooley *et al.*, 2004	Docétaxel, doxorubicine liposomale, gemcitabine, oxaliplatine et vinorelbine	≤ 5 %	N.D.	4,0-14,2 %
Field *et al.*, 2010	Oxaliplatine	≤ 10 %	51 898 AUD	8,2 %*
Francis *et al.*, 2015	Bévacizumab, trastuzumab et cétuximab	≤ 5 % ≤ 10 %	181 944 $ US 337 755 $ US	6,0 % 11,2 %
Ibrahim, 2013	Chimiothérapie (N.D.) et immunothérapie (N.D.)	≤ 10 % ≤ 15 %	192 800 $ US	N.D.
Lindsey *et al.*, 2018	Bévacizumab, rituximab, nivolumab, ipilimumab, ramucirumab, panitumumab et cétuximab	1,4–20 %	83 596 $ US	3,5 %
Patel et Le, 2012	Rituximab	≤ 5 % ≤ 10 %	37 803 $ US 55 861 $ US	2,2 %* 3,3 %*
Évaluation rétrospective basée sur des doses qui ont été réellement arrondies et administrées				
Fasola *et al.*, 2014	Tous les agents (32 agents) Agents d'impact (8 agents : cétuximab, docétaxel, gemcitabine, oxaliplatine, pémétrexed, trastuzumab, bévacizumab et panitumumab)	≤ 5 % ≤ 5 %	225 154 € 160 552 €	6,5 % 4,6 %
Jarkowski *et al.*, 2014	Ipilimumab	≤ 10 %	155 400 $ US	7,3 %*
Moore et McVey, 2018	Bévacizumab	≤ 10 %	164 618 $ US	12,5 %*
Vandyke *et al.*, 2017	Chimiothérapie (N.D.) Immunothérapie (N.D.)	≤ 5 % ≤ 10 %	43 214 $ US 148 978 $ US	N.D.
Winger *et al.*, 2010	Aldesleukin, bévacizumab, cétuximab, denileukin diftitox, gemtuzumab, rituximab, trastuzumab	≤ 10 %	97 736 $ US	12,0 %

*Valeur calculée par l'INESSS; N.D. : non disponible

2.7. Impact sur le système de santé

2.7.1. Standardisation des doses

Afin d'évaluer l'effet de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques sur les dépenses associées aux autres composantes du système de santé, une seule étude a été retenue [Claus *et al.*, 2018] à la suite de la recherche de la littérature.

Claus et ses collaborateurs ont évalué le temps de préparation de cinq agents antinéoplasiques préparés individuellement le jour même ou standardisés à la suite de l'implantation de la standardisation des doses dans le département d'oncologie d'un centre hospitalier de Belgique [Claus *et al.*, 2018]. À l'aide des valeurs obtenues concernant les temps de préparation (tableau 8), les auteurs estiment que, dans leur pratique actuelle (standardisation de 5 agents pour un total de 25 doses standardisées), la préparation équivaut à 8 651,5 heures travaillées ou 5,41 équivalents temps plein (ETP). Selon deux scénarios de préparation et d'entreposage de doses standardisées, basés principalement sur un nombre plus élevé de doses standardisées, ils estiment que le nombre d'heures travaillées et l'ETP seraient inférieurs – scénario conservateur : 8 434,0 heures ou 5,27 ETP; scénario maximal : 7 859,1 heures ou 4,91 ETP. Donc, avec plus de 21 164 doses prescrites d'agents antinéoplasiques en 2015 dans ce département, la préparation et l'entreposage de doses standardisées pourrait réduire jusqu'à 800 heures le temps de travail (0,5 ETP) alloué à la préparation et à la dispensation de ces agents.

Le niveau de preuve scientifique est jugé insuffisant concernant l'effet de la standardisation des doses sur le nombre d'heures travaillées et l'ETP (annexe G).

2.7.2. Arrondissement des doses

La recherche de la littérature n'a pas permis de recenser de publications qui ont évalué l'effet de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur les dépenses des autres composantes du système de santé.

Tableau 11 Synthèse des résultats sur l'effet de l'application du principe de la STANDARDISATION DES DOSES d'agents antinéoplasiques sur les autres composantes du système de santé

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (standardisation)	**Comparateur** (Sans Standardisation)	**Valeur de p**
Claus (2018) Belgique (2 semaines : 1 semaine en avril et en novembre 2015)	Évaluation de l'impact potentiel à partir du système de prescription électronique en oncologie	Non disponible	Non disponible	**Agents :** 5-FU, oxaliplatine, gemcitabine, paclitaxel et rituximab **N de doses analysées :** 888 **N de doses standardisées (%) :** 94 (10,6 %) **Situation actuelle** 5 doses standardisées sont préparées à l'avance (tous produits confondus) avec un écart de ± 5 % **Agents standardisés** : 5-FU, oxaliplatine, gemcitabine, paclitaxel et rituximab **N de doses préparées en avance :** 25 **N (%) d'agents standardisés entreposés :** 5 292 (25 %) <u>Information sur les scénarios conservateur et maximal :</u> **Agents standardisés :** bévacizumab, carboplatine, cisplatine, docétaxel, épirubicine, 5-FU, gemcitabine, irinotécan, méthotrexate, oxaliplatine, paclitaxel, pémétrexed, rituximab, IV trastuzumab et vincristine **N de doses préparées en avance :** 85 **Scénario conservateur** Toutes les préparations sont standardisées, mais seule la plus petite quantité d'ordonnances calculée par mois (à l'intérieur de la durée de vie) est préparée en avance et entreposée. **N (%) d'agents standardisés entreposés :** 6 862 (32,4 %) **Scénario maximal** Toutes les préparations sont standardisées et les préparations stables avec une incidence relative d'au moins 2 % de récurrence sur les ordonnances mensuelles **N d'agents (%) standardisés entreposés :** 11 157 (52,7 %)	Équivalent temps plein et nombre d'heures travaillées: basé sur le temps de préparation de la situation actuelle Équivalent temps plein/année Nombre d'heures travaillées/année (intervalle) Équivalent temps plein/année Nombre d'heures travaillées/année (intervalle) Équivalent temps plein/année Nombre d'heures travaillées/année (intervalle)	**Situation actuelle** 5,41 8 651,5 (7 468,8–9 849,8) **Scénario conservateur** 5,27 8 434,0 (7 236,7–9 643,8) **Scénario maximal** 4,91 7 859,1 (6 618,9–9 097,6)	S.O.	Aucune analyse statistique

S.O. : sans objet

3. DISCUSSION

3.1 Principaux constats

3.1.1 Standardisation des doses

Selon les résultats de la revue systématique, aucun article pertinent n'a permis d'apprécier l'effet du principe de la standardisation des doses sur l'efficacité et l'innocuité des traitements. Cette absence de données est probablement liée à la difficulté de distinguer l'effet d'une variation de ± 5 ou 10 % dans une dose d'agent antinéoplasique en sachant qu'une variabilité interindividuelle, pouvant aller de 25 à 70 %, est courante dans les études cliniques sur ces agents [Mathijssen *et al.*, 2007]. L'analyse des résultats sur les paramètres pharmacocinétiques des agents lors de la standardisation des doses démontre bien cette variabilité interindividuelle [Chatelut *et al.*, 2012; Kaestner et Sewell, 2007].

L'application du principe de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques est régulièrement associée à de nombreux avantages fonctionnels. Ainsi, l'application du principe pourrait réduire les temps d'attente des patients avant l'administration de leur traitement, elle réduirait également la perte en agents antinéoplasiques, pourrait faciliter la réattribution des préparations d'agents antinéoplasiques non administrées et permettrait de réduire les risques d'erreur et de contamination croisée lors de la préparation des agents tout en diminuant les temps de préparation [Claus *et al.*, 2018; Descombes *et al.*, 2015; Pérez Huertas *et al.*, 2015; Hennebicq *et al.*, 2014; Plumridge et Sewell, 2001; Baker et Jones, 1998]. Il faut noter que le temps d'attente des patients avant l'administration de leur traitement, 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 d'une procédure de traitement en deux temps, et qu'il n'a donc pas été inclus dans cette revue systématique.

Les niveaux de preuve scientifique ont été jugés insuffisants pour analyser l'effet de l'application du principe de la standardisation des doses sur la perte d'agents, sur le coût d'acquisition et sur l'ETP. De plus, aucune publication n'a été repérée sur l'effet du principe concernant la réattribution des doses non administrées à d'autres patients, tout comme sur les risques d'erreur et de contamination croisée lors de la préparation des agents antinéoplasiques. Ainsi, parmi les différents avantages fonctionnels décrits dans la littérature, uniquement le paramètre concernant le temps de préparation des agents antinéoplasiques a pu être analysé. Et l'analyse montre, avec un niveau de preuve considéré comme faible, que l'application du principe réduirait les temps de préparation.

3.1.2 Arrondissement des doses

Les résultats de la revue systématique n'ont repéré aucun article pertinent permettant d'apprécier l'effet du principe de l'arrondissement des doses sur l'efficacité des

traitements, probablement pour la même raison que celle évoquée précédemment pour le principe de la standardisation des doses. Quelques publications ont analysé l'effet d'un arrondissement à la baisse comparativement à un arrondissement à la hausse sur l'innocuité des traitements, sans toutefois démontrer de différence dans les effets indésirables générés. Cependant, le niveau de preuve scientifique a été jugé insuffisant pour conclure à propos de ce paramètre.

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 tributaires de l'application du principe de l'arrondissement des doses, ce qui explique sûrement l'absence de publications concernant l'effet du principe sur ces paramètres.

L'effet de l'application du principe de l'arrondissement des doses sur la perte en agents antinéoplasiques et sur les coûts d'acquisition a pu être extrait et analysé. L'analyse montre, avec un niveau de preuve considéré comme faible, que le principe pourrait réduire les pertes et, avec un niveau de preuve jugé modéré, que les coûts d'acquisition pourraient également être réduits.

3.2 Forces et limites de l'évaluation

La force principale de cette revue systématique est sa méthodologie rigoureuse comprenant une recherche systématique de la littérature, une sélection appliquée des publications repérées lors de la recherche, une évaluation critique des publications retenues ainsi qu'une présentation et une synthèse systématiques des résultats et conclusions. De plus, pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de qualité de la preuve scientifique a été attribué aux résultats selon des critères d'appréciation prédéfinis.

