



UNIVERSITE DE LILLE
ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE
2024

Analyse de la stabilité de molécules anticancéreuses en dose-
banding pour un développement clinique aux implications
éthiques et économiques

Mélanie Closset

20 décembre 2024

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur de l'université de Lille

Pharmacie en Sciences du Médicament et autres Produits de Santé

Ecole Doctorale Biologie et Santé

Directeur de thèse : M. le Professeur Pascal Odou, Université et CHU de Lille

Co-directeur de thèse : Mme le Professeur Laurence Galanti, Université Catholique de Louvain

Membres du jury :

Rapporteuse : Mme le Professeur Sandy Tubeuf, Université Catholique de Louvain

Rapporteur: M. le Professeur Michel Dupuis, Université Catholique de Louvain

Examineur : M. le Professeur Nicolas Simon, Université et CHU de Lille

Examineur : M. le Docteur Guillaume Saint-Lorant, Université et CHU de Caen

Membres invités :

Mme le Docteur Cécile Danel

M. le Professeur Jean-Daniel Hecq, Université Catholique de Louvain

Remerciements

Ces six années de thèse à temps partiel furent très animées, sur le plan du projet de thèse mais aussi en dehors où elles ont vu naître deux bébés, émerger une pandémie SARS-Cov-2 et ont accompagné ma nomination de responsable du laboratoire de biochimie. Autant dire que je n'y serais jamais parvenue sans une bonne dose, standardisée ou non, de soutien !

Je remercie mes directeurs de thèse. Merci au Professeur Pascal Odou de m'avoir soutenue dans ce projet de thèse, de m'avoir ouvert les portes du GRITA et de l'Université de Lille. Cette collaboration internationale fut une source d'enseignement ainsi que l'occasion d'échanges scientifiques transfrontaliers. Je remercie le Professeur Laurence Galanti pour tout : son accompagnement, ses conseils avisés, sa disponibilité sans faille et sa bienveillance. Notre rencontre professionnelle et humaine a marqué ma vie. Vous m'avez fait découvrir la biologie clinique, vous m'avez insufflé votre passion et vous m'avez finalement fait l'immense honneur de me confier votre équipe lors de votre éméritat. Vous aviez toute mon admiration, vous avez désormais ma reconnaissance éternelle et infinie.

Je remercie également les membres du comité de suivi de thèse. Merci au Professeur Jean-Daniel Hecq de m'avoir intégrée au DSRG, merci pour vos conseils et votre soutien tout au long de ce chemin. Merci au Professeur Nicolas Simon pour ses intuitions avisées : je me souviens tirer de vous l'idée de travailler la question de la « juste » dose.

J'adresse mes remerciements au Professeur Sandy Tubeuf et au Professeur Michel Dupuis pour leur disponibilité et leur ouverture d'esprit. Merci d'avoir accepté le rôle de rapporteur pour un travail dont la transversalité a pu vous éloigner de vos domaines d'expertise.

Merci à Madame le Docteur Cécile Danel et à Monsieur le Docteur Guillaume Saint-Lorant pour leur implication en tant que membres du jury.

Mes pensées vont également au laboratoire de biologie clinique du CHU UCL Namur. Je remercie notre Directeur de laboratoire, le Professeur François Mullier, pour son soutien sans faille. Cette thèse m'a parfois tenue éloignée du laboratoire et cette distance n'a été possible que grâce à la précieuse aide de Madame le Docteur Émilie Catry, qui m'a rejointe pour diriger l'équipe de biochimie. Merci à toi, Émilie, pour ta compréhension par rapport à mon investissement dans ce projet de thèse et merci d'avoir si bien assumé nos deux rôles lors de mes absences. J'adresse un merci « crié » à Madame le Docteur Marie-Lise Colsoul ! Non seulement tu m'as aidée à tous les niveaux chromatographiques de ces études de stabilité mais tu as plus encore donné de ta personne lors de chaque manipulation sous

la hotte alors que je disparaissais sous mon équipement de protection et que je criais « Marie-Lise » à tue-tête dès qu'il me manquait quelque chose, afin que tu m'entendes depuis ton bureau. Tout le labo s'en souvient ! Merci à Sabrina et Nicolas qui ont également participé physiquement à cet effort. Merci aussi à Bernadette et Philippe, nos technologues référents au laboratoire, qui m'accompagnent depuis mes débuts. Ils sont des experts hors pairs dans leur domaine mais aussi des experts en humanité. Je tiens à remercier plus largement toute l'équipe de biochimie, constituée d'individus compétents, bienveillants et attentionnés. Nous avons la chance d'évoluer dans une équipe exceptionnelle et conviviale, merci à chacun d'entre vous ! Plus largement encore, merci à tous les membres du laboratoire pour leur soutien au cours de ces années.

J'adresse également mes très sincères remerciements à la Fondation Mont-Godinne pour le soutien financier dont j'ai pu bénéficier.

Ces remerciements ne seraient pas complets sans évoquer ma famille. Je remercie mes parents pour leur présence attentive. Maman, tu es un soutien indéfectible, tu m'as toujours montré qu'il fallait se battre pour atteindre ses objectifs, sans craindre la nouveauté, et sans jamais prononcer le mot « impossible ». Tu es un exemple. Merci aussi à ma grand-mère, Nonna, que j'ai encore la chance de côtoyer au quotidien. Ton abnégation et ta détermination sont des sources inépuisables d'inspiration. Merci à ma belle-famille pour les discussions, les encouragements et les repas familiaux ressourçants.

Merci à mes amis, tous et chacun, présent à sa manière. Votre empathie m'a aidée tout au long du chemin.

Je ne peux clôturer ces remerciements sans adresser toute ma reconnaissance et mon amour à mon âme-sœur...Merci Simon d'être là, inconditionnellement, de me soutenir dans toutes mes fantaisies (la thèse en est une !), sans jugement, les yeux remplis d'amour. Je ne serais personne sans toi et les quatre merveilleux enfants que nous avons mis au monde. Ils sont une source de bonheur incommensurable. Merci Loup, Marcel, Roméo et Anouche pour votre patience au cours des longues heures cumulées où vous m'avez vue retranchée derrière un écran...ça y est, c'est fini !

RÉSUMÉ

Le dose-banding des anticancéreux constitue une standardisation des doses de chimiothérapies à partir d'une dose calculée individuellement sur base d'une donnée spécifique, qu'il s'agisse d'une donnée anthropométrique ou d'un paramètre physiologique. Etant donné l'index thérapeutique étroit des molécules anticancéreuses, la définition initiale du dose-banding tolère un écart maximal de $\pm 5\%$ de la dose individuelle. Le dose-banding ouvre la voie à une production en série des préparations d'anticancéreux mais l'applicabilité du dose-banding nécessite le respect d'un certain nombre de critères parmi lesquels la stabilité à long terme des préparations de chimiothérapie est essentielle. Le recours au dose-banding pour la production de préparations d'anticancéreux en série et à l'avance dans des unités centralisées de production constitue une opportunité de rationalisation, de fluidification et de sécurisation des processus en pharmacie, tout en réduisant les délais d'attente des patients dans les unités de soin. Le dose-banding se développe dans un contexte qui se partage entre l'utilisation classique de doses individualisées et la généralisation progressive du concept de médecine « personnalisée ». L'objectif de ce travail interdisciplinaire est triple et consiste dans (i) la réalisation d'études de stabilité physico-chimiques au long cours de préparations de molécules anticancéreuses; (ii) la comparaison des coûts de production de poches de gemcitabine sur base d'une préparation individualisée et d'une préparation en série à partir de données rétrospectives ; (iii) le questionnement éthique quant à la justification du dose-banding comme pratique de soin et à son positionnement dans la diversité des stratégies de soins. Au niveau technique, ce travail a permis de développer trois études de stabilité physico-chimiques démontrant la stabilité au long cours du 5-fluorouracile et de la gemcitabine dans des conditions de préparation et de conservation typiques d'un dose-banding. Il a en outre mis en évidence l'existence d'un biais possible lors du recours aux dispositifs de transfert en système clos pour les études de stabilité. Au niveau économique, l'intérêt pour le département de pharmacie de l'implémentation d'un dose-banding pour la production en série de préparations de gemcitabine a pu être confirmé. Au niveau éthique, l'élaboration d'un concept de « juste » dose des chimiothérapies a éclairé les éléments de justification d'une application pratique du dose-banding tout en l'intégrant aux autres approches de soin.

ABRÉVIATIONS

5-FU : 5-fluorouracile

ACB : analyse coût-bénéfice

ACC : analyse coût-conséquence

ACE : analyse coût-efficacité

ACU : analyse coût-utilité

AMC : analyse de minimisation des coûts

AUC : area under the curve

BSA : body surface area

CIVAS : centralized intra-venous admixture service

CSTD : closed system transfer device ou dispositif de transfert en système clos

DB : dose-banding

EQ-5D-3L : EuroQoL-5 dimensions-3Levels

EQ-5D-5L : EuroQoL-5 dimensions-5Levels

EVA : éthylène acétate de vinyle

FDA : food and drug administration

GC : gas chromatography

HOMA : homeostasis model assessment

HPLC : high-performance liquid chromatography

ICH : international council for harmonisation (for technical requirements for pharmaceuticals for human use)

IT : index thérapeutique

LC : liquid chromatography

LOD : limit of detection

LOQ : limit of quantification

MS : mass spectrometry

PDA : photodiode array

PIC/S : pharmaceutical inspection co-operation scheme

PVC : polychlorure de vinyle

QALY : quality-adjusted life year

SG : standard Gamble

SRD : standardized rounded dose

TTO : time trade-off

UV : ultraviolet

UHPLC : ultra-high performance liquid chromatography

Table des matières

INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	12
PREMIÈRE PARTIE : VOLET THÉORIQUE	13
Chapitre 1 : Aspects techniques.....	13
Section 1 : Le dose-banding des anticancéreux	13
1. Concept du dose-banding.....	13
2. Spécificités des anticancéreux	13
2.1 Les chimiothérapies anticancéreuses	13
2.2 Effets secondaires et index thérapeutique des anticancéreux	14
2.3 Calculs de doses de chimiothérapie	15
3. Le dose-banding des anticancéreux.....	17
3.1 Opportunités.....	19
3.2 Limites.....	20
Section 2 : Études de stabilité	21
1. Concept	21
2. Études de stabilité et productions médicamenteuses	21
2.1 ICH, aspects généraux.....	21
2.2 ICH Q6A.....	21
2.3 ICH Q1A(R2)	22
3. Études de stabilité et reconstitution des produits pharmaceutiques	23
3.1 Reconstitution et stabilité des médicaments injectables avant administration	23
3.2 Unités centralisées de production, unités centralisées de reconstitution des injectables (ou Centralized Intra-Venous Admixture Service, CIVAS) et anticipation des préparations	24
3.3 Préparations anticipées et études de stabilité	24
4. Validation.....	25
4.1 Stabilité physique.....	25
4.2 Stabilité chimique	25
4.3 Stabilité microbiologique	27
Section 3 : Données techniques.....	28
1. Méthode de dosage.....	28
2. Détection	29
3. Développement d'une méthode de dosage	30
3.1 Molécule d'intérêt	30
3.2 Phase stationnaire	31
3.3 Phase mobile.....	31
3.4 Détection	31

Chapitre 2: Aspects économiques	32
Section 1 : Évaluation économique et évaluation médico-économique	32
1. Évaluation économique	32
2. Évaluation médico-économique	32
2.1 Les dénominateurs communs des évaluations médico-économiques	33
2.2 Les différentes approches en matière d'évaluation médico-économique	35
Section 2 : Analyse médico-économique et production de doses de molécules anticancéreuses.....	40
Chapitre 3: Aspects éthiques	43
Section 1 : Le dose-banding des anticancéreux à l'épreuve des principes fondamentaux de la bioéthique .	43
1. Le dose-banding des molécules anticancéreuses	43
2. Le dose-banding déclinés au travers des principes bioéthiques	43
2.1 La non-malfaisance	44
2.2 Le respect de l'autonomie.....	45
2.3 La bienfaisance	46
2.4 La justice	48
2.5 Synthèse.....	50
Section 2: Le dose-banding des anticancéreux à l'épreuve du réel	50
1. Le dose-banding des chimiothérapies dans le paysage des diverses pratiques	50
1.1 La prescription individualisée sur base d'une donnée anthropométrique (Body Surface Area)..	51
1.2 La médecine personnalisée	52
2. Quelle place pour le dose-banding ?	53
3. Conclusion et perspective.....	56
DEUXIÈME PARTIE : VOLET PRATIQUE	58
Chapitre 1 : Études de stabilité à long terme de molécules anticancéreuses à des doses standardisées.....	58
Section 1 : Stabilité du 5-fluorouracile en poches.....	59
Section 2 : Stabilité du 5-fluorouracile en diffuseurs portables	71
Section 3 : Stabilité de la gemcitabine en poches	83
Section 4 : Dispositifs de transfert en système clos et études de stabilité	97
Chapitre 2 : Analyse de minimisation des coûts.....	106
Chapitre 3 : Perspectives éthiques	122
DISCUSSION	133
CONCLUSION	137
RÉFÉRENCES	139

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le dose-banding des chimiothérapies anticancéreuses constitue une pratique de standardisation de doses de médicaments utilisée couramment en Grande-Bretagne et en France mais toutefois encore peu usitée en Belgique. Cette approche autorise une préparation anticipée et centralisée des doses de chimiothérapie mais sa mise en œuvre requiert de respecter une série de critères parmi lesquels la stabilité physico-chimique des produits reconstitués et reconditionnés, ce qui impose la réalisation d'une validation technique. Au-delà des considérations purement scientifiques, l'implémentation concrète de cette option thérapeutique déploie des conséquences organisationnelles et financières sur les départements de soins et sur l'institution. L'évaluation de l'impact économique d'une telle pratique peut être menée au travers d'une analyse médico-économique. Pour autant, un tel changement de paradigme interroge sur la pertinence du concept de dose-banding et sur sa justification : est-il légitime et quelle place peut-il occuper dans le paysage des pratiques ?

Le volet théorique de ce travail, décliné en trois parties, s'attachera tout d'abord à décrire le dose-banding des anticancéreux, ses conditions de mise en œuvre et ses implications. Les études de stabilité physico-chimique qui sont requises pour valider l'option d'une préparation à l'avance et du stockage des traitements seront détaillées, de même que les techniques analytiques qui y sont associées. Ensuite, le développement des dénominateurs communs des analyses médico-économiques ainsi que le détail des différents types d'analyses disponibles permettra de définir les approches compatibles avec notre thématique, leurs avantages et leurs limites dans ce contexte. Enfin, le dose-banding sera questionné moralement et le concept de dose-banding sera décliné au travers des grands principes bioéthiques. La place du dose-banding parmi les autres modalités de dosage sera évaluée à la lumière des théories de la justice.

Le volet pratique du travail reprendra quant à lui les articles publiés – ou en cours de publications – dans les trois domaines explorés : technique, économique et éthique.