Certaines limites à la présente revue systématique doivent cependant être soulignées. La principale se situe sur le plan de la quantité et de la qualité des publications retenues. Pour plusieurs de ces publications, le devis de l'étude n'a pu être clairement reconnu, empêchant ainsi leur évaluation selon des grilles prédéfinies. Ces publications ont tout de même été conservées en raison d'une évaluation de facteurs d'impacts pertinents aux principes de la standardisation ou de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques et de la quantité limitée de publications pertinentes. De plus, une grande majorité des publications retenues ne possédaient aucune analyse statistique, ou même des analyses partielles.

Un enjeu lié à la généralisabilité des résultats observés dans les études est également observable. La majorité des publications sur la standardisation des doses proviennent d'établissements de santé européens où la procédure de traitement avec des agents antinéoplasiques peut se dérouler différemment – p. ex. procédure de traitement en une journée, étapes de préparation différentes, protocole médical distinct, disponibilité et gamme de formats de flacons d'agents antinéoplasiques différents. Ainsi, les données peuvent ne pas nécessairement refléter entièrement la procédure de traitement avec des agents antinéoplasiques qui est appliquée dans les établissements de santé du Québec.

Un manque de données probantes est constaté pour la plupart des paramètres. Seule l'analyse des coûts d'acquisition dans le cas de l'application du principe de l'arrondissement des doses atteint un niveau de preuve scientifique considéré comme modéré. Tous les autres paramètres de résultats étudiés ont soit un niveau de preuve faible ou insuffisant. Par conséquent, de nouvelles publications de qualité sur la plupart des résultats étudiées pourraient modifier leur interprétation.

CONCLUSION

Le présent rapport de revues systématiques avait pour objectif de répondre à six questions d'évaluation portant sur l'effet de l'application des principes de la standardisation et de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur les paramètres pharmacocinétiques, sur l'efficacité et l'innocuité des traitements ainsi que sur la préparation des agents, le temps de préparation, les coûts d'acquisition et l'impact sur le système de santé. Les résultats issus de cette revue de la littérature permettent à l'INESSS de formuler les constats suivants.

Standardisation des doses

- Le niveau de preuve scientifique est jugé insuffisant pour tirer des conclusions concernant l'effet de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques sur les paramètres pharmacocinétiques du traitement et sur la réduction du nombre de préparations en retard, les pertes, les coûts d'acquisition et les ETP.
- Les données suggèrent, avec un niveau de preuve scientifique considéré comme faible, que la standardisation des doses pourrait réduire le temps de préparation des agents antinéoplasiques.

Arrondissement des doses

- Le niveau de preuve scientifique est insuffisant pour tirer des conclusions concernant l'effet de l'application du principe de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur l'innocuité du traitement.
- Les données suggèrent, avec un niveau de preuve scientifique considéré comme faible, que l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques pourrait réduire la perte d'agents antinéoplasiques.
- Les données suggèrent, avec un niveau de preuve scientifique considéré comme modéré, que l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques pourrait réduire les coûts d'acquisition des agents antinéoplasiques.

Il est important de souligner que la recherche de la littérature n'a pas permis de recenser de publications visant à évaluer :

- l'effet de la standardisation des doses d'agents antinéoplasiques sur l'efficacité et l'innocuité des traitements ainsi que sur la réattribution des doses de traitement.
- l'effet de l'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques sur les paramètres pharmacocinétiques, l'efficacité, la réattribution des doses, l'ETP et le temps de préparation du traitement.

RÉFERENCES

Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique. Ottawa, ON : ASPC; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.

Albert-Mari A, Valero-Garcia S, Fornes-Ferrer V, Poveda-Andres JL. Exploratory analysis for the implementation of antineoplastic logarithmic dose banding. Int J Clin Pharm 2018;40(5):1281-91.

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.

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.

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.

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.

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.

Finch M et Masters N. Implications of parenteral chemotherapy dose standardisation in a tertiary oncology centre. J Oncol Pharm Pract 2018 [Epub ahead of print].

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.

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.

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 – Avis. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les normes de production des revues systématiques : guide méthodologique. Document rédigé par Valérie Martin et Jolianne Renaud sous la direction de Pierre Dagenais. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf.

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.

Jung B, Couldry R, Wilkinson S, Grauer D. Implementation of standardized dosing units for i.v. medications. Am J Health Syst Pharm 2014;71(24):2153-8.

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.

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.

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 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 Implementation and FAQ Document. Dublin, Irlande : National Cancer Control Programme (NCCP), Health Service Executive (HSE); 2016a. Disponible à : https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/medonc/dose%20banding%20implementation%20and%20faq.pdf.

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

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.

Research Excellence Framework (REF). Dose banding in chemotherapy: Improving patient care and efficiency of services. Londres, Angleterre : REF; 2014a. Disponible à : https://ref2014impact.azurewebsites.net/casestudies2/refservice.svc/GetCaseStudyPDF/4646.

Research Excellence Framework (REF). The establishment of ‘dose-banding’ for cytotoxic therapeutics - Bath Aseptic Services Unit, Ltd. Londres, Angleterre : REF; 2014b. Disponible à : https://ref2014impact.azurewebsites.net/casestudies2/refservice.svc/GetCaseStudyPDF/43203.

Soumoy L, Pirlot C, Decoster C, Gillet P, Hecq JD. Etude préliminaire pour l’implémentation d’un dose-banding de chimiothérapie anticancéreuse. J Pharm Belg 2015;(3):24-35.

Turner J et Kantilal K. Generic chemotherapy protocol guidelines. Londres, Angleterre : South East London Cancer Network (SELCN), NHS England; 2013. Disponible à : http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/56148/SELCN_Generic%20Chemo_Guidelines%20April%202013.pdf.

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.

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.

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM) **Date de la recherche : octobre 2018**	
#1	banded dosage[tiab] OR banded dose*[tiab] OR banded dosing[tiab]
#2	dosage banding[tiab] OR dosage rationalization[tiab] OR dosage rounding[tiab] OR dosage standardisation[tiab] OR dosage standardization[tiab]
#3	dose banding[tiab] OR dose rationalization[tiab] OR dose rounding[tiab] OR dose standardisation[tiab] OR dose standardization[tiab]
#4	dosing banding[tiab] OR dosing rationalization[tiab] OR dosing rounding[tiab] OR dosing standardisation[tiab] OR dosing standardization[tiab]
#5	rationalized dosage[tiab] OR rationalized dose*[tiab] OR rationalized dosing[tiab]
#6	standardised dosage[tiab] OR standardised dose*[tiab] OR standardised dosing[tiab]
#7	standardized dosage[tiab] OR standardized dose*[tiab] OR standardized dosing[tiab]
#8	rounding dosage[tiab] OR rounding dose*[tiab] OR rounding dosing[tiab]
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

* troncature; /st standards; [mh] descripteur MeSH; [majr] descripteur MeSH comme sujet principal; [mh:noexp] descripteur MeSH sans inclusion des termes spécifiques et associés; [ti] titre; [tiab] titre et résumé; [tw] titre, résumé, descripteur MeSH et qualificatif, nom de substance, nom personnel comme sujet; [all] tous les champs; [au] auteur; [ta] titre de revue abrégé; [sh] qualificatif et sous-terme; [dp] date de publication; [sb] sous-ensemble; [la] langage; [pt] type de publication

EBM Reviews (Ovid) **Date de la recherche : octobre 2018**	
1	(dosage banding OR dosage rationalization OR dosage rounding OR dosage standardisation OR dosage standardization).mp.
2	(dose banding OR dose rationalization OR dose rounding OR dose standardisation OR dose standardization).mp.
3	(standardised dosage OR standardised dose* OR standardised dosing).mp.
4	(standardized dosage OR standardized dose OR standardized dosing).mp.
5	1 OR 2 OR 3 OR 4

Embase (Ovid) **Date de la recherche : octobre 2018**	
1	(banded dosage OR banded dose* OR banded dosing).ti,ab.
2	(dosage banding OR dosage rationalization OR dosage rounding OR dosage standardisation OR dosage standardization).ti,ab.
3	(dose banding OR dose rationalization OR dose rounding OR dose standardisation OR dose standardization).ti,ab.
4	(dosing banding OR dosing rationalization OR dosing rounding OR dosing standardisation OR dosing standardization).ti,ab.
5	(rationalized dosage OR rationalized dose* OR rationalized dosing).ti,ab.
6	(standardised dosage OR standardised dose* OR standardised dosing).ti,ab.
7	(standardized dosage OR standardized dose* OR standardized dosing).ti,ab.
8	(rounding dosage OR rounding dose* OR rounding dosing).ti,ab.
9	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8

* troncature si à la fin d'un mot; * sujet principal si devant un descripteur; / descripteur; exp descripteur et termes spécifiques et associés; ti titre; ab résumé; kw mots-clés de l'auteur; mp titre, titre original, résumé, descripteurs, qualificatif, nom de substance et autres champs textes; th therapy; sh descripteur; fs sous-descripteur attaché à n'importe quel descripteur

CINAHL (EBSCO) Date de la recherche : octobre 2018	
S1	TI (banded dosage OR banded dose* OR banded dosing) OR AB (banded dosage OR banded dose* OR banded dosing)
S2	TI (dosage banding OR dosage rationalization OR dosage rounding OR dosage standardisation OR dosage standardization) OR AB (dosage banding OR dosage rationalization OR dosage rounding OR dosage standardisation OR dosage standardization)
S3	TI (dose banding OR dose rationalization OR dose rounding OR dose standardisation OR dose standardization) OR AB (dose banding OR dose rationalization OR dose rounding OR dose standardisation OR dose standardization)
S4	TI (dosing banding OR dosing rationalization OR dosing rounding OR dosing standardisation OR dosing standardization) OR AB (dosing banding OR dosing rationalization OR dosing rounding OR dosing standardisation OR dosing standardization)
S5	TI (rationalized dosage OR rationalized dose* OR rationalized dosing) OR AB (rationalized dosage OR rationalized dose* OR rationalized dosing)
S6	TI (standardised dosage OR standardised dose* OR standardised dosing) OR AB (standardised dosage OR standardised dose* OR standardised dosing)
S7	TI (standardized dosage OR standardized dose* OR standardized dosing) OR AB (standardized dosage OR standardized dose* OR standardized dosing)
S8	TI (rounding dosage OR rounding dose* OR rounding dosing) OR AB (rounding dosage OR rounding dose* OR rounding dosing)
S9	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8

Littérature grise

Les différentes sources d'informations suivantes ont été consultées au cours du mois de septembre 2018 :