Une conclusion générale permettra finalement de dégager les implications concrètes des études menées dans les trois disciplines et d'en faire la synthèse afin de produire un retour critique sur la pratique du dose-banding. Ce sera également l'occasion d'envisager les thématiques de recherche complémentaires qui pourraient être considérées comme perspectives de ce travail.

PREMIÈRE PARTIE : VOLET THÉORIQUE

Chapitre 1 : Aspects techniques

Section 1 : Le dose-banding des anticancéreux

1. Concept du dose-banding

On entend par « dose-banding » le fait d'utiliser pour une molécule donnée, des doses fixes, seules ou en combinaison, afin d'obtenir une dose délivrée qui soit suffisamment proche¹ de la dose calculée individuellement pour un patient donné sur base d'une caractéristique spécifique (type de pathologie, âge, poids, surface corporelle, fonction rénale etc...) ou d'une combinaison de celles-ci (1). En fonction du point de vue adopté, le dose-banding résonne tantôt comme une standardisation des doses si l'on considère une dose individualisée comme référence, tantôt comme une individualisation des doses si l'on adopte la dose unique comme référence (2). Le concept de dose-banding constitue ainsi un intermédiaire entre les doses uniques et les doses individualisées, l'un ou l'autre choix étant le plus souvent conditionné par l'index thérapeutique² de la molécule considérée.

2. Spécificités des anticancéreux

2.1 Les chimiothérapies anticancéreuses

Les traitements anticancéreux ou antitumoraux regroupent l'ensemble des traitements médicamenteux dont l'utilisation a pour but d'altérer le fonctionnement des cellules cancéreuses afin d'empêcher leur prolifération (molécules cytostatiques) ou de les détruire (molécules cytotoxiques) par des mécanismes non spécifiques. Les anticancéreux sont répertoriés en cinq catégories : la chimiothérapie conventionnelle, l'immunothérapie dans laquelle les cellules immunitaires sont spécifiquement stimulées pour reconnaître et détruire les cellules tumorales, l'hormonothérapie au cours de laquelle l'action ou la production d'hormones est bloquée afin d'empêcher le développement de cellules cancéreuses hormono-dépendantes, les thérapies ciblées qui agissent au niveau moléculaire en interférant avec les mécanismes à l'origine du développement et de la dissémination des cellules cancéreuses et enfin les médicaments radiopharmaceutiques qui contiennent des radioisotopes.

La dénomination « chimiothérapie » en tant que telle correspond initialement davantage à un principe de traitement – celui de traiter les patients par des substances chimiques – qu'à un médicament spécifique. Les chimiothérapies conventionnelles sont usuellement classées en quatre catégories en

¹ Variable en fonction des molécules auxquelles s'applique le dose-banding

² Cf. ci-dessous, chapitre 1, § 2.2

fonction de leur mécanisme d'action (Figure 1) : les agents alkylants et substances apparentées, les antimétabolites, les inhibiteurs de la topoisomérase, les agents du fuseau ou inhibiteurs des microtubules.

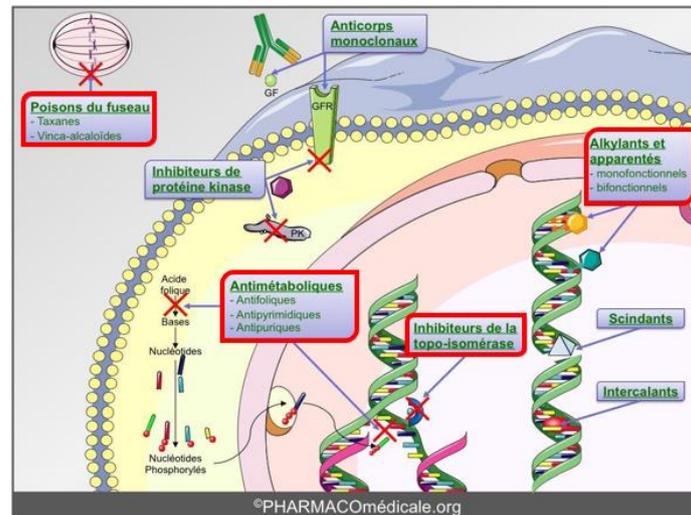


Figure 1: Cibles moléculaires des chimiothérapies conventionnelles. Les mécanismes d'action décrits sont entourés en rouge(3).

2.2 Effets secondaires et index thérapeutique des anticancéreux

Les chimiothérapies conventionnelles ont la caractéristique d'exercer leurs effets cytostatiques ou cytotoxiques tant sur les cellules normales à division rapide que sur les cellules cancéreuses. Dès lors, toutes les chimiothérapies présentent un certain nombre d'effets indésirables communs, appelés effets secondaires généraux. Ceux-ci se traduisent par l'atteinte des cellules normales à division rapide au niveau des systèmes digestif (nausées, vomissements, diarrhées), hématopoïétique (anémie, thrombopénie, leucopénie) et tégumentaire (alopécie). A côté de ces effets secondaires généraux, chaque molécule individuelle peut présenter des effets secondaires spécifiques plus ou moins fréquents.

La gravité des effets secondaires liés aux chimiothérapies, qu'ils soient généraux ou spécifiques, impliquent un suivi rigoureux des patients sur les plans clinique et biologique, d'autant que ces molécules présentent un index thérapeutique étroit. L'index thérapeutique d'un médicament, aussi appelé marge thérapeutique, fenêtre thérapeutique ou indice thérapeutique représente le rapport de la dose maximale tolérée à la dose minimale curative et sert à en évaluer la sécurité d'utilisation (Figure 2). Leur marge thérapeutique étant faible, les chimiothérapies sont donc considérées comme des médicaments à haut risque. En d'autres termes, l'écart peut être minime entre un dosage qui offre le maximum de bénéfice thérapeutique au patient et un dosage qui le grève d'effets secondaires sévères (4). A ce risque s'ajoute l'impact de la variabilité individuelle qui prend son essence dans la diversité humaine (âge, sexe, poids, taille, ses caractéristiques génotypiques et phénotypiques) (4,5).

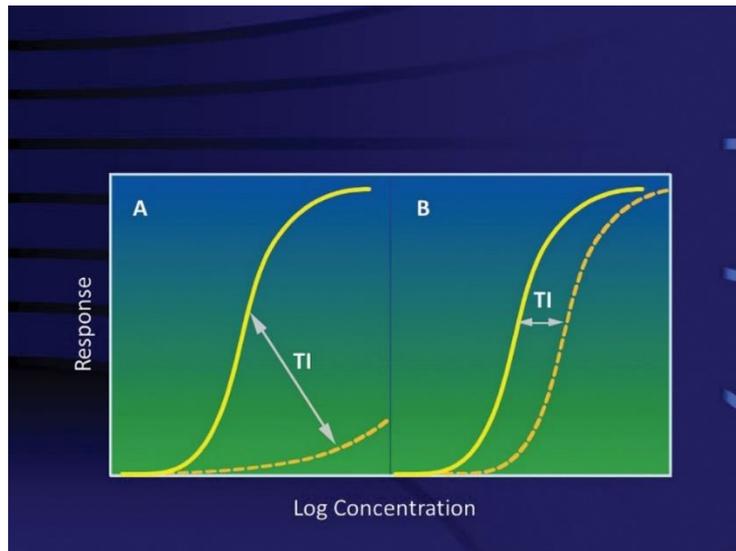


Figure 2: Relation dose-réponse pour les médicaments à index thérapeutiques (TI) large (A) et étroit (B). La courbe pleine correspond à l'efficacité et la courbe pointillée correspond à la toxicité (6).

Cet index thérapeutique faible des chimiothérapies explique que la question du dosage des anticancéreux continue de représenter un sujet discuté dans la littérature.

2.3 Calculs de doses de chimiothérapie

La question du calcul des doses de chimiothérapie s'est posée depuis l'émergence de ces traitements. Pour un médicament anticancéreux donné, la dose idéale serait celle produisant des effets antitumoraux maximaux pour une tolérance clinique optimale (7). De nombreux facteurs entrent en ligne de compte pour le dosage des chimiothérapies, parmi lesquels on retrouve toute une série de caractéristiques comme le poids et la taille réels du patient, le type de dosage, la pharmacocinétique de l'anticancéreux, les capacités individuelles de métabolisation (spécificités génotypiques ou phénotypiques), l'âge et le genre du patient, des facteurs environnementaux tels que la maladie ou encore la résistance aux médicaments (4,7). En pratique, les anticancéreux sont dosés selon plusieurs modalités mais aucune ne prend en compte l'entièreté de ces facteurs. On retrouve ainsi de rares molécules administrées à doses fixes, d'autres pour lesquelles la dose est calculée à partir de la fonction rénale du patient et d'une valeur cible d'aire sous la courbe (ex : AUC-based dosage carboplatin method (4,8)) ou encore à partir de l'âge ou du poids du patient mais la modalité de dosage la plus fréquente reste le calcul basé sur la surface corporelle (Based Surface Area, BSA) (9).

2.3.1 Calcul de doses individuelles basé sur la surface corporelle

Au milieu du XX^e siècle, l'utilisation de la surface corporelle comme base pour le calcul de doses de médicaments injectables s'est progressivement imposée sur base d'une série de corrélations relevées au fil des décennies (7): entre le volume sanguin et le BSA, entre les protéines totales circulantes et le

BSA, entre la fonction rénale et le BSA. Même si certaines de ces corrélations sont aujourd'hui discréditées (10), le BSA a progressivement été utilisé comme base de calcul de nombreux injectables tout d'abord en médecine pédiatrique. L'argument principal motivant cette approche reposait sur le fait que les résultats cliniques obtenus étaient meilleurs en utilisant un calcul de dose basé sur le BSA plutôt qu'un calcul basé sur le poids ou l'âge de l'enfant (11). L'utilisation de ce paramètre a ensuite été promue pour le calcul de doses de médicaments présentant un index thérapeutique étroit (12) et rapidement utilisée pour l'établissement des protocoles pour les phases I d'essai clinique des anticancéreux avec pour objectif initial de prévenir la toxicité (13). Elle s'est ensuite étendue plus largement, au-delà des protocoles.

L'utilisation de la surface corporelle du patient implique un calcul sous-jacent. La formule historique de Du Bois et Du Bois (14), développée en 1916 sur base d'une étude incluant un nombre très limité de patients (n=9) a été largement utilisée et constitue encore la base de nombreuses autres formules (15,16). Il existe plusieurs formules différentes pour calculer le BSA (ex: Mosteller, Haycock, Gehan et Georges, Boyd) mais aucune ne permet d'obtenir le même résultat pour un individu donné (17).

Il est à noter que l'utilisation d'un paramètre anthropométrique à l'instar du BSA pour le calcul de doses d'un anticancéreux implique que la dose est systématiquement individuelle et applicable à un patient spécifique. Les pharmacies hospitalières doivent donc assurer une production individualisée d'anticancéreux pour chaque patient avec la contrainte additionnelle que la production ne peut être déclenchée qu'à la réception de la confirmation d'un état clinique du patient compatible avec la délivrance de la molécule (18).

2.3.2 Calculs de doses basés sur la surface corporelle : critiques, alternatives et évolutions

De nombreux auteurs s'interrogent sur la pertinence clinique de l'utilisation de la surface corporelle (15,19) et questionnent la part de mythe et d'habitude qui s'inscrivent dans cette pratique (9). Les principales critiques à l'égard du BSA tiennent à son utilisation isolée sans tenir compte des capacités d'élimination propre au patient. Ainsi, l'utilisation du BSA pour base de calcul peut mener à un sous-dosage des chimiothérapies et certains auteurs indiquent que jusqu'à 30% des chimiothérapies pourraient être sous-dosées (13). Si l'utilisation du calcul basé sur le BSA peut mener à des dosages inadéquats, la variabilité interhumaine (âge, sexe, poids, taille, caractéristiques génotypiques et phénotypiques) rend également difficile l'identification d'une seule stratégie de dosage individualisé pour chaque patient et pour chaque anticancéreux (5).

Des alternatives à l'utilisation du BSA existent et sont constituées de stratégies visant tantôt l'individualisation, tantôt la standardisation. Au rang des approches individualisées, on retrouve des

concepts aussi variés que le monitoring thérapeutique, les modélisations pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques, le dosage en fonction de la toxicité ou encore le dosage basé sur l'expérience (18). Les approches pharmacogénomiques font partie de la médecine dite « personnalisée » ou de « précision » (20). A ce titre, les phénotypages ou génotypages d'enzymes impliquées dans la métabolisation d'un anticancéreux spécifique permettent d'identifier les patients pouvant bénéficier du traitement à doses habituelles ou élevées, de ceux à risque de développer une toxicité majeure (21,22) et d'adapter le traitement en conséquences. Au rang de la standardisation, la diversité des approches est plus réduite et se synthétise dans l'utilisation de doses uniques et dans le concept de dose-banding.

3. Le dose-banding des anticancéreux

L'idée d'un dose-banding pour les anticancéreux est apparue pour la première fois en 1998 au Royaume-Uni (23). Dans le cas spécifique des molécules anticancéreuses, le dose-banding implique qu'il puisse exister plusieurs « bandes » pour une même molécule. Le résultat obtenu au calcul du dosage de la molécule en fonction de la surface corporelle³ d'un patient est arrondi vers le haut ou vers le bas pour coïncider avec une de ces bandes ou avec une combinaison de bandes (24). Étant donné la marge thérapeutique étroite des anticancéreux, la définition initiale du dose-banding tolère un écart de cinq pourcents par rapport à la dose calculée sur base individuelle (13,19,25). En pratique, l'arrondi peut être appliqué soit au BSA en lui-même, soit à la dose calculée à partir du BSA (26). Par ailleurs, deux modèles coexistent dans la standardisation: le modèle « britannique » dans lequel un maximum de trois seringues à doses fixes sont combinées pour obtenir une dose administrable s'écartant de moins de 5% de la dose prescrite et le modèle « français » dans lequel c'est la dose totale qui est standardisée afin notamment d'éviter des erreurs de combinaison de doses (25).

Dans la figure 3, la dose x représente la médiane de la bande et tous les patients pour lesquels une dose entre $x-5\%x$ et $x+5\%x$ est prescrite reçoivent la dose x .

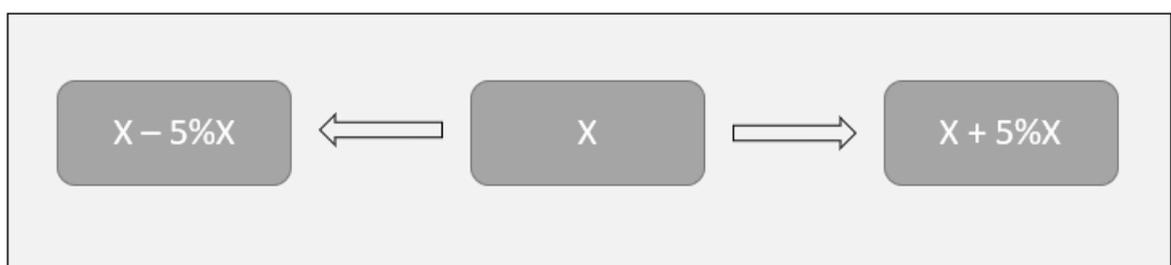


Figure 3: Représentation schématique du principe de la répartition de doses dans le dose-banding.

³ Ou d'une autre caractéristique comme par exemple la fonction rénale et la cible d'aire sous la courbe dans le cas du carboplatine (8).

La figure 4 représente quant à elle un exemple pratique d'un schéma de standardisation et reprend la « largeur » de la bande, la gamme de doses reprises dans la bande, les doses standardisées ainsi que l'écart maximal possible par rapport à une dose individualisée.

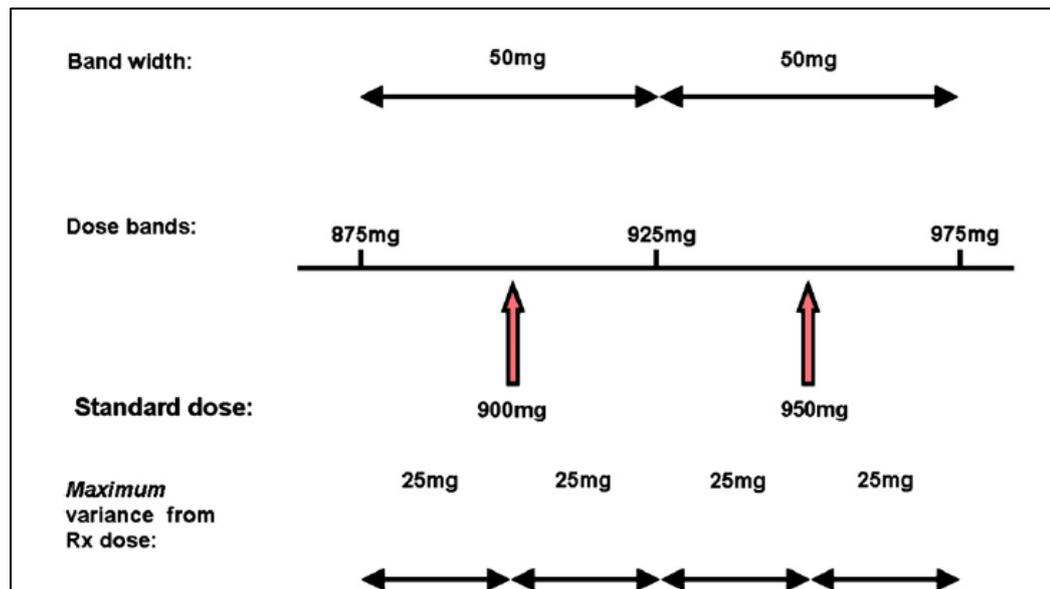


Figure 4: Exemple d'un schéma de dose-banding avec une largeur de bande de 50 mg (18).

Dans ce contexte, les doses sont libérées de leur caractère individuel et peuvent être préparées à l'avance par lots de doses (notion de « band »).

En pratique, tous les anticancéreux ne peuvent cependant pas bénéficier d'une telle standardisation et une molécule anticancéreuse n'est éligible au dose-banding que si elle rencontre des critères de sélection appropriés. Une revue de la littérature (1,8,24–27) permet de retenir les critères suivants afin de choisir les molécules:

- Leur stabilité physico-chimique à long terme après reconstitution
- Leur fréquence de prescription/préparation
- La possibilité de préparer des doses standards en seringues/en poches
- Leur coût

En outre, les impératifs de production recommandent (26) :

- Un pourcentage de doses standardisables supérieur ou égal à 60%
- Un maximum de cinq doses standardisées (ou SRD pour standardised rounded doses) pour une molécule
- Un minimum d'une dispensation par semaine pour assurer une tournante des lots

L'implémentation d'un dose-banding en clinique présente un certain nombre d'opportunités mais des limites existent également et ne doivent pas être négligées.

3.1 Opportunités (18)

3.1.1 *Production en série, sécurisation et réduction des pertes*

Une production d'anticancéreux à doses fixes ouvre la voie à une production en série qui permet à la fois de réduire les gaspillages de produits pharmaceutiques, de limiter les consommables ainsi que la quantité de déchets. La préparation d'anticancéreux en pharmacie peut par ailleurs être découplée du flux de patients en hôpital de jour. Elle peut être réalisée à l'avance et se détache des contraintes liées à l'état clinique de chaque patient, ce qui mène à une fluidification des processus de production.

La production est affranchie des variations de doses inhérentes à l'approche basée sur les paramètres anthropométriques (poids, BSA etc..) ou autres (ex : AUC). Elle peut alors demeurer manuelle tout en étant soumise à une plus grande standardisation en termes de procédures ou être robotisée. Une robotisation de la production verrouille les processus de production.

La standardisation permet de limiter les pertes d'anticancéreux liées aux annulations de doses. Dans le cas de la production de doses basées sur la surface corporelle du patient, toute dose produite qui ne sera pas utilisée en dernière minute pour différents motifs (altération de l'état du patient ou résultat biologique n'autorisant pas une administration sécurisée) devra être jetée. La standardisation et l'utilisation de doses fixes permet de réutiliser pour un autre patient, toute dose non administrée.

3.1.2 *Réduction des délais d'attente des patients, délocalisation, flexibilité et gestion du stress*

Une production standardisée à un effet direct sur le temps d'attente des patients dans les services oncologiques et plus particulièrement dans le contexte des hôpitaux de jour. En effet, les doses sont immédiatement disponibles et délivrables : le patient ne doit plus attendre en temps réel que sa dose soit préparée. Par ailleurs, la préparation anticipée de doses standardisées permet d'envisager une délocalisation de l'administration par rapport au lieu de production et les patients pourraient bénéficier de leur traitement de chimiothérapie dans des institutions de soins plus proches de leur domicile.

Le fait d'anticiper la production permet aux hôpitaux de jour ou aux unités de soins oncologiques d'organiser l'administration des chimiothérapies en fonction des impératifs du service et non en fonction de la charge de travail de la pharmacie. Cette flexibilité permet de réduire le stress pesant tant sur l'équipe de pharmacie que sur les services de soins.

3.2 Limites

3.2.1 *Anticipation des préparations*

L'ouverture à la production en série des chimiothérapies est conditionnée à la possibilité d'anticiper les préparations et de les stocker pour une durée déterminée. Or, toute anticipation de production dépend de la stabilité des molécules après reconstitution.

3.2.2 *Sélection des patients bénéficiaires*

Le dose-banding ne peut pas être utilisé pour l'ensemble des patients. Ainsi, les enfants et les patients inclus dans des essais cliniques ne pourront pas être bénéficiaires d'un tel système.

3.2.3 *Circuit de production*

L'implémentation pratique d'une production d'anticancéreux en dose-banding nécessite le déploiement d'un circuit de préparation parallèle à celui des circuits de production habituels. Il pose ainsi des contraintes structurelles (espace de stockage) et organisationnelles (système de fonctionnement inversé avec un ré-étiquetage du produit à la délivrance).

Section 2 : Études de stabilité

1. Concept

Les études de stabilité médicamenteuse sont menées afin de montrer l'évolution de la qualité d'un médicament au cours du temps dans des conditions de préservation spécifiques en termes de température, de niveau d'humidité ou encore d'exposition à la lumière. Les données tirées de ces études de stabilité vont permettre aux firmes pharmaceutiques d'établir une durée de conservation optimale et de recommander des conditions de stockage adéquates pour le médicament d'intérêt produit et emballé selon les mêmes spécifications (28). Par ailleurs, une fois les produits pharmaceutiques mis sur le marché, les modalités de délivrance sont sous la responsabilité des utilisateurs. En fonction de l'utilisation prévue, ceux-ci peuvent être amenés à mener des études de stabilité complémentaires.

2. Études de stabilité et productions médicamenteuses

Les études sont courantes dans l'industrie pharmaceutique dans la mesure où elles conditionnent la mise sur le marché de toute nouvelle molécule. Dans ce cadre précis, ces études de stabilité doivent répondre à des directives standardisées. Tant la Food and Drug Administration que la Commission Européenne recommandent de suivre les lignes directrices du Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH).

2.1 ICH, aspects généraux

L'ICH émet toute une série de recommandations qui ont pour objectif de réguler la mise sur le marché de nouvelles molécules thérapeutiques. Ces recommandations couvrent l'ensemble des paramètres de production. Deux de ces directives présentant un intérêt particulier pour les études de stabilité des molécules anticancéreuses de structure chimique sont décrites ci-dessous. D'une part la recommandation ICH Q6A (29), reprend l'ensemble des procédures de test et des critères d'acceptation pour les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits médicamenteux. D'autre part, la recommandation ICH Q1A(R2) (28) s'attache à décrire les calendriers standardisés des procédures de test en fonction du type de condition de stockage. Par ailleurs, la directive ICH Q2 (R1) (30) précise les modalités de validation des méthodes de dosages utilisées (cf. § 4.2.2 Critères de validation de la méthode de dosage).

2.2 ICH Q6A

La guideline ICH Q6A présente les procédures de test et des critères d'acceptation pour les nouvelles substances et produits médicamenteux en fonction de leur forme galénique. Les nouveaux produits médicamenteux à usage parentéral doivent obligatoirement répondre aux critères suivants :

- Description : une description qualitative de la forme de dosage doit être fournie ainsi que son évolution au cours du temps.
- Identification : l'identification des substances présentes dans le nouveau produit médicamenteux doit être confirmée par des tests d'identité spécifiques (ex : spectroscopie infra-rouge, HPLC/PDA, HPLC/MS, GC/MS).
- Test : tous les nouveaux produits pharmaceutiques doivent faire l'objet d'un dosage au moyen d'une méthode indicatrice de stabilité.
- Impuretés : les impuretés organiques et inorganiques résultant de la dégradation de la substance médicamenteuse, ainsi que les solvants résiduels doivent être surveillés au sein du nouveau produit pharmaceutique et des limites d'acceptation doivent être indiquées pour chaque produit de dégradation spécifié.

Des critères additionnels peuvent être appliqués au cas par cas en fonction du type de molécule étudiée : uniformité des unités de dosage, pH, stérilité, endotoxines/pyrogènes, particules, teneur en eau, teneur en conservateurs antimicrobiens, teneur en conservateurs antioxydants, substances extractibles, test de fonctionnalité des systèmes de dispensation, osmolarité, distribution de la taille des particules, redispersibilité, durée de reconstitution.

2.3 ICH Q1A(R2)

La guideline ICH Q1A(R2) s'attache plus spécifiquement à décrire la manière dont la stabilité des nouveaux produits pharmaceutiques doit être suivie afin de pouvoir définir l'évolution de la qualité de ces produits au cours du temps et en fonction de leurs conditions de conservation.

Pour leur mise sur le marché, les produits pharmaceutiques doivent donc rencontrer une série de spécifications en matière de stabilité et se conformer à certaines directives :

- Test de stress ou test de dégradation : ces tests permettent d'identifier les produits de dégradation, d'établir les voies de dégradation de la molécule et sa stabilité intrinsèque ainsi que de montrer que la méthode de dosage utilisée est indicatrice de stabilité. La molécule est placée en situation de stress en faisant varier des paramètres tels que la température, l'humidité, le degré d'oxydation, le pH ou l'exposition à la lumière
- Sélection de lots : les tests de stabilité doivent être menés sur trois lots différents du produit pharmaceutique.
- Système de fermeture des conteneurs : les tests doivent être menés sur la molécule conditionnée selon le même packaging que celui qui sera prévu pour le stockage et la distribution.

- Tests physique, chimique, microbiologique et biologique (pour les molécules biologiquement actives) : des études de stabilité reprenant les critères ICH Q6 doivent être réalisées.
- Fréquence de tests : la durée minimale de conservation étudiée est de 12 mois. Les tests doivent être réalisés tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois la deuxième et annuellement par la suite.
- Conditions de conservation : la stabilité thermique et sa résistance à la moisissure sont étudiées. Les conditions de conservation doivent couvrir les conditions de transport et de livraison. La directive prévoit des conditions de conservation au long cours, accélérées ou intermédiaires.

3. Études de stabilité et reconstitution des produits pharmaceutiques

3.1 Reconstitution et stabilité des médicaments injectables avant administration

A l'hôpital, la majorité des médicaments sont administrés par voie-intraveineuse. Dans ce contexte, les molécules commercialisées par les firmes pharmaceutiques sous forme d'ampoule, flacon, poudre, solution concentrée ou mini-perfusion doivent être reconstituées dans les conditions appropriées décrites par la firme pharmaceutique préalablement à toute injection. Le plus souvent, cette reconstitution est réalisée par le personnel infirmier juste avant l'administration au patient. La préparation en temps réel au cœur des services de soins peut constituer la source de multiples erreurs – jusqu'à 84% dans certaines études (31) : erreurs d'asepsie, d'étiquetage, de calcul, de compatibilité, de voie d'administration ou encore erreurs de préparation relatives à la molécule, au diluant, à la dose, à la concentration ou encore au volume (31–33) (Figure 5).

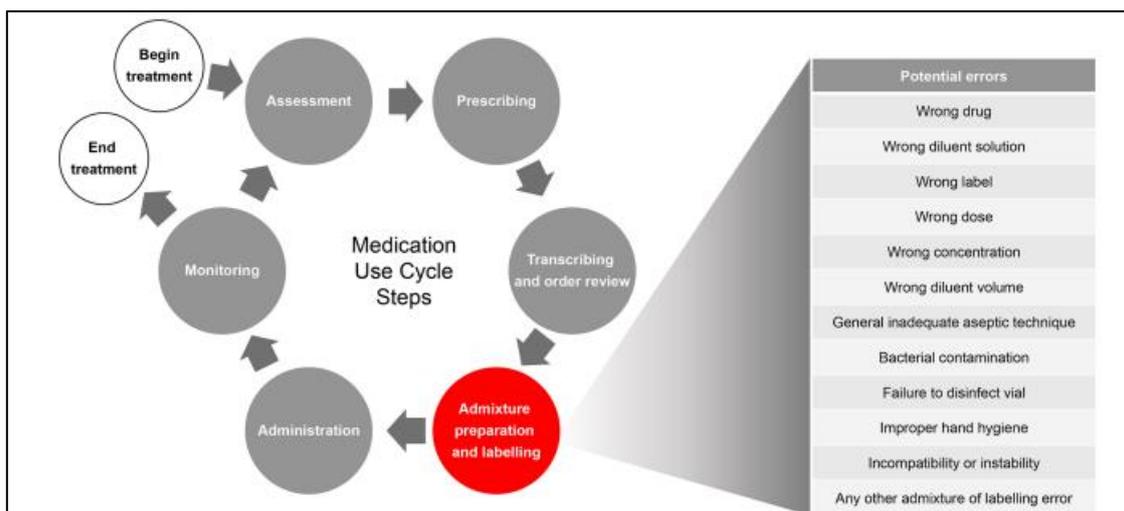


Figure 5: Cycle d'utilisation des médicaments intraveineux (33).