Agences et organismes d'évaluation des technologies de la santé consultés

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
  https://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé/
  Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (ACMTS/CADTH)
  https://www.cadth.ca/fr
- Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)
  https://www.clinicalguidelines.gov.au/
- BCGuidelines.ca
  http://www.bcguidelines.ca/
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)
  https://kce.fgov.be/fr
- Cochrane Database of Systematic Reviews
  https://www.cochranelibrary.com/cdsr/about-cdsr
- Guidelines International Network (G-I-N)
  http://www.g-i-n.net/
- Haute Autorité de Santé (HAS)
  http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_6056/fr/recherche-avancee
- Health Quality Ontario (HQO)
  http://www.hqontario.ca/Evidence
- Health Technology Assessment Database (HTA)
  https://www.cadth.ca/resources/hta-database-canadian-search-interface

- Infobanque AMC (Association médicale canadienne – Canadian Medical Association)
  https://www.cma.ca/Fr/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx
- International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
  http://www.inahta.org
- National Guideline Clearinghouse (NGC) repris par Guideline Central
  (en développement)
  https://www.guidelinecentral.com/summaries/
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
  http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group
- NHS National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
  https://www.nice.org.uk/guidance
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
  http://www.sign.ac.uk
- Toward Optimized Practice (TOP)
  http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/cpgupdatessubscribehere/?sid_id=-1&gid_id=609&lid=1

Regroupement de thèses

- Thèses Canada
  http://www.bac-lac.gc.ca/fra/services/theses/Pages/theses-canada.aspx
- Archimède
  http://archimede.bibl.ulaval.ca/archimede/
- eScholarship
  http://digitool.library.mcgill.ca/R/
- Papyrus
  https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/
- Savoir Université de Sherbrooke
  http://savoirs.usherbrooke.ca/handle/11143/1

Études en cours

- ClinicalTrials.gov
  https://clinicaltrials.gov/
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO)
  http://apps.who.int/trialsearch/

ANNEXE B

Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Tableau B.1 Critères d'appréciation de la qualité des données scientifiques

Critère d'appréciation	Échelle d'appréciation
Qualité 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)	**Qualité très élevée** ✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de bais. OU ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de bais. **Qualité élevée** ✓ Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. ✓ Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. **Qualité modérée** ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais. ✓ Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais. **Qualité faible** ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais. ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais. ✓ Au moins une étude ou synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais.
Cohérence des études • 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	**Cohérence très élevée** ✓ Toutes les études sont cohérentes **Cohérence élevée** ✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée **Cohérence modérée** ✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude autour de la question clinique. **Cohérence faible** ✓ Les études sont incohérentes **Non applicable** (1 seule étude)
Impact clinique ou organisationnel • L'importance clinique/organisationnelle/sociale de l'effet. • L'atteinte des objectifs d'intervention.	**Impact très élevé** ✓ L'impact clinique des résultats est très grand **Impact élevé** ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important. **Impact modéré** ✓ L'impact clinique des résultats est modéré. **Impact faible** ✓ L'impact clinique des études est limité ou insuffisant.
La généralisabilité • La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés. • La possibilité d'adaptation de l'intervention.	**Généralisabilité/transférabilité très élevée** ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont les mêmes que la population et le contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte cibles. **Généralisabilité/transférabilité élevée** ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont similaires à la population et au contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte cible avec quelques mises en garde. **Généralisabilité/transférabilité modérée** ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte cibles, mais pourraient être appliqués de façon judicieuse à la population et au contexte ciblés. **Généralisabilité/transférabilité faible** ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte cibles; il est difficile de juger s'il est judicieux de les appliquer à la population ciblée.

Tableau B.2 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 que l'effet estimé soit 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 que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'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 que l'effet estimé soit 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 sur le lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.

ANNEXE C

Sélection des publications : standardisation et arrondissement des doses

Figure C-1 Diagramme de flux : standardisation doses

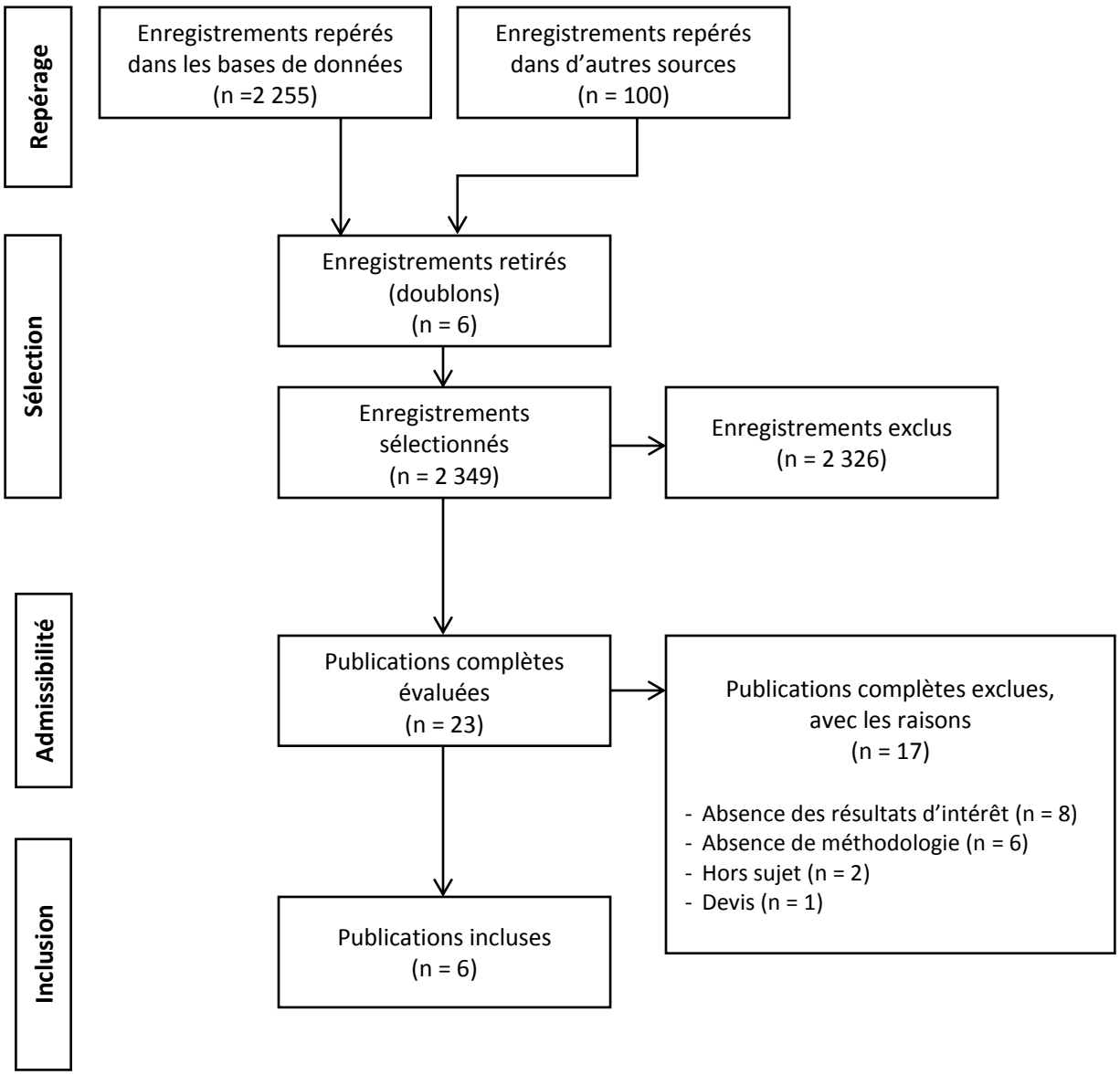
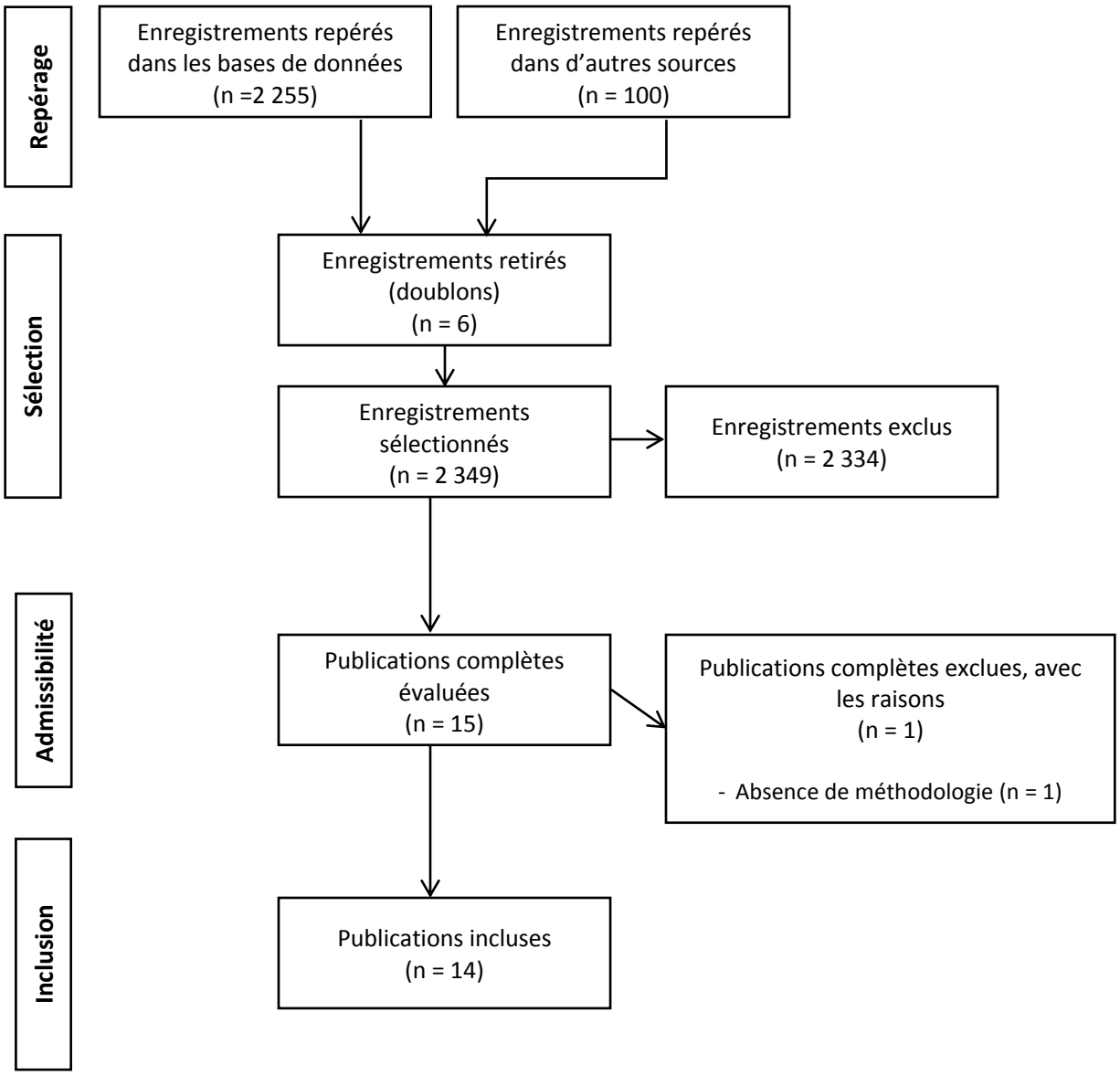