Quel que soit le niveau ou le type d'erreur commise, celle-ci aura un impact d'autant plus direct sur le patient que la voie intraveineuse se traduit par une biodisponibilité totale de la molécule administrée.

L'ampleur du préjudice pour le patient sera proportionnelle à la sévérité de l'erreur. Afin de lutter contre ces phénomènes, les processus de reconstitution doivent être optimisés et tendre vers davantage de standardisation (33).

3.2 Unités centralisées de production, unités centralisées de reconstitution des injectables (ou Centralized Intra-Venous Admixture Service, CIVAS) et anticipation des préparations

Les unités centralisées de production constituent une potentielle réponse à cette problématique de standardisation. Leur organisation en elle-même permet d'éviter une partie des erreurs précédemment décrites. En effet, dès lors que la production est délocalisée dans des unités de production dédiées, c'est l'ensemble du flux qui peut être repensé. Depuis les années 1980, la centralisation des préparations de chimiothérapie s'est progressivement imposée comme une norme à atteindre.

Un pas supplémentaire est franchi avec les CIVAS qui constituent des « unités centralisées de préparation des injectables », gérées par la pharmacie hospitalière au sein de laquelle la préparation des molécules administrées par voie intraveineuse est effectuée de manière standardisée (par lot) et dans une atmosphère contrôlée (hotte à flux laminaire) par un préparateur spécifiquement formé. Une étude récente menée aux Pays-Bas montre que l'implémentation de CIVAS permet de réduire de manière substantielle la survenue d'erreurs tout en rencontrant un niveau de satisfaction élevé auprès du personnel infirmier (34).

Le recours aux CIVAS offre la possibilité de standardiser la production médicamenteuse mais également de l'anticiper. Cependant, les recommandations des firmes pharmaceutiques quant à la stabilité des produits pharmaceutiques reconstitués sont très variables en fonction de la molécule et les données sont rarement établies à long terme.

3.3 Préparations anticipées et études de stabilité

La préparation anticipée de solutions médicamenteuses dans les unités de préparation des injectables soulève la question de la stabilité des produits pharmaceutiques une fois reconstitués. Cette stabilité est dépendante des conditions telles que la spécialité, des diluants ainsi que des conteneurs utilisés. La durée de stabilité de chaque molécule pour laquelle une anticipation de production est envisagée doit reposer sur des données scientifiques fiables qui intègrent ces paramètres spécifiques. Plusieurs sources sont disponibles afin d'établir les conditions de stabilité après préparation de toute une série de produits pharmaceutiques. Ainsi, les pharmacopées (35), les articles scientifiques, les ouvrages scientifiques (36) et les bases de données relatives à la stabilité des médicaments (37) constituent des ressources précieuses pour déterminer dans quelles conditions et pour quelle durée les médicaments peuvent être conservés après reconstitution.

Toutefois, le volume de produits pharmaceutiques disponibles couplé à la diversité des conditions de stockage possibles rendent ces références difficilement exhaustives. Les guidelines ICH – en la note intitulée « *note for guidance on maximum shelf life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution* » (38) – stipulent en outre que l'utilisateur du produit est responsable du maintien de sa qualité avant l'administration au patient. Les qualités minimales des produits pharmaceutiques (32) que sont la stabilité physico-chimique, la stérilité, l'absence de substances pyrogéniques (cf. 2.2 ICH Q6A) doivent donc être préservées dans la perfusion finale. A cette fin, l'utilisateur est enjoint de mener les études appropriées et de consulter les données de la Pharmacopée Européenne.

En matière de molécules anticancéreuses injectables, les études de stabilités menées par les utilisateurs doivent théoriquement couvrir les champs physique, chimique et microbiologique. Les tests de stabilité sont répétés selon un calendrier préétabli afin de couvrir la période de stockage maximale escomptée par l'utilisateur.

4. Validation

4.1 Stabilité physique

La stabilité physique des molécules anticancéreuses peut être évaluée au travers de différents paramètres dont ceux décrits ci-dessous :

4.1.1 Inspection visuelle

L'inspection visuelle consiste en l'observation à l'œil nu de la solution sur fond blanc et sur fond noir de la solution à la recherche d'une altération de couleur ou de l'apparition d'un trouble, d'un précipité ou encore de cristaux.

4.1.2 Inspection microscopique

L'inspection microscopique a pour objectif de mettre en évidence des particules ou cristaux subvisibles.

4.1.3 Spectrophotométrie

La spectrophotométrie permet de détecter des changements de couleur ou l'apparition d'un trouble à un stade précoce, invisible à l'œil nu.

4.2 Stabilité chimique

La stabilité chimique est évaluée par le suivi du pH et par une méthode de dosage qui permet à la fois de mesurer la concentration du médicament dans la solution de perfusion (29) et d'exclure l'interférence avec des produits de dégradation potentiels de la substance (28). Il est convenu que la concentration de la molécule doit demeurer supérieure à 90% de la concentration initiale (39).

4.2.1 pH

Le monitoring du pH a pour objectif de s'assurer que ce paramètre reste compris dans une gamme de valeurs compatible avec l'injection intraveineuse pour toute la durée du stockage

4.2.2 Méthode de dosage

Les méthodes de dosage retenues dans cette perspective reposent essentiellement sur des systèmes de chromatographie liquide haute et ultra-haute performance associés à des détecteurs spécifiques (cf. section 3).

4.2.3 Critères de validation de la méthode de dosage

Les modalités de validation de telles procédures analytiques sont précisées par la directive ICH Q2 (R1) (30). Ainsi les critères de validation de la méthode de dosage sont repris ci-dessous.

4.2.3.1 Précision

La précision d'une procédure analytique exprime l'étroitesse de l'accord entre une série de mesures obtenues à partir de la même solution.

La répétabilité fait référence à des mesures réalisées par le même opérateur, dans des conditions de travail identiques et dans un laps de temps court.

La précision intermédiaire constitue le reflet des variations intra-laboratoire. Elle implique la modification d'au minimum une des conditions de travail : le moment de la journée (série différente), l'opérateur, la calibration, le matériel, etc.

4.2.3.2 Spécificité

La spécificité est la capacité de la méthode analytique à reconnaître avec certitude l'analyte d'intérêt malgré la présence concomitante de composants intercurrents de type impuretés, produits de dégradation, substances interférentes liées à la matrice, etc.

4.2.3.3 Justesse

La justesse d'une méthode analytique correspond à l'étroitesse de l'accord entre une valeur vraie – ou une valeur considérée comme telle – et la valeur obtenue lors de la mesure.

4.2.3.4 Limite de détection

La limite de détection d'une méthode analytique constitue la plus petite quantité de l'analyte d'intérêt qui peut être détectée sans être obligatoirement quantifiée comme une valeur exacte.

4.2.3.5 Limite de quantification

La limite de quantification d'une méthode analytique correspond à la plus petite quantité de l'analyte d'intérêt qui peut être évaluée quantitativement avec une précision et une justesse suffisante.

4.2.3.6 Linéarité

La linéarité est la capacité de la méthode analytique de rendre des résultats dont la valeur est directement proportionnelle à la quantité d'analyte dans l'échantillon, dans une gamme de mesure définie.

4.2.3.7 Intervalle de mesure

L'intervalle de mesure correspond à l'intervalle de concentrations pour lequel il a pu être démontré que la procédure analytique offre des niveaux satisfaisants de précision, justesse et linéarité.

4.2.3.8 Robustesse

La robustesse d'une méthode analytique est sa capacité à maintenir un niveau de performance inchangé malgré l'introduction délibérée de petites variations dans les paramètres de la méthode. Elle constitue donc une confirmation de la fiabilité de la méthode en conditions de routine. Il est à noter que la robustesse n'est pas un critère d'évaluation indispensable – contrairement aux autres critères listés – mais son évaluation demeure appréciable.

4.3 Stabilité microbiologique

La stabilité microbiologique est évaluée au travers de tests de stérilité. Si le processus de préparation est effectué dans des conditions de stérilité certifiées (équipements de protection et flux laminaire), l'étude de stabilité microbiologique n'est pas obligatoire pour des préparations consommées dans les 24h (38).

Section 3 : Données techniques

1. Méthode de dosage

L'évaluation de la stabilité physico-chimique à long terme des médicaments constitue un prérequis à l'utilisation du dose-banding. Une ou plusieurs méthodes de dosage peuvent être utilisées pour l'étude de la stabilité chimique des molécules, en particulier les méthodes chromatographiques couplées ou non à la spectrométrie de masse. Parmi ces différentes méthodes, la chromatographie liquide (ultra) haute performance associée à un détecteur UV à barrettes de diodes, a permis, dans ce travail, d'évaluer la stabilité chimique des molécules étudiées.

Le principe de la chromatographie liquide haute performance (HPLC) (Figure 6) ou ultra-haute performance (UHPLC) est de séparer les différents constituants d'un échantillon. L'association d'un détecteur permet de les identifier et de les quantifier (40). Le flux de la phase mobile composée de solvants permet à l'échantillon de traverser une colonne de phase stationnaire constituée de particules de silice greffées ou non. Les différents composants de l'échantillon sont plus ou moins retenus dans la colonne en fonction de leur affinité relative pour la phase mobile ou la phase stationnaire, ce qui entraîne leur élution séparée à la sortie de la colonne et donc des temps de rétention différents. En UHPLC, la granularité des particules contenues dans la phase stationnaire est plus fine et les pressions de travail sont plus élevées permettant des temps de rétention plus courts ainsi qu'un rendement plus élevé.

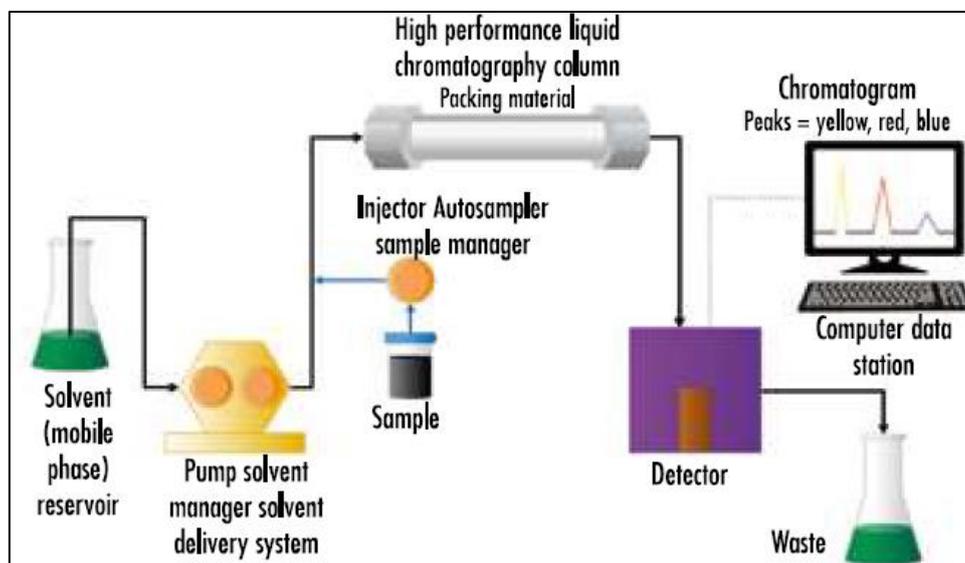


Figure 6: Système de chromatographie liquide haute performance. La phase mobile est injectée à haute pression dans la colonne grâce à un système de pompes. Les analytes se séparent en fonction de leur affinité relative pour les phases mobiles et stationnaires. Ils sont détectés à leur sortie de colonne et le chromatogramme est obtenu. (40)

En HPLC, la séparation de ces différents analytes se base sur une de ces trois caractéristiques moléculaires : la polarité, la charge ou la taille. Lorsque la polarité est retenue comme critère de séparation en HPLC ou en UHPLC, c'est l'affinité relative de l'analyte d'intérêt pour la polarité de la phase mobile et de la phase stationnaire qui est discriminante (Figure 7). Les phases stationnaire et mobile ont ainsi une polarité inversée et l'analyte d'intérêt sera attiré par la phase qui présente la même polarité que lui. La chromatographie en « phase normale » est définie par une phase mobile apolaire et une phase stationnaire polaire, celle en « phase inverse » par une phase mobile polaire et une phase stationnaire apolaire.

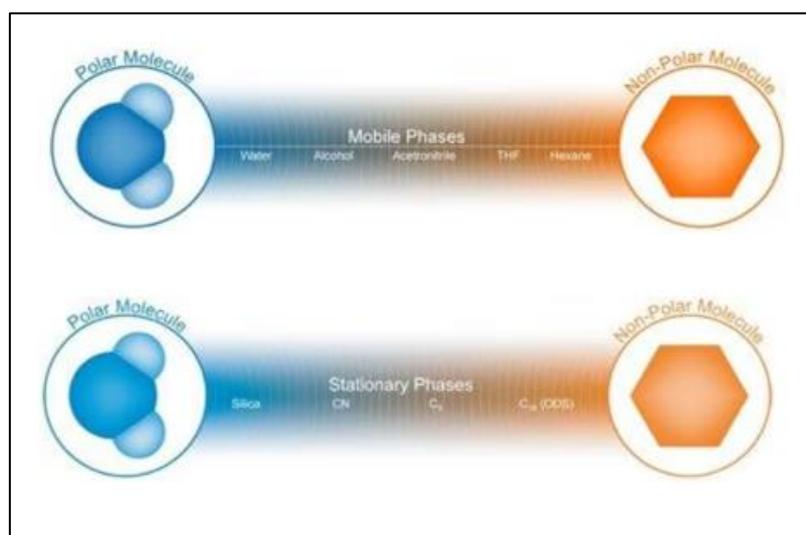


Figure 7: Spectre de polarité chromatographique des phases mobiles et des particules de phases stationnaires en HPLC. (41)

2. Détection

Différents détecteurs peuvent être utilisés en chromatographie : détecteur UV ou UV à barrettes de diode, à fluorescence, à diffusion de lumière par évaporation, électrochimique, réfractomètre ou encore spectromètre de masse. Le détecteur UV à barrette de diodes a été sélectionné pour ce travail.

Contrairement au détecteur UV qui mesure l'absorbance d'un analyte à une longueur d'onde définie, le détecteur à barrette de diodes est un spectromètre capable de mesurer l'absorbance d'un échantillon dans une large gamme de longueurs d'ondes (Ex : 190-500 nm). Le signal lumineux passe par un monochromateur qui décompose le rayonnement afin que chaque diode composant la barrette reçoive un rayonnement d'une longueur d'onde précise. L'absorption relative aux différentes longueurs d'ondes permet de caractériser le signal. L'intérêt du détecteur à barrettes de diodes est triple. Premièrement, il peut détecter les analytes sur un continuum de longueurs d'onde. Deuxièmement, chaque pic obtenu sur le chromatogramme peut être analysé en tenant compte de

son spectre d'absorption, ce qui informe quant à la pureté du pic. Troisièmement, les chromatogrammes obtenus par ce détecteur peuvent s'exprimer en trois dimensions : le temps en abscisse (axe x), l'intensité du signal en ordonnée (axe y) et la longueur d'onde en profondeur (axe z), comme le montre la figure 8.

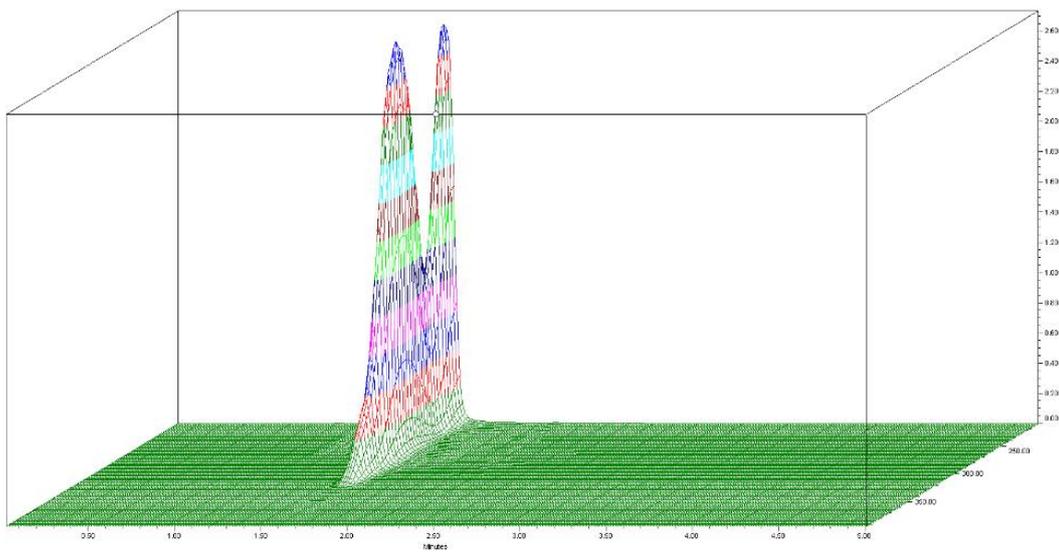


Figure 8 : Spectre 3D d'une molécule (5-fluorouracile) obtenu par un détecteur PDA.

3. Développement d'une méthode de dosage

Le développement d'une méthode de dosage chromatographique consiste à déterminer les paramètres analytiques permettant la séparation et la détection optimales d'une molécule d'intérêt au sein d'un échantillon.

3.1 Molécule d'intérêt

L'analyse des propriétés physico-chimiques de la molécule d'intérêt constitue un outil précieux dans cette démarche et permettra d'orienter le choix de colonne et de phase mobile. Outre la structure de la molécule d'intérêt, deux propriétés chimiques ont un intérêt certain : le coefficient de partage ($\log P$) qui donne la polarité de la molécule et de la distribution des espèces en fonction du pH de la solution. Il est également nécessaire d'évaluer si une dilution de l'échantillon est nécessaire ou non préalablement à l'injection. Finalement, il faut définir la température à laquelle les échantillons sont conservés une fois qu'ils sont chargés à bord de l'automate.

3.2 Phase stationnaire

Le choix du type de colonne est théoriquement dépendant de la polarité de la molécule d'intérêt. Le choix se porte généralement sur une phase stationnaire de polarité similaire à celle de la molécule d'intérêt. Le coefficient de partage ($\log P$) de la molécule donnera cette information : un coefficient positif caractérise une molécule apolaire tandis qu'un coefficient négatif caractérise une molécule polaire. La température à laquelle la colonne est maintenue lors des analyses doit également être choisie, celle-ci ayant un impact sur les temps de rétention. Par ailleurs il est important que la température de la colonne soit constante pour maximiser la reproductibilité du test.

3.3 Phase mobile

Un premier élément à prendre en compte pour la détermination de la composition de la phase mobile tient en la polarité de la molécule d'intérêt. Théoriquement, la phase mobile sera de polarité inverse par rapport à la phase stationnaire et à la molécule d'intérêt. Un deuxième élément important est la détermination du pH de la phase mobile qui est choisi en fonction de la distribution des espèces de la molécule d'intérêt par rapport au pH de la solution dans laquelle elle se trouve. L'idéal est d'opter pour un pH auquel la molécule est neutre afin d'éviter les interactions secondaires non contrôlées avec les charges de la colonne (silanols résiduels chargés négativement). Le troisième élément tient à la composition de la phase mobile: il est possible de faire fluctuer la proportion relative des solvants de la phase mobile au cours du temps (mode gradient) ou de conserver une proportion constante (mode isocratique). Le flux de travail constitue le dernier élément à fixer relativement à la phase mobile.

3.4 Détection

En fonction du type de détecteur, les paramètres de détection sont sélectionnés par rapport à la molécule d'intérêt. Par exemple, dans le cas du détecteur à barrettes de diodes, c'est la longueur d'onde d'absorption maximale de la molécule d'intérêt qui est retenue en première intention pour la paramétrisation du détecteur.

Chapitre 2: Aspects économiques

Dans la société contemporaine, tout développement de projet mobilise tôt ou tard des enjeux économiques. Au travers des différentes disciplines qu'elles affectent, ces questions économiques esquissent tour à tour une trame commune et des spécificités.

Section 1 : Évaluation économique et évaluation médico-économique

1. Évaluation économique

Quel que soit le domaine dans lequel elle s'applique, une évaluation économique a pour objectif de juger l'efficacité économique d'une intervention ou d'un ensemble d'interventions (42). Cette définition mobilise le concept d'efficacité qui repose sur celui d'efficacité.

L'efficacité d'une intervention permet de déterminer à quel point celle-ci atteint l'objectif visé. En ce sens, l'efficacité ne tient pas compte des moyens mis en œuvre pour parvenir au résultat attendu. Le concept d'efficacité, en revanche, s'appuie sur le concept d'efficacité et intègre dans l'équation la notion de ressources nécessaires.

L'efficacité d'une intervention consiste ainsi à déterminer sa capacité à atteindre l'objectif fixé *au plus faible coût*. Il s'agit d'un rapport ou ratio entre les résultats et les coûts d'une intervention. Pour un même objectif, l'intervention la plus efficace sera celle qui présentera le ratio le plus élevé. L'intervention la plus efficace dégagera le plus d'avantages à coûts fixes. A avantages donnés, l'intervention la plus efficace sera celle qui mobilisera le moins de ressources (43).

L'évaluation économique peut être déployée dans des secteurs d'activité variés : de l'industrie à la santé en passant par l'écologie ou l'aéronautique. Dans chaque domaine, l'intérêt de cette démarche se distingue dans son intention de produire des données probantes et objectives afin d'orienter les politiques d'investissements privés ou publics. L'efficacité ne constitue certes pas l'unique valeur utilisable dans les évaluations économiques mais son caractère rationnel la rend plus facilement quantifiable et largement utilisée. Néanmoins, il convient de préciser qu'elle n'est pas imperméable à la subjectivité et que les choix méthodologiques eux-mêmes sont parfois motivés par des postulats tacites (44).

2. Évaluation médico-économique

La nécessité d'une évaluation économique dans le domaine de la santé s'est imposée au fil du temps et à mesure de la croissance des dépenses de santé à l'échelle mondiale et initialement dans les pays développés. L'efficacité y est systématiquement recherchée, avec pour objectif premier de développer les stratégies sanitaires produisant les meilleurs résultats collectifs possibles aux coûts les

plus faibles. La logique sous-jacente consiste à maximiser les ressources afin d'obtenir le plus d'avantages possibles dans des limites budgétaires définies.

2.1 Les dénominateurs communs des évaluations médico-économiques

Plusieurs modèles d'analyse médico-économique co-existent mais tous conservent en commun une articulation constante entre les coûts et les effets des politiques d'action menées en faveur de la santé. Dans ce cadre, une trame commune peut être esquissée.

2.1.1 *La perspective*

Quel qu'en soit le type, une analyse médico-économique requiert de définir clairement la perspective à partir de laquelle est menée l'évaluation. Plusieurs types de perspectives peuvent être adoptés : celle du patient, celle d'une unité de soin, celle de l'institution de soins, celle de la société etc...La détermination de cette perspective s'avère capitale dans la mesure où elle a un impact direct sur le choix des coûts et des effets qui seront étudiés. Mener une étude comparative entre deux stratégies thérapeutiques différentes selon la perspective d'une unité de soin définie nécessite d'inclure les coûts liés au personnel, au matériel (consommables et équipements), ainsi qu'au fonctionnement des unités associées à la démarche diagnostique/thérapeutique (ex : unités médico-techniques). En revanche, la considération d'une perspective sociétale ou collective élargit nettement le spectre en incluant par exemple les coûts assumés par les patients ou leurs proches (frais de déplacement, impact des pertes liées à l'absence au travail etc...) (45).

La perspective « idéale » est sociétale car elle permet d'intégrer l'ensemble des charges et des effets potentiels à l'analyse, en évaluant leur impact pour l'ensemble de la société (46). Cependant, en pratique, une telle perspective s'avère extrêmement exigeante car elle requiert une plus grande exhaustivité et un horizon temporel plus large complexifiant la collecte de données.

2.1.2 *L'horizon temporel*

L'horizon temporel représente la période de temps pendant laquelle les coûts et les bénéfices sont pris en compte dans l'évaluation médico-économique (46). Toutes les interventions comparées au cours de l'évaluation doivent l'être selon un horizon temporel identique. Celui-ci correspond tantôt à la vie entière, tantôt à une durée déterminée. L'arbitrage entre l'un ou l'autre choix tient à la durée des impacts d'une intervention. Si ceux-ci ont un impact potentiel sur toute la vie des individus, l'horizon « vie entière » sera retenu. Si, au contraire, il n'y a plus de différence de coûts ou d'effets au-delà d'un certain temps, l'horizon « durée déterminée » sera sélectionné. Il faut noter que l'horizon « vie entière » ne suffit parfois pas à couvrir la durée des coûts ou des effets de certaines interventions. Un horizon « pluri-générationnel » peut alors s'avérer nécessaire (ex : vaccination).

2.1.3 Les coûts

Le déploiement d'une analyse médico-économique implique une évaluation des coûts générés par la politique d'action à l'étude (47).

La première étape consiste donc à identifier les différents types de ressources nécessaires au déploiement de la politique d'action ou du projet. Ces ressources peuvent représenter aussi bien les dépenses explicites qu'implicites, les dépenses directement liées à la politique que les dépenses engendrées par les effets de la politique. En pratique, il peut s'agir de ressources tangibles (objets, matériaux, produits) mais également de ressources immatérielles (temps de travail, temps familial, gain ou perte de productivité). Le périmètre des ressources impliquées se révèle parfois large et certains types de ressources peuvent échapper à une analyse superficielle. Finalement, des choix peuvent s'opérer pour intégrer préférentiellement certaines ressources et en exclure d'autres en fonction du contexte et de la perspective adoptée (sociétale ou ciblée, cf. supra).

La deuxième étape vise à établir une méthode de mesure pour chaque type de ressource afin d'établir la quantité de ressources de chaque type nécessaire. Il est alors important de conserver à l'esprit que l'utilisation de méthodes différentes peut mener à des estimations parfois très hétérogènes. Ainsi, l'utilisation d'échelles de mesure, de sources ou de méthodes d'extrapolations variables influencent directement la mesure des ressources. Le coût d'un service peut par exemple être considéré différemment en fonction que l'on se situe au niveau macroéconomique (coût total du service) ou au niveau microéconomique (coût du service par utilisateur, lequel dépend du nombre total d'utilisateurs) (47).

La dernière étape a pour objectif d'attribuer une valeur à chaque type de ressources. A nouveau, plusieurs méthodes existent à cette fin mais la méthode la plus courante repose sur le « coût d'opportunité » ou « coût de renonciation ». Celui-ci est défini comme le coût de la renonciation à un bien lorsqu'un autre a été choisi comme préférable. Il s'agit donc d'un gain auquel on renonce en posant un choix (48). Il est présumé que dans un marché libre, le coût de renonciation correspond à la valeur marchande des biens. Toutefois, toute une série de biens – souvent immatériels – ne possèdent pas de valeur marchande communément admise. Par ailleurs les valeurs marchandes de certains types de biens ne sont pas universelles. La valeur du temps de travail, par exemple, varie en fonction du type de travail presté, il peut alors s'avérer complexe de choisir une référence en la matière.

2.1.4 Les effets

Alors que l'évaluation des coûts et des effets est commune aux différentes analyses médico-économiques, c'est la manière d'évaluer les effets des politiques d'action qui permet de caractériser

le type d'analyse médico-économique. Ces aspects sont détaillés dans la section suivante (cf. § 2.2 Les différentes approches en matière d'évaluation médico-économique).

2.1.5 Les alternatives

Comme cela a été précisé précédemment, l'objectif d'une analyse médico-économique est de pouvoir comparer deux interventions afin d'opter pour la solution la plus efficiente. Le choix des alternatives à confronter a donc son importance eût égard au contexte d'étude.

Dans une perspective d'intervention médicale, le comparateur est souvent la norme de soins utilisée au moment de l'étude mais ce n'est pas une règle absolue. Or, il faut bien comprendre que le comparateur choisi pourrait ne pas constituer la référence adéquate. Une stratégie de soin novatrice et efficace confrontée à une stratégie inefficace pourrait faire apparaître la nouvelle approche comme excessivement rentable alors qu'elle le serait moins si elle était comparée à une stratégie de référence plus robuste. Par ailleurs, certains traitements accessibles dans un pays donné pourraient ne pas l'être à l'autre bout de la planète, ce qui limiterait alors la portée de l'évaluation (45).

2.1.6 Les méthodes d'actualisation

Etant donné que l'horizon temporel des évaluations économiques s'étale parfois sur des durées aussi longues que celle d'une vie, il existe une limitation théorique à pouvoir comparer les coûts et les effets des interventions sans considérer l'influence du temps sur les prix relatifs des biens. Le recours à l'actualisation offre la possibilité « de comparer les interventions à différents moment du temps, en ramenant leurs coûts et leurs résultats de santé futurs à leur valeur présente » (46). En pratique, un taux d'actualisation est alors défini, qui permet d'attribuer une valeur présente aux coûts et résultats de santé futurs. Si l'horizon temporel s'étend au-delà de 30 ans, une décroissance progressive du taux est applicable. En France, ce taux d'actualisation est commun à toutes les décisions d'investissement public et est régulièrement révisé.

2.2 Les différentes approches en matière d'évaluation médico-économique

La manière de considérer les effets des politiques d'action permet d'appréhender les différentes approches en matière d'évaluation médico-économique : les types d'évaluation diffèrent en fonction de la manière dont les résultats sont mesurés (45).

2.2.1 Analyse de minimisation des coûts

L'analyse de minimisation des coûts repose sur le postulat que les options envisagées pour mener une politique donnée génèrent des effets équivalents. Ceux-ci doivent être pleinement uniformes : tant les bénéfices directs (bénéfices explicitement décrits dans les objectifs d'une politique d'action) que les bénéfices indirects (effets positifs ou négatifs collatéraux de la politique d'action) doivent être suffisamment similaires que pour être soustraits à l'équation (44).