Figure C-2 Diagramme de flux : arrondissement des doses



ANNEXE D

Liste des publications incluses et exclues

Tableau D-1 : Liste des publications incluses : Standardisation des doses

Question d'évaluation	Titre et référence (par ordre alphabétique selon le nom du 1er auteur)
Question 1 : Pharmacocinétique	Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents [Chatelut *et al.*, 2012]
	Dose rationalization of pembrolizumab and nivolumab using pharmacokinetic modeling and simulation and cost analysis [Ogungbenro *et al.*, 2018]
Question 2 : Efficacité	*Aucune publication retenue*
Question 3 : Innocuité	*Aucune publication retenue*
Question 4 : Préparation des médicaments :	
- **Perte d'agents antinéoplasiques**	Introduction of a dose-banding system for parenteral chemotherapy on a haematology-oncology day ward [O'Leary *et al.*, 2017]
	Dose rationalization of pembrolizumab and nivolumab using pharmacokinetic modeling and simulation and cost analysis [Ogungbenro *et al.*, 2018]
- **Réattribution des préparations**	*Aucune publication retenue*
- **Temps de préparation**	The impact of logarithmic dose banding of anticancer drugs on pharmacy compounding efficiency at Ghent University Hospital [Claus *et al.*, 2018]
	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 [Descombes *et al.*, 2015]
	Dose banding of chemotherapy in the Edinburgh Cancer Centre [MacLean *et al.*, 2003]
Question 5 : Coût (coût d'acquisition des traitements)	Dose rationalization of pembrolizumab and nivolumab using pharmacokinetic modeling and simulation and cost analysis [Ogungbenro *et al.*, 2018]
Question 6 : Impact sur le système de santé	The impact of logarithmic dose banding of anticancer drugs on pharmacy compounding efficiency at Ghent University Hospital [Claus *et al.*, 2018]

Tableau D-2 : Liste des publications incluse : Arrondissement des doses

Question d'évaluation	Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1er auteur)
Question 1 : Pharmacocinétique	*Aucune publication retenue*
Question 2 : Efficacité	*Aucune publication retenue*
Question 3 : Innocuité	Dose rounding of ipilimumab in adult metastatic melanoma patients results in significant cost savings [Jarkowski *et al.*, 2014]
	Dose-rounding of adjuvant chemotherapy for breast cancer: an audit of toxicity [Jenkins et Wallis, 2010]
	Cost savings analysis and toxicity audit of a bevacizumab dose rounding policy at a community cancer center [Moore et McVey, 2018]
Question 4 : Préparation des médicaments :	
- **Perte d'agents antinéoplasiques**	Assessment of the potential impact of dose rounding parenteral chemotherapy agents on cost savings and drug waste minimization [Chillari *et al.*, 2018]
	Potential cost savings associated with dose rounding antineoplastic monoclonal agents [Francis *et al.*, 2015]
	Dose rounding of ipilimumab in adult metastatic melanoma patients results in significant cost savings [Jarkowski *et al.*, 2014]
	Rounding rituximab dose to nearest vial size [Patel et Le, 2012]
- **Réattribution des préparations**	*Aucune publication retenue*
- **Temps de préparation**	*Aucune publication retenue*
Question 5 : Coût (coût d'acquisition des traitements)	Assessment of the potential impact of dose rounding parenteral chemotherapy agents on cost savings and drug waste minimization [Chillari *et al.*, 2018]
	Potential cost savings by dose down-rounding of monoclonal antibodies in a community cancer center [Copur *et al.*, 2018]
	Implications of dose rounding of chemotherapy to the nearest vial size [Dooley *et al.*, 2004]
	Drug waste minimization as an effective strategy of cost-containment in Oncology [Fasola *et al.*, 2014]
	Dose rounding of chemotherapy in colorectal cancer: An analysis of clinician attitudes and the potential impact on treatment costs [Field *et al.*, 2010]
	Potential cost savings associated with dose rounding antineoplastic monoclonal agents [Francis *et al.*, 2015]

Question d'évaluation	Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1er auteur)
	Impact of dose rounding of cancer therapy on cost avoidance: A pilot study [Ibrahim, 2013]
	Dose rounding of ipilimumab in adult metastatic melanoma patients results in significant cost savings [Jarkowski *et al.*, 2014]
	Evaluation of the dosing strategies of biologic agents and the theoretical impact of dose rounding [Lindsey *et al.*, 2018]
	Cost savings analysis and toxicity audit of a bevacizumab dose rounding policy at a community cancer center [Moore et McVey, 2018]
	Rounding rituximab dose to nearest vial size [Patel et Le, 2012]
	Cost avoidance from dose rounding biologic and cytotoxic antineoplastics [Vandyke *et al.*, 2017]
	Cost savings from dose rounding of biologic anticancer agents in adults [Winger *et al.*, 2010]
Question 6 : Impact sur le système de santé	*Aucune publication retenue*

Tableau D-3 : Liste des documents exclus : Standardisation des doses

	Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1er auteur)	Raison d'exclusion
1	Exploratory analysis for the implementation of antineoplastic logarithmic dose banding [Albert-Mari *et al.*, 2018]	Absence des résultats d'intérêt pour répondre aux questions de recherche 1 à 6.
2	Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust [Baker et Jones, 1998]	Absence des résultats d'intérêt pour répondre aux questions de recherche 1 à 6.
3	Implications of parenteral chemotherapy dose standardisation in a tertiary oncology centre [Finch et Masters, 2018]	Absence des résultats d'intérêt pour répondre aux questions de recherche 1 à 6.
4	Implementation of standardized dosing units for i.v. medications [Jung *et al.*, 2014]	Hors sujet
5	Dose-banding of carboplatin: Rationale and proposed banding scheme [Kaestner et Sewell, 2007]	Absence des résultats d'intérêt pour répondre aux questions de recherche 1 à 6.
6	A national survey investigating UK prescribers' opinions on chemotherapy dosing and 'dose-banding' [Kaestner et Sewell, 2009]	Absence des résultats d'intérêt pour répondre aux questions de recherche 1 à 6.
7	NCCP Working Group. Dose banding for systemic anticancer therapy (SACT). NCCP Guidance Document [NCCP Working Group, 2016b]	Absence de méthodologie, impossible d'évaluer la qualité de ce guide de pratique clinique
8	NCCP Working Group. Dose banding for systemic anticancer therapy (SACT). NCCP Implementation and FAQ Document [NCCP Working Group, 2016a]	Absence de méthodologie, impossible d'évaluer la qualité de ce guide de pratique clinique
9	Chemotherapy production: Reducing patient waiting times and increasing efficiency [NICE, 2016]	Absence de méthodologie
10	Dose-banding of cytotoxic drugs: A new concept in cancer chemotherapy [Plumridge et Sewell, 2001]	Devis : commentaire
11	Dose standardisation of anticancer drugs [Pouliquen *et al.*, 2011]	Absence des résultats d'intérêt pour répondre aux questions de recherche 1 à 6.
12	Paving the way for dose banding of chemotherapy: An analytical approach [Reinhardt *et al.*, 2017]	Absence des résultats d'intérêt pour répondre aux questions de recherche 1 à 6.
13	Dose banding in chemotherapy: Improving patient care and efficiency of services [Research Excellence Framework (REF), 2014a]	Absence de méthodologie
14	The establishment of 'dose-banding' for cytotoxic therapeutics - Bath Aseptic Services Unit, Ltd. [Research Excellence Framework (REF), 2014b]	Absence de méthodologie
15	Étude préliminaire pour l'implémentation d'un dose-banding de chimiothérapie anticancéreuse [Soumoy *et al.*, 2015]	Absence des résultats d'intérêt pour répondre aux questions de recherche 1 à 6.
16	Generic chemotherapy protocol guidelines [Turner et Kantilal, 2013]	Hors sujet
17	Guidelines for the dose banding of cancer chemotherapy [Williamson et Polwart, 2015]	Absence de méthodologie, impossible d'évaluer la qualité de ce guide de pratique clinique

Tableau D-4 : Liste des documents exclus : Arrondissement des doses

	Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1er auteur)	Raison d'exclusion
1	Dose rounding of biologic and cytotoxic anticancer agents: A position statement of the Hematology/Oncology Pharmacy Association [Fahrenbruch *et al.*, 2018]	Absence de méthodologie suffisamment détaillée, impossible d'évaluer la qualité de ce guide de pratique clinique

ANNEXE E

Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des publications

Tableau E-1 : Évaluation de la qualité de l'ECAA à l'aide de l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada

CRITÈRES	O'Leary 2017 (ECAA)	
	Évaluateur	
	SG	EA
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modérée	Modérée
3. Justesse de contrôle du biais de sélection	Faible	Faible
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Modérée	Faible
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Faible	Faible
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte des données	Modérée	Modérée
7. Justesse de la conservation du suivi	Faible	Faible
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Faible	Faible
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Faible	Faible
10. Justesse de la conduite éthique	N.A.	N.A.
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Faible	Faible
12. Puissance et taille de l'échantillon	Faible	Faible
13. Possibilité de généralisation des résultats	Modéré	Modéré
14. Faisabilité de la mise en œuvre	Modéré	Faible
Conclusion globale	**Faible**	

ANNEXE F

Tableaux des résultats des publications retenues

Tableau F.1. Synthèse des résultats de l'étude l'effet de l'application du principe de l'ARRONDISSEMENT DES DOSES sur les coûts d'acquisition d'agents antinéoplasiques