Dès l'instant où les bénéfices ou résultats sont équivalents, les coûts constituent l'unique critère comparatif à mobiliser afin d'opter pour la politique la plus efficiente soit, dans ce cas précis, la politique qui présentera les coûts les plus faibles. Opter pour une analyse de minimisation des coûts implique donc avant tout d'évaluer si cette méthode de travail est bien adaptée à la situation et si les résultats sont effectivement identiques.

2.2.2 Analyse coût-bénéfices

L'analyse coût-bénéfice (ACB) constitue l'approche la plus ancienne des études médico-économiques. Pour une politique donnée, les coûts et les bénéfices des actions implémentées sont exprimés en valeur monétaire. L'ACB présente l'avantage de pouvoir aisément comparer l'efficacité des politiques étudiées (choix du meilleur ratio coût-bénéfice) (44). Ce type d'approche recèle néanmoins sa part de difficultés : attribuer une valeur monétaire à chaque type de bénéfice.

La première étape de l'approche tient dès lors à déterminer le nombre d'effets à monétariser. Il est possible de monétariser l'ensemble des effets ou de limiter la monétarisation aux effets les plus accessibles à l'évaluation. En effet, si les coûts des politiques mises en œuvre sont souvent facilement chiffrables, les bénéfices dégagés en matière de santé le sont généralement moins. Les politiques de promotion de la santé illustrent bien ce propos. Dans le cas de l'installation de parcours santé, il serait tout à fait aisé d'accéder aux coûts de mise en œuvre de l'intervention. Ceux-ci regroupent un ensemble de moyens pour lesquels la monétarisation est aisée (prix d'achat des modules d'exercice, temps de travail nécessaire aux ouvriers pour installer les modules, prix d'achat/location du terrain dévolu au parcours etc...). En revanche, les effets sur la santé de ces installations seraient nettement plus difficiles à quantifier (coûts hospitaliers évités par la pratique d'une activité physique par exemple).

Dans une seconde étape, il faut donc attribuer une valeur financière aux effets retenus pour l'évaluation en dépit de la complexité que cela implique. Il existe plusieurs approches en la matière (45,47). L'une d'elles, appelée « évaluation des préférences révélées », consiste à utiliser les données disponibles en matière de prix et de comportements de consommation afin de percevoir la manière dont les individus valorisent leurs choix. Une autre manière d'attribuer une valeur monétaire à tout type de bénéfice de santé revient à demander aux populations cibles le prix qu'ils seraient prêts à payer pour un bénéfice donné. Dans cette configuration, le bénéfice étudié se voit attribuer une valeur en fonction de la « volonté de payer » (VDP) des bénéficiaires. Cette dernière approche offre la possibilité de disposer directement de l'information de la valeur monétaire du bénéfice évalué. Une troisième approche est celle du « capital humain ». Celle-ci évalue une amélioration de santé sur base

de la valeur productive future de l'individu, qui sera obtenue suite à une possibilité de reprendre le travail (49).

2.2.3 Analyse coût-efficacité

L'analyse coût-efficacité (ACE) s'est développée afin de dépasser la difficulté d'attribuer une valeur monétaire à n'importe quel type de bénéfice. L'ACE mobilise des unités non monétaires normalisées en lien avec la santé afin de mesurer l'effet d'un bénéfice donné. Typiquement, les bénéfices sont alors exprimés en termes de taux (de mortalité, de morbidité, d'incidence de pathologies ...), d'indices (de masse corporelle, de HOMA (Homeostasis Model Assessment) etc...) ou tout autre donnée quantifiable. L'ACE permet donc de contourner le caractère non monétarisable de certains types de bénéfices de santé pour les comparer mais, ce faisant, elle se focalise sur un unique type de résultat et sacrifie les résultats connexes qui ne seraient pas valorisables selon le même type d'unité.

En outre, dans ce type d'approche, les effets de plusieurs options visent le même objectif mais ne sont comparables que s'ils peuvent être exprimés selon la même unité. A cette condition, des comparaisons peuvent s'effectuer entre des actions similaires aussi bien qu'entre des actions très différentes. A titre d'exemple, les effets de deux médicaments différents pour une même pathologie peuvent être comparés par exemple en termes de délai de disparition des symptômes. De la même manière, des mesures aussi différentes que la systématisation d'un traitement d'éradication d'*Helicobacter Pylori* ou la cessation de la consommation alcool-tabagique peuvent être comparées au regard de leur effet sur l'incidence du cancer de l'estomac.

2.2.4 Analyse coût-utilité

Il arrive néanmoins que certaines actions soient si différentes dans la poursuite d'un objectif commun qu'elles ne peuvent produire des effets comparables ou que leurs effets ne puissent pas être évalués sous le même prisme. Ces actions peuvent influencer des aspects différents de la santé, ce qui rend leur comparabilité complexe. C'est plus particulièrement le cas lorsqu'il s'agit d'évaluer l'impact de mesures fondamentalement différentes (par exemple s'il faut choisir d'allouer un budget à une campagne de vaccination ou au remboursement d'un médicament) sur la santé en général. L'analyse coût-utilité (ACU) permet de répondre à cette non-réductibilité des effets obtenus. Elle mobilise des mesures conçues pour refléter la santé et la qualité de vie dans leur ensemble.

Ainsi, l'unité de mesure la plus représentative de cette approche est le QALY pour « quality-adjusted life year » ou « année de vie ajustée en fonction de la qualité ». L'idée sous-tendue par ce concept est que les individus présentent des états de santé variables au cours du temps et que ces états doivent être valorisés à des niveaux différents. Un état de santé plus désirable obtient une valeur plus élevée. Ainsi, chaque état de santé se voit assigner une valeur comprise entre 0 et 1, étant entendu que 0

correspond à la mort et 1 à un état de parfaite santé. Il est à noter que des états de santé pires que la mort peuvent exister, le QALY est alors affecté d'une valeur négative (50,51).

La manière d'évaluer les états de santé dépend donc d'une estimation de la qualité de l'état de santé tel qu'il est vécu ou pourrait être vécu par un échantillonnage de population. L'échantillonnage porte sur une population non affectée par cette pathologie mais informée de ce que cela pourrait représenter de vivre avec les comorbidités étudiées. Parmi les stratégies les plus usitées afin de déterminer ces préférences individuelles, on retrouve des approches directes et indirectes. Au sein des approches directes, le pari ordinaire (Standard Gamble ou SG) et l'arbitrage temporel (Time Trade-Off ou TTO) font figure de proue. Ces méthodes reposent sur le même principe : présenter des descriptions d'état de santé à un groupe d'individus et leur demander d'exprimer leurs préférences pour ces états de santé. Dans le TTO, un état de santé précis est décrit aux individus. Ceux-ci doivent s'interroger sur l'établissement d'une équivalence entre vivre $x < y$ années en parfaite santé et vivre y années dans l'état de santé décrit. Un arbitrage s'installe entre les deux options, qui permet de déterminer à quel point l'état de santé décrit est considéré comme invalidant. L'objectif est donc bien de définir combien d'années de vie un individu est prêt à sacrifier pour améliorer son état de santé. A titre d'exemple, une personne peut considérer équivalent de vivre 25 ans (durée de vie A) en parfaite santé et ensuite mourir que de vivre 30 ans (durée de vie B) jusqu'à la mort en étant atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive à une sévérité intermédiaire. Dans cette perspective, l'individu est prêt à sacrifier 5 années de vie. L'utilité associée à l'état pathologique décrit est calculé à 0.83 (pour un intervalle compris entre 0 et 1), soit durée de vie A divisée par durée de vie B (25/30).

L'approche du SG a pour objectif d'évaluer la « non-utilité » d'un état de santé donné par la volonté de l'individu d'accepter un certain risque de mort plutôt que de vivre dans un état de santé décrit. En pratique, l'individu sondé est invité à considérer deux alternatives d'états de santé. Dans la première alternative, la personne vit avec cet état de santé jusqu'à la fin de ses jours (statu quo). Dans la seconde, il bénéficie d'une intervention risquée à l'issue de laquelle il pourra soit vivre dans un parfait état de santé (probabilité $1-p$) ou mourir immédiatement (probabilité p). L'enjeu est donc de déterminer la probabilité de santé optimale p , à laquelle l'individu est indifférent pour les alternatives de statu quo ou d'intervention (52). Comme le TTO, le principe du SD se base sur une vision dans laquelle l'utilité d'un état de parfaite santé correspond à 1 et celle de la mort à 0. L'enjeu est de déterminer le point d'indifférence, c'est-à-dire le moment où l'individu considère comme équivalent de poursuivre son existence sans modification de son état de santé ou de subir une intervention au terme de laquelle la probabilité qu'il retrouve un état de parfaite santé est de $1-p$. Dans ce contexte, l'état de santé initialement décrit se voit attribuer l'utilité $1-p$ (Figure 9).

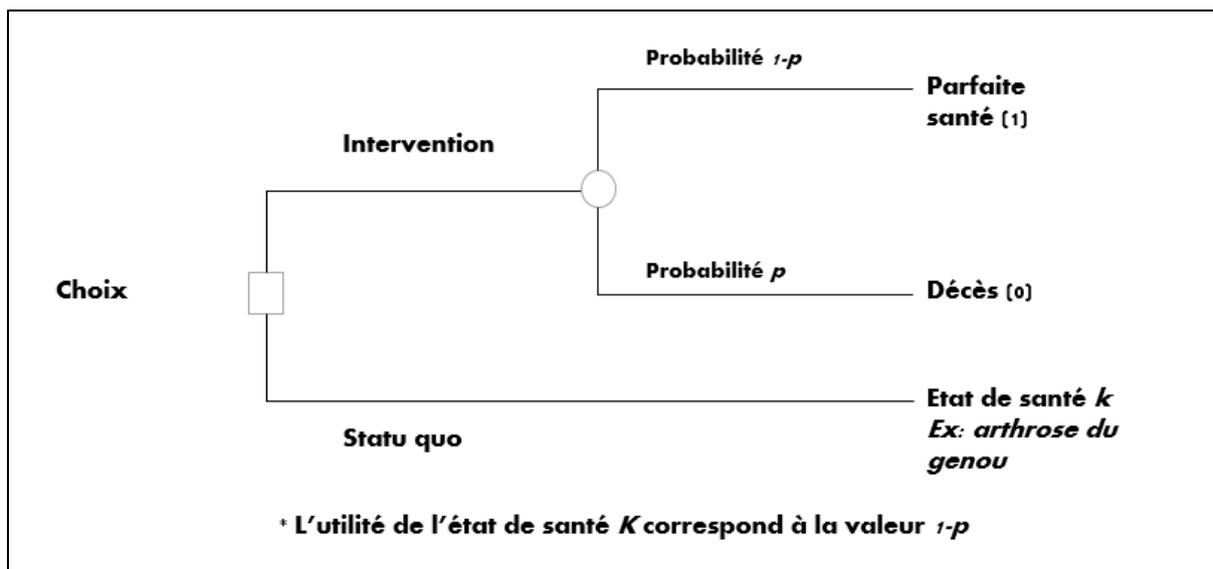


Figure 9: Représentation graphique du Standard Gamble

En prenant l'exemple d'une arthrose sévère du genou, il serait demandé à l'individu s'il préfère vivre avec cet état de santé pendant toute sa vie ou s'il préfère opter pour un traitement radical et risqué grâce auquel il pourrait passer le reste de son existence sans pathologie résiduelle mais à l'occasion duquel il pourrait également perdre la vie. L'individu pourrait trouver équivalent de vivre le reste de son existence dans cet état de santé ou de subir une intervention au terme de laquelle il présenterait un risque de mourir de 15%, soit 0.15, et une opportunité de poursuivre son existence dans un parfait état de santé de 85%, soit 0.85. Dans ce cas, l'utilité de l'état de santé initial (arthrose du genou pour le reste de son existence) serait évaluée à 0.85.

Les approches indirectes, quant à elles, proposent des questionnaires sur la qualité de vie auxquels les individus doivent répondre. Les réponses sont traduites en utilité par comparaison à des réponses préétablies au travers d'un groupe de référence. L'exemple le plus représentatif de ces approches est le EQ-5D pour EuroQoL – 5 dimensions (53,54). Celui-ci recèle en pratique une approche en deux parties. D'une part, on retrouve la réponse à un questionnaire en 5 attributs (mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleur/gêne, anxiété/dépression) et 3 ou 5 niveaux (pas de problème, quelques problèmes, beaucoup de problèmes VS pas de problème, problèmes légers, modérés, sévères ou extrêmes) selon qu'il s'agisse du EQ-5D-3L ou du EQ-5D-5L (55) (Figure 10). D'autre part, il renseigne une auto-évaluation par l'individu de son état de santé global sur une échelle visuelle analogique.

Health Questionnaire
English version for the UK

Under each heading, please tick the ONE box that best describes your health TODAY.

MOBILITY
I have no problems in walking about
I have slight problems in walking about
I have moderate problems in walking about
I have severe problems in walking about
I am unable to walk about

SELF-CARE
I have no problems washing or dressing myself
I have slight problems washing or dressing myself
I have moderate problems washing or dressing myself
I have severe problems washing or dressing myself
I am unable to wash or dress myself

USUAL ACTIVITIES (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)
I have no problems doing my usual activities
I have slight problems doing my usual activities
I have moderate problems doing my usual activities
I have severe problems doing my usual activities
I am unable to do my usual activities

PAIN / DISCOMFORT
I have no pain or discomfort
I have slight pain or discomfort
I have moderate pain or discomfort
I have severe pain or discomfort
I have extreme pain or discomfort

ANXIETY / DEPRESSION
I am not anxious or depressed
I am slightly anxious or depressed
I am moderately anxious or depressed
I am severely anxious or depressed
I am extremely anxious or depressed

• We would like to know how good or bad your health is TODAY.
• This scale is numbered from 0 to 100.
• 100 means the **best** health you can imagine.
• 0 means the **worst** health you can imagine.
• Please mark an X on the scale to indicate how your health is TODAY.
• Now, write the number you marked on the scale in the box below.

YOUR HEALTH TODAY =

The best health you can imagine 100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
The worst health you can imagine

© 2009 EuroQol Research Foundation. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Research Foundation. UK (English) v1.2

Figure 10: Exemple de formulaire EQ-5D-5L, questionnaire et échelle analogique (54)

2.2.5 Analyse coût-conséquence

L'analyse coût-conséquence (ACC) représente une approche synthétique des méthodes d'analyses parcourues jusqu'ici. Elle a pour objectif de regrouper les résultats des différentes méthodes d'analyses lorsqu'elles sont appliquées à deux stratégies thérapeutiques différentes. Ainsi, les différentes approches en termes d'évaluation de l'efficacité (AMC, ACB, ACE ou ACU) peuvent-elles être combinées au sein d'un tableau qui en présente les résultats. Les mesures peuvent être exprimées dans des unités différentes, l'intérêt étant principalement de dresser un tableau général des méthodes mises en œuvre et de leurs résultats afin de produire une analyse multi-facettaire. La limite principale de cette approche tient à la fragmentation des données qu'elle pourrait générer. En effet, la démultiplication des résultats entraîne un risque d'ininterprétabilité pour les décideurs qui sollicitent ces analyses médico-économiques. Toutefois, elle offre la possibilité de favoriser l'un ou l'autre principe éthique dans les choix qui sont posés par le fait même qu'il ne s'agit pas ici de comparer des valeurs d'efficacité « brutes » mais de confronter les approches dans leur intégralité (47).

Section 2 : Analyse médico-économique et production de doses de molécules anticancéreuses

Après avoir esquissé les contours de l'étude économique et passé en revue les différentes approches en matière d'analyse médico-économique, le temps est venu d'établir le lien entre ces concepts et la thématique du modèle de sélection de doses de molécules anticancéreuses, en envisageant l'application de ces méthodes d'analyse à la confrontation des stratégies avec d'une part, la production de doses individuelles sur base d'un paramètre anthropométrique (BSA) et, d'autre part, la production de doses fixes en série (dose-banding).

Il convient de situer avant tout l'objet de la comparaison. Dans le cas présent, l'efficacité thérapeutique en est exclue. En effet, comme cela a été abordé dans la partie technique du manuscrit, dans sa définition initiale, le dose-banding autorise une variation de $\pm 5\%$ (24) de la dose par rapport au calcul de dose individuel basé sur la surface corporelle. La marge thérapeutique étroite de certaines molécules anticancéreuses justifie cette faible tolérance à la variation pour laquelle on ne s'attend cependant pas à observer des différences d'efficacité ou de toxicité (13). L'approche retenue ici se focalise sur les différences organisationnelles observées en amont et/ou en aval de la délivrance du produit de chimiothérapie et qui sont en lien direct avec la stratégie de production de doses. En amont de la délivrance se situe le processus de production des préparations de chimiothérapie. Selon que la molécule soit produite sur base individuelle ou en dose banding, les flux de production diffèrent : le dose-banding autorisant une production en série. Celle-ci affecte les coûts de production directs (matières premières, main d'œuvre) ou indirects (occupation locaux). Par ailleurs, l'utilisation du dose-banding permet une réaffectation des chimiothérapies préparées dans le cas où le patient ne pourrait finalement pas en bénéficier. En aval de la délivrance, le délai d'attente des patients avant l'administration de leur dose de chimiothérapie peut varier selon que la production est réalisée au coup par coup ou en série. Ce délai d'attente raccourci pour le patient peut avoir un impact à divers niveaux : diminution du temps d'occupation des locaux pour les chimiothérapies des patients ambulatoires en hôpital de jour, diminution du temps d'inactivité du patient (ou diminution de la perte de productivité) ou encore amélioration de la qualité de vie du patient.

Considérant ces coûts et ces effets, certains types d'analyses sont davantage adaptés au projet d'étude. En effet, parmi les cinq modèles décrits, l'ACE semble difficilement applicable dans le cas présent : l'expression des différents effets des deux stratégies dans une unique unité non monétarisable est impossible, à moins de n'envisager qu'un seul type d'effet à la fois (temps d'attente par exemple). L'ACB nécessiterait quant à elle de traduire tous les coûts et bénéfices en valeur monétaire. Si les coûts et les bénéfices en termes de production peuvent facilement l'être, la perte de productivité du patient ou encore l'amélioration de la qualité de vie constituent en revanche des éléments dont la monétarisation s'avère plus complexe. L'ACU représenterait dès lors une voie plus prometteuse pour appréhender cette qualité de vie des patients en fonction de la stratégie de préparation de dose et de ses conséquences sur les délais d'attente. La difficulté tiendrait cependant à la manière de discriminer l'impact concret de ce gain de temps sur la qualité de vie des patients. L'analyse de minimisation des coûts constitue ainsi une option envisageable dans le cas où les effets de l'une et l'autre stratégie seraient considérés comme équivalents ou non pris en compte dans l'analyse. Adopter la perspective de l'unité de production pourrait par exemple justifier de ne pas tenir compte des effets en dehors de la pharmacie hospitalière. Le choix de la méthode d'analyse ne peut

reposer uniquement sur la considération des coûts et des effets. La définition d'une perspective et d'un horizon temporel précis viennent également conditionner le type d'approche le plus approprié en fonction de ces paramètres. Le tableau 1 confronte les opportunités et limites des différentes approches.

Tableau 1 : Opportunités et limites des différentes approches médico-économiques dans la comparaison des stratégies de production de dose individualisée ou de dose standardisée pour les anticancéreux. AMC = Analyse de minimisation des coûts ; ACB = analyse coût-bénéfice ; ACE = analyse coût-efficacité et ACU = analyse coût-utilité.

	Opportunités	Limites
AMC	Comparaison des coûts de production au niveau de la pharmacie hospitalière	Comparaison des effets au sein de la pharmacie hospitalière et en dehors
ACB	Comparaison en valeur monétaire des coûts et bénéfices en termes de production	Comparaison en valeur monétaire des effets autres (ex : la perte de productivité du patient et l'impact sur sa qualité de vie)
ACE	Comparaison d'un type d'effet à la fois en une unité monétarisable	Comparaison des différents effets du changement de stratégie en une unité unique monétarisable
ACU	Comparaison des coûts et des effets avec intégration de l'impact sur la qualité de vie	

Chapitre 3: Aspects éthiques

NB : Dans cette partie, des notes de bas de page apparaissent pour renseigner plus spécifiquement les numéros de pages auxquelles font référence les citations. Elles existent en complément des références générales reprise en fin de travail.

Section 1 : Le dose-banding des anticancéreux à l'épreuve des principes fondamentaux de la bioéthique

1. Le dose-banding des molécules anticancéreuses

Pour rappel, le dose-banding consiste en une standardisation des doses de médicaments selon laquelle les doses les plus fréquemment prescrites sont rassemblées en « bandes » ou doses fixes : il peut alors exister plusieurs « bandes » pour une même molécule et les bandes sont combinées ou non entre elles pour l'administration au patient, à la condition d'obtenir un écart maximal de plus ou moins cinq pourcents (24) par rapport à la dose calculée sur base individuelle (14,56).

Au niveau des molécules anticancéreuses, cette standardisation émerge pour pouvoir anticiper les préparations de chimiothérapies afin de rationaliser plusieurs aspects de la production. Premièrement, une production d'anticancéreux à doses « fixes » ouvre la voie à une production en série en unités centralisées de préparation de chimiothérapies. La production n'est plus unitaire au coup par coup en fonction de l'état clinique du patient mais peut être découplée de la présence des patients en hôpital de jour, ce qui amène à une fluidification des processus de préparation. Deuxièmement, les doses fixes permettent de travailler dans des conditions de sécurité accrue du fait de la diminution du risque d'erreur si la production est manuelle et plus encore en cas de robotisation. Troisièmement, la standardisation permet de limiter les pertes d'anticancéreux liées aux annulations de doses en les réallouant à un autre patient. Quatrièmement, une production standardisée a un effet direct sur le temps d'attente des patients dans les services oncologiques et plus particulièrement dans le contexte des hôpitaux de jour. En effet, la préparation anticipée autorise une délivrance plus rapide des poches de chimiothérapie.

Les conditions précises dans lesquelles le dose-banding est possible ont été détaillées précédemment dans le chapitre technique (Chapitre 1, Section 1, § 3)

2. Le dose-banding déclinés au travers des principes bioéthiques

Cette manière de concevoir la production de doses de chimiothérapies pose un certain nombre de questions éthiques. Les principes de base de la bioéthique s'articulent autour de quatre concepts-clés que sont le respect de l'autonomie, la non-malfaisance, la bienfaisance et la justice. Il existe une forme de correspondance entre ces principes et les vertus morales cardinales des professionnels de la santé.

Ainsi, le respect de l'autonomie est rattaché à la vertu de respect, la non-malfaisance se rapporte à la non-malveillance, la bienfaisance est en lien avec la bienveillance et la justice se réfère à l'équité. Ces quatre principes fondamentaux de la bioéthique seront ainsi parcourus et le dose-banding sera mis à l'épreuve de ces principes.

2.1 La non-malfaisance

Le principe de non-malfaisance repose sur l'impératif de ne pas infliger de mal à autrui (57). Il découle de la maxime *primum non nocere*, historiquement attachée au corpus hippocratique. Le serment d'Hippocrate (58) lui-même affirme que le médecin – plus largement le soignant – est garant de la protection du patient contre tout mal ou toute injustice.

Même si certains philosophes (59) regroupent bienfaisance et non-malfaisance sous un seul et même principe, on les considère le plus souvent comme distincts dans la mesure où *ne pas nuire à autrui* est différent d'*être obligé d'aider autrui*. Le principe de non-malfaisance implique de « s'abstenir intentionnellement d'agir en causant le mal »⁴, qu'il soit compris dans un sens physique ou psychique. Les règles de non-malfaisance constituent des interdictions d'action, qui doivent être suivies strictement et pour lesquelles une raison morale justifie une telle interdiction.

Au-delà du fait de ne pas agir en causant le mal, la non-malfaisance recèle également l'impératif de ne pas imposer de *risques* de causer du mal. Le soignant doit donc intégrer la non-malfaisance dans la prise de risques qu'une stratégie thérapeutique particulière pourrait impliquer. Il doit veiller à maintenir un niveau de sécurité suffisant pour le patient en fonction des circonstances. « Les soins dus impliquent de veiller à la sécurité de façon suffisante et appropriée, en fonction des circonstances, afin d'empêcher de causer du mal »⁵. Ainsi, en cas d'effet secondaire indésirable connu d'un traitement, le bénéfice tiré du traitement doit toujours rester supérieur à cet effet indésirable.

Le principe de non-malfaisance se décline ainsi plus subtilement encore au travers de la négligence qui pourrait survenir au détour de la prise en charge d'un patient. La négligence fait référence à l'absence de soins dus et se caractérise donc par un écart vis-à-vis des normes définissant un soin indiqué dans un contexte précis. La négligence peut alors prendre deux formes différentes : on distingue la négligence intentionnelle (les risques sont imposés en connaissance de cause) de la négligence non intentionnelle (les risques sont imposés sans que la mesure en soit prise).

Interroger le dose-banding à la lumière du concept de non-malfaisance semble pertinent dans la mesure où l'introduction de toute nouvelle pratique de soin nécessite d'être considérée par rapport à

⁴ Tom L. Beauchamps, James F. Childress, *Les principes de l'éthique biomédicale*, Éd. Les belles Lettres, 2008, p170

⁵ Idem, p174

son innocuité pour le patient. Dans l'hypothèse du dose-banding, la dose administrée s'écarte d'un maximum de plus ou moins cinq pourcent de la dose théorique calculée sur base de la surface corporelle du patient (24). La question se pose donc légitimement de savoir si cette différence amène un risque pour le patient, d'autant que les molécules anticancéreuses présentent un index thérapeutique étroit (cf. Chapitre 1, Section 1, §2.2 Effets secondaires et index thérapeutique des anti-cancéreux). Dans ce cas plus particulier, ce sont les pharmaciens et médecins qui ont le devoir de s'assurer de l'absence de conséquences négatives du recours au dose-banding pour leurs patients. Un premier élément direct de réponse provient de la littérature (13,19,25,60) qui confirme l'absence de différence significative, compte tenu de cette adaptation de dose, sur les effets secondaires et sur l'efficacité du traitement. Un deuxième élément de réponse, plus indirect, se retrouve dans la remise en question de l'utilisation historique d'un dosage strictement adapté à la surface corporelle du patient comme paradigme du calcul de dose des chimiothérapies (9,15,61). Sur le plan conceptuel, cette remise en question soutenue par plusieurs auteurs renforce la possibilité même d'alternatives pour l'établissement des doses. La pratique du dose-banding ne doit pas porter atteinte ni risquer de porter atteinte au patient, ce qui pourrait encore être renforcé par des études cliniques complémentaires.

2.2 Le respect de l'autonomie

Au niveau historique et étymologique, l'autonomie (du grec « auto », soi-même et « nomos », la règle) se réfère à l'autogouvernement des cités antiques. Ce concept s'est progressivement calqué sur les individus pour dessiner les contours de leur autodétermination en leur dévoluant une liberté de choix pour eux-mêmes, ancrée dans une liberté de pensée et de volonté (57). Ainsi, l'individu autonome agit librement, conformément à ses propres intentions et ses propres souhaits. L'autonomie présente une composante physique et psychique : un individu peut être entravé tant dans sa liberté de choix que d'action, que ce soit par une déficience mentale ou par une entrave physique comme une incarcération. Ainsi, il existe deux conditions nécessaires à l'autonomie : d'une part, la liberté – en tant qu'indépendance par rapport aux influences extérieures - et d'autre part, l'action possible – en tant que capacité à agir intentionnellement.

Au niveau médical, c'est plus particulièrement l'autonomie de choix qui est questionnée. Le médecin assume la double obligation morale de s'assurer de la prise de décision autonome de son patient et de respecter cette autonomie. Le respect de l'autonomie s'entend ainsi dans le cadre d'individus « qui agissent intentionnellement, avec compréhension et sans influences extérieures exerçant un contrôle sur leur action »⁶. Le niveau de compréhension et d'indépendance peut varier en fonction du contexte sans pour autant mettre en péril l'autonomie réelle. Si l'une de ces deux conditions est plus faible, on

⁶ Tom L. Beauchamps, James F. Childress, *Les principes de l'éthique biomédicale*, Éd. Les belles Lettres, 2008, p94

parle alors d'autonomie substantielle par rapport à une autonomie totale. Que le patient endosse personnellement ce droit ou le cède à un tiers demeure dans le cadre de la définition de l'autonomie qui a été donnée (le choix reste celui du patient). Par ailleurs, le respect de l'autonomie revêt une double dimension : le patient est assuré par le médecin du droit à choisir ainsi que du droit à accepter ou refuser d'être informé par rapport à un diagnostic, un traitement ou aux implications de celui-ci. Ainsi, l'autonomie du patient et le respect de cette autonomie par le soignant déploient une asymétrie de devoirs et de droits. Pour le patient, le choix de l'autonomie constitue un droit et non un devoir tandis que le respect de cette autonomie par le soignant apparaît comme une obligation professionnelle. Le soignant devra veiller à développer une communication adéquate avec le patient concernant la maladie, le diagnostic ou encore le traitement en respectant les différences socio-culturelles et les sensibilités.

Dans la pratique médicale, le respect de l'autonomie est également en lien avec les règles morales telles que l'obtention d'un consentement des patients. En général, le consentement se décline sous plusieurs modalités : consentement « exprès » lorsqu'il est clairement exprimé ; « tacite » lorsque le consentement est exprimé passivement ou encore « implicite », lorsqu'il est déduit par les actions. Toutefois, la médecine exige un consentement d'une autre nature dans la mesure où le consentement médical est *éclairé*. Ainsi, le consentement doit être obtenu après que le médecin a apporté une information claire et précise au patient qui a fait le choix de recevoir cette information. Le soignant doit par ailleurs s'assurer de la bonne compréhension du patient.