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Arrondissement)	**Comparateur** (Sans arrondissement)	**Valeur de p**
Chillari (2018) États-Unis (1 octobre 2015 au 30 septembre 2016)	Évaluation d'impact potentiel à partir de doses qui ont réellement été administrées mais pour lesquelles un arrondissement théorique a été appliqué (évaluation rétrospective de dossiers médicaux)	Non disponible	70 dossiers de patients	**Agents** *:* Toutes doses calculées avec la BSA, prescrites pour un traitement oncologique par voie parentérale. Toutes les doses (18 agents) : Bortezomib, gemcitabine, fluorouracile, vinorelbine, paclitaxel, pemetrexed, oxaliplatine, carfilzomib, etoposide, fludarbine, irinotecan, topotecan, docetaxel, nab-paclitaxel, rituximab, cabazitaxel, cisplatin, vincristine. Dose d'immunothérapie (3 agents) : Bortezomib, rituximab et carfilzomib. **Nb total de doses :** 877 **- Arrondissement :** Toutes les doses individuelles de chimiothérapie ont été recalculées, puis arrondies à ± 5 %. **- Arrondissement à la baisse de 5 %** : doses dont l'arrondissement mène à une diminution potentielle du nombre de flacons nécessaires à la préparation. **- Arrondissement partiel à la baisse de 10 % :** les doses calculées de chimiothérapie administrées aux patients présentant un cancer métastatique ont été arrondies à la baisse de 10 % et analysées pour rechercher une éventuelle diminution supplémentaire du nombre de flacons.	**Réduction potentielle des coûts (% du coût total) en US $** - Toutes les doses - Doses d'immunothérapie - Toutes les doses - Doses d'immunothérapie	**Arrondissement à la baisse de 5 %** 22 489 US$ (3,8 %) 16 920 US$ (2,9 %) **Arrondissement partiel à la baisse de 10 %** 30 911 US$ (5,2 %) 20 086 US$ (3,4 %)	S.O.	Aucune analyse statistique

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Arrondissement)	**Comparateur** (Sans arrondissement)	**Valeur de p**
				Nb de doses arrondies à la baisse 5 % / 10 %, - Tous les agents : 140 / 216 **- Immunothérapie :** 30/60 **Coûts :** Les coûts des médicaments proviennent des coûts négociés avec le fournisseur principal. Le coût moyen par milligramme était basé sur le coût d'acquisition moyen pendant la durée de l'étude.				
Copur, 2018 État-Unis (1 octobre 2014 au 1 octobre 2015)	Évaluation d'impact potentiel à partir de doses qui ont réellement été administrées mais pour lesquelles un arrondissement a été appliqué (évaluation rétrospective de dossiers médicaux électronique)	Non disponible	Non disponible	**Agents :** 8 Anticorps monoclonaux administrés chez des patients atteints d'un cancer métastatique et /ou récurrent. **Nb de doses :** 728 - Bevacizumab (323 doses) - Rituximab (232 doses) - Cetuximab (46 doses) - Ramucirumab (42 doses) - Panitumumab (40 doses) - Nivolumab (36 doses) - Ipilimumab (7 doses) - Pembrolizumab (2 doses) **Arrondissement** : Doses arrondies ` théoriquement à la baisse de 5 ou 10 % au format de flacon le plus proche. Seules les doses ayant entraîné une diminution du nombre de flacons ouverts ont été inclues dans l'analyse. **N de doses arrondies pour une baisse à 5 % / 10 % :** 225 / 526	Réduction de coût potentiel (US$)	**Arrondissement de 5 %** 220 793 $ **Arrondissement de 10 %** 454 460 $	S.O.	Aucune analyse statistique

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Arrondissement)	**Comparateur** (Sans arrondissement)	**Valeur de p**
Dooley (2004) Australie (Mai 1996 à décembre 2000)	Évaluation d'impact potentiel à partir de doses qui ont réellement été administrées mais pour lesquelles un arrondissement a été appliqué (rétrospective)	**Sexe :** 1404 hommes / 1434 femmes **Âge :** 59 ans ± 13,9 ans (19-102) **BSA** : 1,80 m^2 ± 0,21 m^2 (1,00 – 2,56)	N= 2838	**Agents :** Docetaxel, doxorubicine liposomale, gemcitabine, oxaliplatine et vinorelbine **Sans arrondissement :** Les doses nécessaires pour traiter les 2838 patients ont été calculées pour les 5 agents sélectionnés à l'aide de la BSA réelle et des recommandations posologiques. **Arrondissement :** La dose calculée était arrondie à la hausse, au format d'un flacon supplémentaire, si celle-ci dépassait de 50 % le format de ce flacon ou arrondie à la baisse au format de flacon actuel si la dose calculée ne dépassait pas de 50 % le format de ce flacon. Seules les doses arrondies à la baisse avec une tolérance de 5 % ont été retenues pour évaluer les gains monétaires. **Coût :** Les coûts proviennent du catalogue australien pour chaque médicament, tant pour la dose calculée que pour la dose arrondie, dans les cas où la différence n'excédait pas ± 5 %.	Coût d'acquisition des agents en AU$ ± écart-type Docetaxel (AU$) (89,5 % de doses arrondies) Gemcitabine (AU$) (99,4 % de doses arrondies) Doxorubicine (AU$) (60,4 % de doses arrondies) Oxaliplatine (AU$) (34,0 % de doses arrondies) Vinorelbine (AU$) (56,3 % de doses arrondies)	 3 042 ± 354 $ 563 ± 66 $ 2 550 ± 199 $ 1 123 ± 83 $ 401 ± 51 $	 3 193 ± 363 $ 586 ± 66 $ 3 003 ± 350 $ 1 290 ± 195 $ 459 ± 44 $	Différence entre : dose non arrondie et arrondie - 4,6 % ± 5,2 % (p < 0,005) - 4,0 % ± 4,3 % (p < 0,005) - 14,2 % ± 9,4 % (p < 0,005) - 11,2 % ± 12,5 % (p < 0,005) - 12,5 % ± 8,0 % (p < 0,005)
Fasola (2014) Italie (2005 à 2009)	Évaluation d'impact à partir de doses qui ont réellement été arrondies (évaluation rétrospective de données informatisées sur les médicaments)	Non disponible	Non disponible	**Agents :** - Tous les agents **:** 32 agents différents - Agents d'impact : sous-groupe de 8 agents (Cetuximab, docetaxel, gemcitabine, oxaliplatine, pemetrexed, trastuzumab, bevacizumab (inclus en 2007) et panitumumab (inclus en 2009)) **Arrondissement :** En 2006, plusieurs mesures correctives ont été appliquées : 1. Une distribution des séances de chimiothérapie par pathologie et/ou par médicament pendant la semaine; 2. le choix de flacons multidoses capables de maintenir la stabilité microbiologique et physico-chimique jusqu'à 24 heures;	Économie : Tous les agents (% total) 2005 2006 2007 2008 2009 Agents d'impact (% total) 2005 2006 2007 2008 2009	 Ne s'applique pas 89 097 € (4,2 %) 80 201 € (5,9 %) 204 934 € (6,1 %) 225 154 € (6,5 %) Ne s'applique pas 54 994 € (2,6 %) 138 425 € (4,5 %) 156 400 € (4,6 %) 160 522 € (4,6 %)	S.O.	Aucune analyse statistique

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Arrondissement)	**Comparateur** (Sans arrondissement)	**Valeur de p**
				3. un arrondissement des doses jusqu'à 5 % de la dose calculée; 4. une sélection de la taille de flacon d'agent adaptée, en fonction du prix unitaire du médicament et d'une estimation précise de l'utilisation quotidienne de chaque médicament. **Pertes :** les pertes liées aux agents d'impact ont été compilées tous les mois, tandis que celles des 24 autres agents ont été compilées tous les six mois. **Coût :** Toute baisse des prix des médicaments négociés survenue pendant l'observation était prise en compte dans l'analyse économique au cours de l'année. **Économie de coût potentiel :** Le pourcentage de perte de l'année 2005 (8,5 %) a été appliqué au coût des années subséquentes pour estimer les pertes qui auraient pu survenir sans l'application des mesures correctives. **Coût total en médicament :** **2005 :** 2 147 169 € **2006 :** 2 109 392€ **2007 :** 3 062 369€ **2008 :** 3 383 658€ **2009 :** 3 471 665€				

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Arrondissement)	**Comparateur** (Sans arrondissement)	**Valeur de p**
Field (2010) Australie (patient stage III : septembre 2005 à juin 2008; Patient Stage IV janvier 2003 à juin 2008)	Évaluation d'impact potentiel à partir de doses qui ont réellement été administrées mais pour lesquelles un arrondissement a été appliqué (évaluation rétrospective de banque de données)	Patients atteints d'un cancer du côlon de stade III ou d'un cancer colorectal de stade IV traité avec de l'oxaliplatine BSA : entre 1,77 et 1,94 m^2	**Nombre de patients totaux de stages III ou IV :** 676 **Nombre de patient traité avec de l'oxaliplatine :** 227 **Nombre de patients avec une BSA entre 1,77 et 1,94 m^2 :** 66 **Nombre de patients par année à l'intérieur de la fourchette de BSA d'intérêt :** 16 **Nombre moyen de cycles de thérapie :** 10	**Agents :** Oxaliplatine **Arrondissement :** Arrondissement à la baisse ≤ à 10 % de la dose calculée d'oxaliplatine lorsque la dose est supérieure à 150 mg. **Économies de coûts potentiels** : Calculées en utilisant le coût PBS d'un flacon standard d'oxaliplatine de 50 mg (363,75 AU$) et de 100 mg de (686,11 AU$). L'économie de coût par cycle de traitement a été évalué à 324,36 AU $/cycle et a été extrapolée au niveau national.	Économie de coût par cycle de traitement en AU$ Économie totale potentielle par an, au niveau national en AU$	324,36 $ 2 566 012 $	S.O.	Aucune analyse statistique
Francis (2015) États-Unis (1 février 2013 au 30 mai 2013)	Évaluation d'impact potentiel à partir de doses qui ont réellement été administrées mais pour lesquelles un arrondissement a été appliqué (évaluation rétrospective de dossiers	Non disponible	Non disponible	**Agents :** bevacizumab, trastuzumab, cetuximab **Nb de doses :** 425 -Bevacizumab : 155 - Trastuzumab : 253 - Cetuximab : 17 **Arrondissement :** À la baisse de 5 % ou 10 % et arrondie au format de flacon le plus proche. Seules les doses entraînant une diminution du nombre de flacons ont été incluses.	Économies totales potentielles par année en US $ (% total) Bevacizumab Trastuzumab Cetuximab **Total**	**Arrondissement à la baisse de 5 %** 18 564 $ (2,0 %) 157 920 $ (8,1 %) 5 460 $ (3,1 %) 181 944 $ (6,0 %) **Arrondissement à la baisse de 10 %**	S.O.	Aucune analyse statistique

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Arrondissement)	**Comparateur** (Sans arrondissement)	**Valeur de p**
	médicaux)			**Nb (%) de doses arrondies pour une baisse de 5 % / 10 %** Bevacizumab : 14 (9 %) / 60 (38,7 %) Trastuzumab : 32 (12,6 %) / 49 (19,4 %) Cetuximab : 5 (29,4 %) / 15 (88,2 %) **Coût d'acquisition sans arrondissement sur 4 mois :** Bevacizumab : 303 212 $ Trastuzumab : 648 130 $ Cetuximab : 57 876 $ **Économie de coût potentiel :** Les économies attribuables (US$) à la méthode d'arrondissement de doses ont été estimées avec les données récoltées (réduction de doses en mg par agent) entre le mois de février et mai 2013 (4 mois) et ensuite extrapolées sur une année.	Bevacizumab Trastuzumab Cetuximab **Total**	79 560 $ (8,7 %) 241 815 $ (12,4 %) 16 380 $ (9,4 %) 337 755 $ (11,2 %)		
Ibrahim (2013) Arabie saoudite (Avril 2011)	Évaluation d'impact potentiel à partir de doses qui ont réellement été administrées, mais pour lesquelles un arrondissement a été appliqué (évaluation rétrospective à partir de banque de données)	Non disponible	Non disponible	**Agents :** Tous les agents de chimiothérapie et d'immunothérapie prescrits par un oncologue. Les prescriptions incluent tous les types de cancer pour les patients en milieu curatif, métastatique et palliatif. **Nb de doses :** 233 **Nb de doses pouvant être arrondies :** 96 **Arrondissement :** Arrondissement des doses vers le bas avec une tolérance de 15 % maximum pour l'immunothérapie et de 10 % pour la chimiothérapie. **Économie de coût potentielle :** La différence entre la dose réelle et la dose arrondie a été utilisée pour calculer les économies de coûts.	**Économies estimées pour 1 an (US$)** Cancer du sein Cancer colorectal Lymphome non-hodgkinien Autres cancer	192 800 $ 80 820 $ 54 314 $ 44 057 $ 19 916 $	Non disponible	Aucune analyse statistique
Jarkowski (2014) États-Unis (Mars 2011 à février 2012)	Série de cas (rétrospective)	Patients avec un diagnostic de mélanome métastatique qui ont reçu au moins une dose	Arrondisse-ment de doses : N= 22 Patient ayant	**Agent:** ipilimumab **Arrondissement** : La dose calculée selon le poids a été arrondie au 50 mg près. **Économie de coût potentielle :**	Économies estimées pour les 63 doses arrondies en US $ (% total)	155 400 $ (7,3 %)	S.O.	Aucune analyse statistique

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Arrondissement)	**Comparateur** (Sans arrondissement)	**Valeur de p**
		d'ipilimumab.	complété le traitement : N= 20	Les pertes ont été définies comme la quantité de médicaments qui aurait été jetée si la dose calculée avait été appliquée au schéma de traitement. **Nb de doses arrondies :** 63 **Nb de patients avec un arrondissement à la baisse :** 12 / 21 (57,1 %) **Nb de patients avec un arrondissement à la hausse :** 9 / 21 (42,9 %)				
Lindsey (2018) États-Unis (Aout 2014 à aout 2015)	Évaluation d'impact potentiel à partir de doses qui ont réellement été administrées, mais pour lesquelles un arrondissement a été appliqué (évaluation rétrospective à partir de dossiers médicaux)	Patient traité avec un anticorps monoclonal	N= 92	**Agents :** bevacizumab, rituximab, nivolumab, ipilimumab, ramucirumab, panitumumab et cetuximab **Nb de doses :** 436 **Nb de doses pouvant être arrondies :** 237 **Nb de doses pouvant être arrondies à la baisse :** 68 **Arrondissement :** La dose de chaque patient est recalculée en appliquant la stratégie d'arrondissement (à la hausse et à la baisse) avec un écart ≤ 10 % de la dose réelle (au flacon le plus proche). Si la dose prescrite était inférieure à 50 % de la taille la plus proche du flacon, la dose a été arrondie à la baisse. Les doses supérieures ou égales à 50 % de la taille du flacon disponible ont été arrondies à la hausse. **Coût :** Le coût de chaque dose a été estimé en multipliant le nombre de flacons utilisés pour fabriquer chaque dose par la tarification. **Coût total des agents en US$:** 2 410 545,48 $ **Économies de coût potentielles :** Le coût de la dose calculé a été soustrait du coût de la dose réelle afin de déterminer les économies attribuable à la méthode	Économie estimées en US$ (% total) Bevacizumab Cetuximab Ipilimumab Nivolumab Panitumumab Ramucirumab Rituximab **Total**	 14 579 $ (1,6 %) 0 $ (0 %) 33 721 $ (50,0 %) 4 605 $ (5,6 %) 0 $ (0 %) 0 $ (0 %) 30 691 $ (2,4 %) 83 596 $ (3,5 %)	N.D.	Aucune analyse statistique

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Arrondissement)	**Comparateur** (Sans arrondissement)	**Valeur de p**
				d'arrondissement de doses.				
Moore et McVey (2018) États-Unis (1 aout 2014 au 31 mai 2016)	Évaluation d'impact à partir de doses qui ont réellement été arrondies (évaluation rétrospective de dossiers médicaux)	Patients ayant reçu au moins une dose arrondie de bevacizumab	Total : N= 55 Arrondisse-ment à la hausse : N= 21 Arrondisse-ment à la baisse : N= 34	**Agents :** Bevacizumab **Arrondissement :** Arrondissement des doses vers le haut et vers le bas ajusté au flacon de 400 et 100 mg le plus près. Aucune limite de tolérance dans le pourcentage d'écart avec la dose calculée. **Économies de coût potentielles :** déterminées en fonction de la dose calculée avec le poids du patient sans arrondissement. **Coût par mg :** 7,10 US$	Économie estimée en US$	167 773,71 $	S.O.	Aucune analyse statistique
Patel et Le (2012) États-Unis (Octobre 2008 à septembre 2010)	Évaluation d'impact potentiel à partir de doses qui ont réellement été administrées, mais pour lesquelles un arrondissement a été appliqué (évaluation rétrospective de dossiers médicaux)	Non disponible	Non disponible	**Agent :** Rituximab (utilisé pour des indications hématologiques ou oncologiques) **Nombre total de doses :** 2 028 **Arrondissement :** L'arrondissement des doses a été calculé selon l'écart potentiel entre la dose calculée et la dose de la plus proche au format du flacon (100 mg). Analyse théorique des doses de rituximab arrondies, comprises entre 100 mg et 1300 mg. **Nb de doses arrondies à la hausse / baisse (24 mois) :** 1 086 / 789 **Nb de doses arrondies à 5 % / 10 % (24 mois):** 1340 / 1862 **Coût** : le coût du rituximab a été obtenu auprès de la division des achats du département de pharmacie **Coût par 100 mg :** 563,22 US$	Économie annuelle estimée en US$	**Arrondissement de 5 %** 37 803 $ **Arrondissement de 10 %** 55 861 $	S.O.	Aucune analyse statistique
Vandyke (2017) État-Unis (1 juillet 2013 au	Évaluation d'impact à partir de doses qui ont réellement été arrondies	Non disponible	Non disponible	**Agents :** Agents biologiques (immunothérapie) et cytotoxiques (chimiothérapie) **Nb de doses** : 6 216 Cytotoxiques : 5794 (93 %)	Économie estimée en US$: Chimiothérapie Immunothérapie	 43 214 $ 148 978 $	S.O.	Aucune analyse statistique

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Arrondissement)	**Comparateur** (Sans arrondissement)	**Valeur de p**
30 juin 2014)	(évaluation rétrospective d'informations sur les médicaments)			Biologiques : 422 (7 %) **Arrondissement :** Arrondissement automatique de la dose d'agents anticancéreux biologiques (± 10 %) et anticancéreux cytotoxiques (± 5 %) à la taille du flacon la plus proche, lorsque le calcul de la dose est basé sur la surface corporelle ou le poids. **Arrondissement à la baisse :** Cytotoxiques : 160 (3 %) Biologiques : 173 (41 %) **Arrondissement à la hausse :** Cytotoxiques : 7 (< 1 %) Biologiques : 102 (24 %) **Économies de coût potentielles :** Les coûts évités pour chaque dose arrondie ont été déterminés en utilisant le coût d'acquisition du produit du plus petit format de produit disponible. Le montant des coûts évités par l'application de l'arrondissement a été calculé pour les doses arrondies vers le bas seulement.	**Total**	192 192 $		
Winger (2010) États-Unis (1 janvier 2005 au 31 mars 2005)	Évaluation d'impact à partir de doses qui ont réellement été arrondies (évaluation rétrospective de fichiers de pharmacie ou par les dossiers médicaux)	Non disponible	Non disponible	**Agents :** Adesleukin, bevacizumab, cetuximab, denileukin diftitox, gemtuzumab, rituximab, trastuzumab **Nb de doses analysées** : 126 **Arrondissement :** Application d'une procédure permettant d'arrondir automatiquement la dose d'agents antinéoplasiques biologiques (immunothérapie) à 10 % de la dose calculée selon BSA. **Nb de doses arrondies :** 33 **Nb de doses avec potentiel d'arrondissement :** 53 **Coût** : Les coûts des médicaments ont été fournis par le service des achats du département.	Économie de coût sur 3 mois, en US$ Économie de coût potentielle sur 3 mois, en US $	Adhésion à 62 % (situation réelle) 15 922 $ Si adhésion à 100 % 24 434 $	S.O.	Aucune analyse statistique

Auteur (année) Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants	Nombre de participants (N)	Caractéristiques de l'intervention	Paramètres de résultats	Résultats		
						Intervention (Arrondissement)	**Comparateur** (Sans arrondissement)	**Valeur de p**
				Le taux d'adhésion à l'arrondissement après 3 mois d'application est de 62 % (33/53 doses)				

BSA : surface corporelle; S.O. : Sans objet

ANNEXE G

Tableaux d'appréciation de la preuve scientifique

Tableau G-1 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du principe de STANDARDISATION DES DOSES d'agents antinéoplasiques sur les paramètres pharmacocinétiques du traitement

Question de recherche #1 : Quel est l'effet de l'application des principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques comparativement à l'absence de standardisation ou d'arrondissement sur les paramètres pharmacocinétiques du traitement ?						
Population : Personne atteinte d'un cancer et traitée par un antinéoplasique administré de façon parentérale **Intervention** : Standardisation des doses **Comparaison** : Sans standardisation des doses						
Paramètres de résultat	**Paramètres pharmacocinétiques**	**Nb patients (nb études)**	**Appréciation de la qualité de la preuve**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Différence absolue moyenne entre l'aire sous la courbe (AUC) ciblée et l'AUC moyenne pour une standardisation de la dose ou pour une dose établie selon la surface corporelle (BSA)	Aucune différence statistiquement significative pour le cisplatine, le docétaxel, la doxorubicine, le topotecan et l'irinotecan lorsque la dose établie avec la standardisation des doses est comparée à la dose calculée avec la BSA. Différence significative pour le paclitaxel.	n = 1 012 (1 simulation à partir de données cliniques)	Qualité méthodologique	Faible	***Quantité d'études :*** Limitée ***Plan d'étude :*** Simulation ***Risque de biais :*** Élevé **Qualité méthodologique** : Modérée ***Précision :*** Insatisfaisante; statistique incomplète.	Insuffisant
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'absence de différence dans la pharmacocinétique entre deux modalités de traitement n'est pas garante d'une absence de variabilité dans l'efficacité ou l'innocuité d'un traitement.	
			Généralisabilité	Faible	Système de santé différent et population similaire	
Aire sous la courbe (AUC)	L'AUC basée sur le poids obtenue pour le nivolumab et le pembrolizumab est semblable à celle obtenue pour une standardisation des doses.	n = 10 000 simulations de patient (1 étude de modélisation)	Qualité méthodologique	Faible	***Quantité d'études :*** Limitée ***Plan d'étude :*** Modélisation ***Risque de biais :*** Élevé **Qualité méthodologique :** Non évaluée ***Précision :*** Insatisfaisante; aucune analyse statistique.	Insuffisant
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'absence de différence dans la pharmacocinétique entre deux modalités de traitement n'est pas garante d'une absence de variabilité dans l'efficacité ou l'innocuité d'un traitement.	
			Généralisabilité	Faible	Système de santé du Royaume-Uni différent. Population : simulation théorique.	

Tableau G-2 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du principe d'ARRONDISSEMENT DES DOSES d'agents antinéoplasiques sur l'innocuité des traitements

Question de recherche #3 : Quel est l'effet de l'application des principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques comparativement à l'absence de standardisation ou d'arrondissement sur l'innocuité du traitement ?						
Population Personne atteinte d'un cancer et traitée par un antinéoplasique administré de façon parentérale **Intervention** : Arrondissement des doses à la hausse **Comparaison** : Arrondissement des doses à la baisse ou sans arrondissement						
Paramètres de résultat	**Effets indésirables**	**Nb patients (nb article)**	**Appréciation de la qualité de la preuve**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Épisode d'état septique neutropénique	Nombre d'effets indésirables équivalents entres l'arrondissement des doses à la hausse et à la baisse et sans arrondissement.	n = 623 (1 évaluation d'impact rétrospective)	Qualité méthodologique	Faible	**Quantité d'études :** Limitée **Plan d'étude :** Évaluation d'impact **Risque de biais :** Élevé **Qualité méthodologique**: Non évaluée **Précision :** faible	Insuffisant
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Les pourcentages d'effets indésirables varient grandement	
			Généralisabilité	Faible	Système de santé et population similaires, mais analyse de seulement 3 agents antinéoplasiques	
Délai de traitement ≥ 1 semaine en raison d'une myelosuppression	Nombre d'effets indésirables équivalents entres l'arrondissement des doses à la hausse et à la baisse et sans arrondissement.	n = 623 (1 évaluation d'impact rétrospective)	Qualité méthodologique	Faible	**Quantité d'études :** Limitée **Plan d'étude :** Évaluation d'impact **Risque de biais :** Élevé **Qualité méthodologique**: Non évaluée **Précision :** faible	Insuffisant
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Les pourcentages d'effets indésirables varient grandement	
			Généralisabilité	Faible	Système de santé et population similaires, mais analyse de seulement 3 agents antinéoplasiques	
Délai de traitement ≥ 1 semaine ou réduction de dose en raison d'une toxicité non-hématologique (%)	Nombre d'effets indésirables équivalents entres l'arrondissement des doses à la hausse et à la baisse et sans arrondissement.	n = 623 (1 évaluation d'impact rétrospective)	Qualité méthodologique	Faible	**Quantité d'études :** Limitée **Plan d'étude :** Évaluation d'impact **Risque de biais :** Élevé **Qualité méthodologique**: Non évaluée **Précision :** faible	Insuffisant
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Les pourcentages d'effets indésirables varient grandement	
			Généralisabilité	Faible	Système de santé et population similaires, mais analyse de seulement 3 agents antinéoplasiques	
Hypertension	Nombre d'effets indésirables	n = 55 (1 évaluation	Qualité méthodologique	Faible	**Quantité d'études :** Limitée **Plan d'étude :** Évaluation d'impact	Insuffisant

	équivalents entres l'arrondissement des doses à la hausse et à la baisse.	d'impact rétrospective)			**Risque de biais :** Élevé **Qualité méthodologique**: Non évaluée **Précision :** faible, analyse statistique incomplète	
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Les pourcentages d'effets indésirables varient grandement	
			Généralisabilité	Faible	Système de santé et population similaires, mais analyse de seulement 1 agent antinéoplasique	
Protéinurie	Nombre d'effets indésirables équivalents entres l'arrondissement des doses à la hausse et à la baisse.	n = 55 (1 évaluation d'impact rétrospective)	Qualité méthodologique	Faible	**Quantité d'études :** Limitée **Plan d'étude :** Évaluation d'impact **Risque de biais :** Élevé **Qualité méthodologique**: Non évaluée **Précision :** faible, analyse statistique incomplète	Insuffisant
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Les pourcentages d'effets indésirables varient grandement	
			Généralisabilité	Faible	Système de santé et population similaires, mais analyse de seulement 1 agent antinéoplasique	
Évènement vasculaire	Nombre d'effets indésirables équivalents entres l'arrondissement des doses à la hausse et à la baisse.	n = 55 (1 évaluation d'impact rétrospective)	Qualité méthodologique	Faible	**Quantité d'études :** Limitée **Plan d'étude :** Évaluation d'impact **Risque de biais :** Élevé **Qualité méthodologique**: Non évaluée **Précision :** faible, analyse statistique incomplète	Insuffisant
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Les pourcentages d'effets indésirables varient grandement	
			Généralisabilité	Faible	Système de santé et population similaires, mais analyse de seulement 1 agent antinéoplasique	
Epistaxis	Nombre d'effets indésirables équivalents entres l'arrondissement des doses à la hausse et à la baisse.	n = 55 (1 évaluation d'impact rétrospective)	Qualité méthodologique	Faible	**Quantité d'études :** Limitée **Plan d'étude :** Évaluation d'impact **Risque de biais :** Élevé **Qualité méthodologique**: Non évaluée **Précision :** faible, analyse statistique incomplète	Insuffisant
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Les pourcentages d'effets indésirables varient grandement	
			Généralisabilité	Faible	Système de santé et population similaires, mais analyse de seulement 1 agent antinéoplasique	

Tableau G-3 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du principe de STANDARDISATION DES DOSES sur les pertes d'agents antinéoplasiques

Question de recherche #4 : 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. : pertes d'agents, réattribution des doses, temps de préparation)?

Population : Personne atteinte d'un cancer et traitée par un antinéoplasique administré de façon parentérale
Intervention : Standardisation des doses
Comparaison : Sans standardisation des doses

Paramètres de résultat	Pertes d'agents	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Pourcentage de diffuseur de 5-FU éliminé	Réduction du pourcentage de diffuseur de 5-FU avec l'implantation de la standardisation des doses	Information non disponible (1 ECAA)	Qualité méthodologique	Faible	**Quantité d'études :** Limitée **Plan d'étude :** ECAA **Risque de biais :** Élevé **Qualité méthodologique** : Faible. **Précision :** Insatisfaisante; aucune analyse statistique.	Insuffisant
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude	
			Impact de l'intervention	Faible	L'impact est positif sur les pertes, mais l'effet est faible	
			Généralisabilité	Faible	La planification, la préparation et l'utilisation du 5-FU en diffuseur sont différentes entres les établissements. Système de santé irlandais différent. Population similaire	
Nombre de mg perdu	Réduction des pertes avec l'implantation de la standardisation des doses	n = 66 patients simulés (1 étude de modélisation)	Qualité méthodologique	Faible	**Quantité d'études :** Limitée **Plan d'étude:** Modélisation **Risque de biais :** Élevé **Qualité méthodologique :** Non évaluée **Précision :** Insatisfaisante; aucune analyse statistique.	Insuffisant
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude	
			Impact de l'intervention	Faible	Réduction des pertes allant jusqu'à 14,6 %	
			Généralisabilité	Faible	La planification, la préparation et l'utilisation du pembrolizumab et du nivolumab sont possiblement différentes. Système de santé du Royaume-Uni différent. Population : simulation théorique	

Tableau G-4 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du principe d'ARRONDISSEMENT DES DOSES sur les pertes d'agents antinéoplasiques

Question de recherche #4 : 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. : pertes d'agents, réattribution des doses, temps de préparation)?						
Population : Personne atteinte d'un cancer et traitée par un antinéoplasique administré de façon parentérale **Intervention** : Arrondissement des doses **Comparaison** : Sans arrondissement des doses						
Paramètres de résultat	**Pertes d'agents**	**Nb de doses (nb études)**	**Appréciation de la qualité de la preuve**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Quantité d'agents antinéoplasiques (mg) économisé par un arrondissement des doses de 5 ou 10 %	L'arrondissement des doses au format de flacon le plus près amène une réduction des pertes d'agents antinéoplasique.	3393 doses analysées (1 série de cas) 3 évaluations d'impact potentiel basée sur des dossiers médicaux (rétrospective)	Qualité méthodologique	Faible	**Quantité d'études** : modérée **Plan d'étude** : Évaluation d'impact et série de cas **Risque de biais** : Élevé **Qualité méthodologique** : Non évaluée **Précision** : Insatisfaisante; aucune analyse statistique.	Faible
			Cohérence	Élevée	Toutes les études montrent une réduction des pertes sensiblement similaire entre les études	
			Impact de l'intervention	Modéré	L'impact est positif sur les pertes et l'effet n'est pas négligeable	
			Généralisabilité	Modéré	Évaluation d'impact potentiel à partir de doses qui ont réellement été administrées, mais pour lesquelles un arrondissement a été appliqué (évaluation théorique). La planification, la préparation et l'utilisation des agents antinéoplasiques peut être différente au Québec comparées aux États-Unis. Deux études se concentrent sur un seul anticorps monoclonal, une étude sur 3 anticorps monoclonaux et une étude sur tous les agents antinéoplasiques employés dans leur établissement. Système de santé similaire et population similaire	

Tableau G-5 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du principe de STANDARDISATION DES DOSES sur les temps de préparation des agents antinéoplasiques

Question de recherche #4 : 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. : pertes d'agents, réattribution des doses, temps de préparation)?						
Population : Personne atteinte d'un cancer et traitée par un antinéoplasique administré de façon parentérale **Intervention** : Standardisation des doses **Comparaison** : Non-standardisation des doses						
Paramètres de résultat	**Temps de préparation**	**Nb de doses (nb études)**	**Appréciation de la qualité de la preuve**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Temps de préparation	Réduction du temps de préparation des agents antinéoplasique avec l'implantation de la standardisation des doses (réduction statistiquement significative dans 1 article)	n = 1668 doses (2 évaluations d'impact)	Qualité méthodologique	*Faible*	***Quantité d'études :*** Limitée ***Plan d'étude :*** Évaluation d'impact ***Risque de biais :*** Élevé **Qualité méthodologique**: Non évaluée ***Précision :*** Insatisfaisante : 1 étude avec une analyse statistique, mais des méthodes différentes entre les groupes analysée et 1 étude sans analyse statistique.	Faible
			Cohérence	Élevée	Réduction du temps de préparation sensiblement similaire entre les deux études	
			Impact de l'intervention	Élevé	Réduction des temps de préparation allant de 30 à 45 %	
			Généralisabilité	Faible	Le processus de préparation des agents antinéoplasiques peut grandement différer selon les établissements (organisation du département) et les pays (norme de qualité). Système de santé et population similaire	
Nombre de préparations en retard de plus de 15 min	Réduction du nombre de préparations en retard de plus de 15 min avec l'implantation de la standardisation des doses	n = 2474 doses (1 évaluation d'impact)	Qualité méthodologique	Faible	***Quantité d'études :*** Limitée ***Plan d'étude :*** Évaluation d'impact ***Risque de biais :*** Élevé **Qualité méthodologique** : Non évaluée ***Précision :*** Insatisfaisante: aucune analyse statistique	Insuffisant
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude	
			Impact de l'intervention sur l'organisation de la préparation	Élevé	Réduction des préparations en retard de 43 %	
			Généralisabilité	Faible	Système de santé du Royaume-Uni similaire, mais la procédure de préparation peut beaucoup varier entre les pays	

Tableau G-6 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du principe de STANDARDISATION DES DOSES sur le coût d'acquisition des agents antinéoplasiques

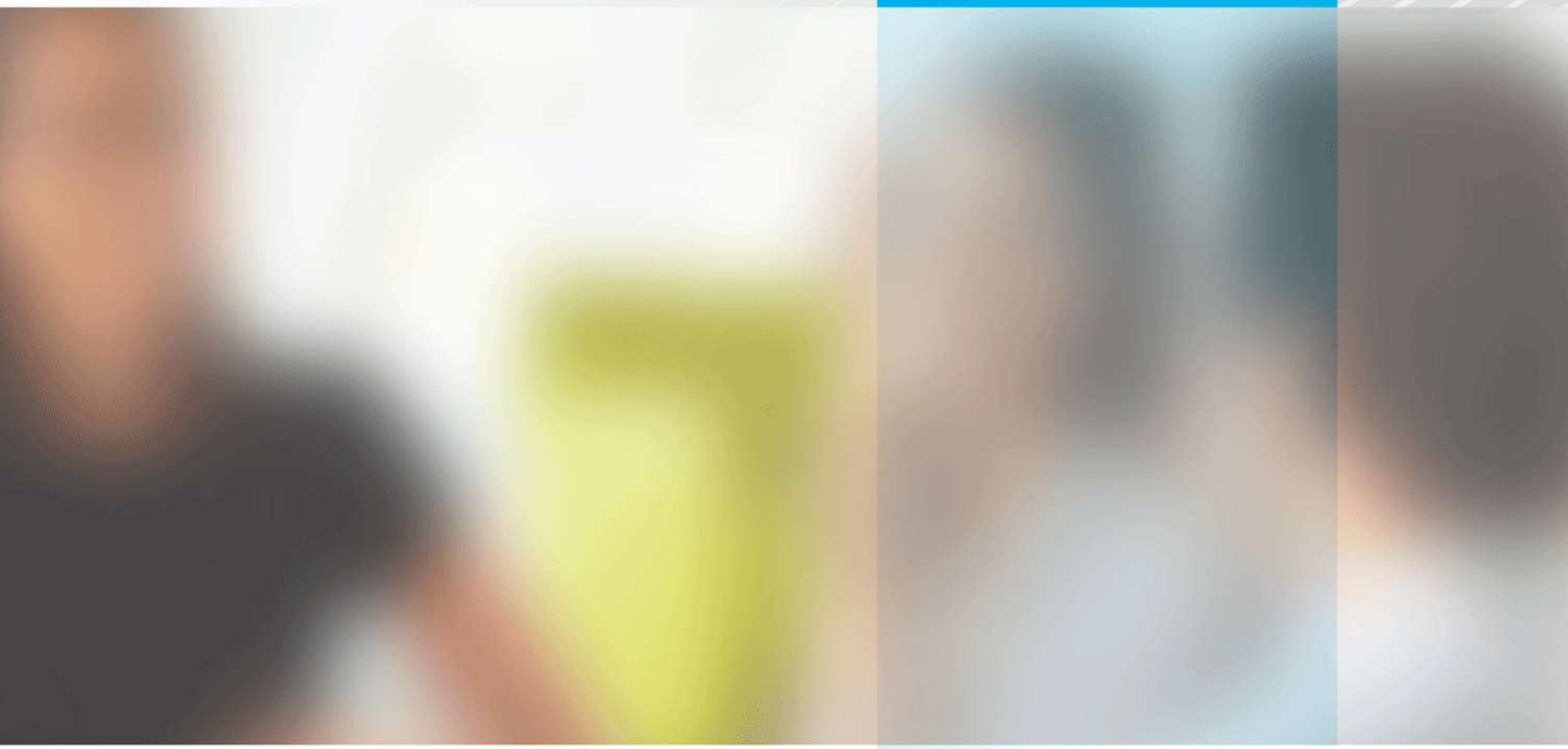
Question de recherche #5 : Quel est l'effet de l'application des principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques comparativement à l'absence de standardisation ou d'arrondissement sur les coûts d'acquisition des traitements?						
Population : Personne atteinte d'un cancer et traitée par un antinéoplasique administré de façon parentérale **Intervention** : Standardisation des doses **Comparaison** : Sans standardisation des doses						
Paramètres de résultat	**Coût d'acquisition**	**Nb de patients (nb d'étude)**	**Appréciation de la qualité de la preuve**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Changement de coût	Réduction du coût d'acquisition en agent antinéoplasique avec l'implantation de la standardisation des doses	n = 66 patients simulés (1 étude de modélisation)	Qualité méthodologique	Faible	***Quantité d'études :*** Limitée ***Plan d'étude :*** Étude de modélisation ***Risque de biais :*** Élevé **Qualité méthodologique**: Non évaluée ***Précision :*** Insatisfaisante : aucune analyse statistique	Insuffisant
			Cohérence	Cohérence	Non applicable	
			Impact de l'intervention	Modéré	Réduction des coûts allant de 7,8 à 21 %	
			Généralisabilité	Faible	Système de santé du Royaume-Uni similaires mais la procédure d'achat et le marché des agents antinéoplasiques peuvent différer grandement (préparation vendu selon la standardisation, compagnies différentes, regroupement d'achat)	

Tableau G-7 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du principe d'ARRONDISSEMENT DES DOSES sur le coût d'acquisition des agents antinéoplasiques

Question de recherche #5 : Quel est l'effet de l'application des principes de standardisation et d'arrondissement des doses d'agents antinéoplasiques comparativement à l'absence de standardisation ou d'arrondissement sur les coûts d'acquistion des traitements?						
Population : Personne atteinte d'un cancer et traitée par un antinéoplasique administré de façon parentérale **Intervention** : Arrondissement des doses **Comparaison** : Sans arrondissement des doses						
Paramètres de résultat	**Coût d'acquisition**	**Nb d'études**	**Appréciation de la qualité de la preuve**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Réduction de coût annuel	Les arrondissements de doses de ± 5 % ou de ±10 % en fonction de format du flacon entrainent tous deux une réduction du coût d'acquisition annuel en agents antinéoplasiques.	13 études d'évaluation d'impact	Qualité méthodologique	Faible	**Quantité d'études :** Élevée **Plan d'étude :** Évaluation d'impact **Risque de biais :** Élevé **Qualité méthodologique** : Non évaluée **Précision :** Insatisfaisante; aucune analyse statistique (12 études).	Modéré
			Cohérence	Élevée	Réduction des coûts dans toutes les études à des niveaux similaires. Uniquement avec de l'immunothérapie dans 7 études	
			Impact de l'intervention	Modéré	Réduction des coûts allant de 3 % à 33,5 % des coûts totaux.	
			Généralisabilité	Modéré	Systèmes de santé relativement similaires dans la majorité des études (États-Unis, Italie, Australie) sauf une étude provenant de l'Arabie Saoudite. La procédure d'achat et le marché des agents antinéoplasiques peuvent différer dans chacun des pays, mais d'arrondir une dose au format du flacon le plus près génèrera toujours une économie.	

Tableau G-8 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du principe de STANDARDISATION DES DOSES d'agents antinéoplasiques sur l'équivalent temps plein pour leur préparation

Question de recherche #6: 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. : heures de travail, équivalent temps plein) ?						
Population : Personne atteinte d'un cancer et traitée par un antinéoplasique administré de façon parentérale **Intervention** : Standardisation des doses **Comparaison** : Sans standardisation des doses						
Paramètres de résultat	**Équivalent temps plein**	**Nbdoses (nb études)**	**Appréciation de la qualité de la preuve**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Équivalent temps plein (ETP) pour la préparation et l'anticipation des doses d'agents antinéoplasique	Réduction d'ETP pour la préparation et l'anticipation des doses d'agents antinéoplasique avec l'implantation de la standardisation des doses	21 164 (1 évaluation d'impact potentiel)	Qualité méthodologique	Faible	***Quantité d'études :*** Limitée ***Plan d'étude :*** Évaluation d'impact ***Risque de biais :*** Élevé **Qualité méthodologique**: Non évaluée ***Précision :*** Insatisfaisante; analyse statistique incomplète	Insuffisant
			Cohérence	Non applicable	1 seule étude	
			Impact de l'intervention	Faible	Réduction d'ETP dans le scénario maximum de 9,2 %	
			Généralisabilité	Faible	Système de santé de la Belgique est similaire, mais la procédure de préparation peut beaucoup varier entre les pays.	



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