Dans la perspective du dose-banding, l'autonomie du patient et le respect de cette autonomie par le soignant impliquent que ce dernier informe son patient, le cas échéant, de la standardisation de traitement dont il bénéficie. Le recours au dose-banding ne peut pas s'opérer dans tous les schémas de traitement car certains patients doivent bénéficier d'une dose de médicaments qui se situe parfois en dehors des doses standardisables. Ainsi pour un même traitement, plusieurs patients pourraient bénéficier d'un régime différent en matière de calcul de dose à administrer.

2.3 La bienfaisance

La bienfaisance constitue un principe téléologique qui se réfère initialement à « toute action accomplie pour le bien d'autrui » (57). Les règles de bienfaisance représentent des exigences positives d'action, dont l'application n'est pas stricte et pour lesquelles il n'y a pas de raison de punir légalement les individus qui se soustrairaient à ces règles.

Certaines théories éthiques considèrent la bienfaisance comme le fondement de leur système de pensée (ex : l'utilitarisme) tandis que d'autres la placent au rang de principe parmi d'autres. Le concept de bienfaisance recouvre une gamme de réalités variées, reflétant des obligations positives envers

autrui. La morale commune reconnaît la bienfaisance comme toute action entreprise et accomplie pour le bien d'autrui sans exiger des sacrifices personnels ou une générosité extrême.

La bienfaisance ne naît pourtant pas de rien, elle trouve sa justification dans la « réciprocité des obligations de bienfaisance »⁷. En effet, au quotidien, l'être humain évolue dans un réseau de relations au travers desquelles il reçoit aide ou assistance. Il est ensuite lui-même amené à aider ou à avantager ceux envers lesquels il a pu contracter des obligations.

Au niveau des soins de santé, l'obligation de bienfaisance s'éloigne de sa dimension généraliste : elle ne constitue plus cette exigence de bienfaisance vis-à-vis de chacun et en dehors de tout rôle social. Elle fait place à une bienfaisance plus spécifique, reposant sur des obligations morales particulières, orientée vers des personnes particulières que sont les patients en raison de l'exercice d'un rôle social particulier, celui de soignant.

De la même manière que la bienfaisance au sens général, elle se justifie par la réciprocité des obligations de bienfaisance, non plus dans un rapport individuel réciproque du soignant au soigné mais dans une dimension plus sociétale. Chacun contracte des obligations de bienfaisance à l'échelle de la société et même vis-à-vis de la société – la formation des soignants n'échappe pas à cette règle – et doit en quelque sorte rendre à la société les bienfaits sociaux dont il a pu bénéficier. Le rôle de bienfaisance de la profession médicale s'entend davantage en termes de réciprocité d'obligation de bienfaisance que comme une action philanthropique individuelle.

La bienfaisance en santé constitue donc une obligation spécifique et souvent implicite, basée sur une réciprocité sociale des obligations de bienfaisance, qui guide les professionnels de santé. En outre, elle est également liée aux compétences techniques propres au soignant : elle est un savoir-être et un savoir-faire (62). Le médecin qui reçoit un patient en consultation lie avec lui un contrat tacite dans lequel il assume une obligation de traitement bénéfique vis-à-vis de ce patient, à la hauteur de ses compétences.

La bienfaisance représente une des clés de voûte sur laquelle se fonde toute action médicale ou paramédicale à l'échelle individuelle du patient mais sur laquelle se fondent également l'action et la réflexion des institutions de soin et de santé publique, orientées vers le bien des patients et vers celui de la société dans son ensemble. Pour autant, l'existence de cette obligation de bienfaisance n'en définit pas les limites et ne précise pas jusqu'où aller en fonction des différents contextes. Au niveau

⁷ Tom L. Beauchamps, James F. Childress, *Les principes de l'éthique biomédicale*, Éd. Les belles Lettres, 2008, p252

sociétal, la bienfaisance ne saurait donc exister indépendamment de la justice dans un système de soins de santé aux ressources limitées.

Si la justice intervient pour « conditionner » la bienfaisance, il existe également des conflits d'intérêt entre la bienfaisance et l'autonomie. L'idée que la bienfaisance constituerait une obligation première en médecine n'est plus d'actualité. Elle représente un principe moral qui coexiste avec d'autres principes. Comme cela a été décrit précédemment, l'autonomie du patient existe, est revendiquée et doit être assumée pour écarter tout risque de comportement paternaliste du médecin. Ainsi, en médecine clinique, aucun principe ne devrait avoir une prééminence sur les autres, « la bienfaisance représente le but premier et la raison d'être de la médecine et des soins médicaux alors que le respect de l'autonomie (avec la non-malfaisance et la justice) fixe les limites morales aux actions du professionnel à la poursuite de son but»⁸.

L'application du dose-banding aux produits de chimiothérapie n'altère pas l'intention de soin, de promotion de la santé et du bien-être des patients. La visée téléologique du traitement demeure de soigner et de guérir le patient qui en bénéficiera, que la molécule anticancéreuse soit administrée à partir d'un dose-banding ou non. La bienfaisance spécifique du médecin vis-à-vis de son patient est donc assurée.

Sur le plan individuel, la question peut cependant surgir de savoir si cette administration de doses fixes, standardisées, serait délétère au patient par rapport à des doses non-standardisées, ce qui revient à confronter le dose-banding au concept de non-malfaisance, comme nous l'avons effectué précédemment. Une autre question qui pourrait être posée au niveau individuel serait de savoir si cette option thérapeutique correspond bien au meilleur traitement, autrement dit, si une alternative permettrait d'augmenter la bienfaisance du soignant à l'égard du soigné. A ce niveau, il faut garder à l'esprit que le choix thérapeutique constitue une forme de consensus qui intègre une série de paramètres tels que les spécificités du patient, les spécificités de la pathologie, les préférences du patient lui-même ainsi que l'expertise médicale afin aboutir à la meilleure option thérapeutique possible pour un patient donné. Le champ des possibles est parfois conditionné par le niveau sociétal et par des nécessités de justice distributive que nous aborderons plus loin.

2.4 La justice

La question du principe de justice dans les soins de santé se pose de manière de plus en plus aigüe à mesure que croissent les inégalités d'accès aux soins. Cependant la justice dans les soins de santé convoque plusieurs préoccupations dont les objectifs sont parfois difficilement conciliables : l'égal

⁸ Tom L. Beauchamps, James F. Childress, *Les principes de l'éthique biomédicale*, Éd. Les belles Lettres, 2008, p257

accès aux soins de santé, la liberté de choix quant au prestataire de soin, quant à la couverture médicale, l'économie de libre marché des soins de santé, l'efficacité sociale en sont quelques exemples.

Définir la justice est une tâche complexe. Une intuition communément admise est que l'inégalité serait injuste. Pour autant, « l'égalité stricte ne serait ni juste, ni sensée »⁹. De manière générale, la justice constituerait donc plutôt une sorte d'égalité proportionnelle, elle peut être définie « comme étant ce qui est équitable et juste dans le traitement d'une personne, à la lumière de ce qu'elle mérite et de ce qui lui est dû »¹⁰. A contrario, une injustice se traduit par un acte injustifié ou une omission qui peut porter atteinte à une personne ou la priver d'un bénéfice qui lui était dû. Toutes les théories de la justice partagent un socle théorique commun selon lequel toutes personnes ayant des droits égaux doivent être traitées de manière égale (principe formel de justice) mais ce socle commun ne dit rien de la manière dont s'institue l'égalité entre les individus ou entre les groupes d'individus. Pour aller plus avant dans l'analyse des principes de justice, il faut également s'interroger sur « les caractéristiques pertinentes d'un traitement égal » et qui correspondent aux principes matériels ou encore aux critères de distribution de la justice. Ainsi, les besoins fondamentaux, les efforts, le mérite, le marché constituent autant de principes matériels qui peuvent être considérés.

En matière de soins de santé, c'est plus particulièrement la justice distributive qui fait l'objet d'une réflexion éthique. On parle de justice distributive lorsque l'on traite d'une justice qui porte sur la répartition des ressources dans une situation de pénurie, de restriction ou de concurrence. Dans un monde aux ressources limitées, les soins de santé entrent effectivement dans cette sphère. Par ailleurs, la justice en matière d'accès aux soins peut également être pensée en fonction des théories de la justice proposées par différents courants philosophiques (libertarisme, utilitarisme, communautarisme ou égalitarisme).

Si l'on confronte la pratique du dose-banding au principe de justice, plusieurs interrogations surgissent. La première catégorie de questionnements s'attache aux conditions d'accès au dose-banding. En effet, l'administration d'anticancéreux à des doses fixes constitue une pratique dont peuvent bénéficier certains patients mais à laquelle tous ne seront pas éligibles. Si les conditions minimales nécessaires pour implémenter un dose-banding pour une molécule anticancéreuse citées précédemment sont rencontrées, il restera encore à s'assurer que la dose à administrer au patient rentre bien dans la fraction des doses standardisables. Ceci amène à la deuxième catégorie de questionnements : le dose-

⁹ Suzanne Rameix, *Théories de la justice et systèmes de santé, dans Médecine, Santé et sciences humaines - Collège des Humanités Médicale*, Éd. Les belles Lettres, 2016, p 472

¹⁰ Tom L. Beauchamps, James F. Childress, *Les principes de l'éthique biomédicale*, Éd. Les belles Lettres, 2008, p322

banding existe dans un paysage de différentes pratiques qui ne sont pas équivalentes en termes d'efficacité thérapeutique, de tolérance, de coûts directs et indirects etc., et donc finalement en termes de justice distributive.

2.5 Synthèse

Le fait de confronter le dose-banding aux concepts bioéthiques fondamentaux nous permet de tirer plusieurs conclusions. Premièrement, le dose-banding constitue une pratique de soins, une modalité de définition de doses d'anticancéreux. Sa visée téléologique est le bien-être du patient, la promotion de sa santé ou du recouvrement de sa santé. En ce sens, le dose-banding rencontre le principe de bienfaisance spécifique que le soignant doit à son patient. Deuxièmement, ce souci de bienfaisance ne doit pas occulter le respect du principe de non-malfaisance du médecin ou du pharmacien qui recourt au dose-banding. Ceux-ci ont donc le devoir de s'assurer que cette pratique ne porte pas atteinte à l'intégrité du patient ou ne constitue pas un préjudice potentiel. Plusieurs études tendent à prouver que la pratique du dose-banding dans des conditions strictes n'affecte pas la qualité du traitement ni ne cause des effets secondaires surajoutés comparativement aux calculs de dose individuelle basés sur une donnée anthropométrique (13). La partie technique de ce travail contribue à soutenir la stabilité-physico-chimique à long terme des molécules reconditionnées considérées (63,64). Néanmoins, des études cliniques supplémentaires permettraient de renforcer l'innocuité du procédé en tant que tel. Troisièmement, il existe dans le chef du médecin une responsabilité de respecter l'autonomie de son patient et, si le patient le souhaite, d'aborder en toute transparence les modalités de traitement qui ont été retenues pour lui et qui peuvent différer pour d'autres patients. Quatrièmement, le principe de justice s'invite dans le débat à plusieurs niveaux : au niveau des conditions d'accès aux dose-banding, qui n'est pas accessible à tous les patients, et au niveau de la place du dose banding au sein des différentes pratiques thérapeutiques. En conclusion, le principe de non-malfaisance doit être respecté lors du recours au dose-banding. Il vient soutenir la bienfaisance et la volonté du médecin de promouvoir la santé de son patient. Cette bienfaisance spécifique est cependant limitée par l'autonomie du patient qui, une fois informé, sera seul à décider d'avancer dans cette approche thérapeutique et par la justice distributive qui pose les limites d'utilisation des différentes stratégies thérapeutiques au sein desquelles le dose-banding doit se positionner.

Section 2: Le dose-banding des anticancéreux à l'épreuve du réel

1. Le dose-banding des chimiothérapies dans le paysage des diverses pratiques

La prescription des chimiothérapies représente une particularité de prescription. Elle est principalement effectuée à l'hôpital et la délivrance des anticancéreux est sous le contrôle des pharmacies hospitalières. Elle engage la responsabilité tant du médecin qui rédige la prescription que

du pharmacien qui conditionne et délivre la molécule. Les modalités de prescription et d'administration de chimiothérapies sont susceptibles d'évoluer au gré du contexte, des habitudes et des innovations.

1.1 La prescription individualisée sur base d'une donnée anthropométrique (Body Surface Area)

Les chimiothérapies sont considérées comme des médications à haut risque car leur marge thérapeutique est étroite. En d'autres termes, l'écart peut être minime entre un dosage qui offre le maximum de bénéfice thérapeutique au patient et un dosage qui le grève d'effets secondaires sévères (4). A ce risque, s'ajoute l'impact de la variabilité individuelle qui prend son essence dans la diversité humaine (âge, sexe, poids, taille, ses caractéristiques génotypiques et phénotypiques) (5). Le plus souvent et malgré les critiques qui peuvent être adressées à cette pratique (9), le dosage d'une chimiothérapie est basé sur un calcul qui intègre la surface corporelle du patient comme donnée anthropométrique (14,25). L'utilisation du BSA exige une production individualisée pour chaque patient de la part des pharmacies hospitalières avec la contrainte supplémentaire que la production ne peut être déclenchée qu'à la réception de la confirmation d'un état clinique du patient compatible avec la délivrance. La conjugaison d'une production individualisée conditionnée à l'état clinique du patient complexifie la possibilité d'une anticipation des préparations.

Ce calcul des doses de chimiothérapies à partir du BSA constitue la base théorique à partir de laquelle se calculent les doses fixes du dose-banding. Il procède d'une rationalisation de la production individuelle qui s'entend de deux manières. D'une part, il s'agit d'une rationalisation au sens populaire d'un « appel à la raison ». En effet, en dehors des chimiothérapies, la plupart des médicaments sont utilisés à doses fixes, particulièrement chez le patient adulte. Certes, les doses peuvent être adaptées en fonction du poids par exemple mais elles sont toujours arrondies vers le haut ou vers le bas pour rejoindre un dosage fixe existant sur le marché, comparable aux bandes du dose-banding. En ce sens, qu'est-ce qui justifie de ne pas procéder de la même manière pour les chimiothérapies ? C'est l'index thérapeutique étroit des anticancéreux qui pousse à conserver les pratiques existantes afin de ne pas risquer d'exposer le patient à des effets indésirables en cas de surdosage ou à un manque d'efficacité thérapeutique en cas de sous-dosage (2). D'autre part, la rationalisation s'entend aussi dans le sens d'une réduction, d'une standardisation ou encore d'une homogénéisation. Les préparations individuelles sont plus exigeantes car elles sont difficilement automatisables. Le fait de produire des doses standards permet de penser l'automatisation des processus de production que ce soit via une production manuelle en série ou via une production robotisée. Celle-ci présente des avantages

potentiels en termes de sécurisation de la production, en termes de coûts de production et également en termes de réduction des délais d'attente des patients.

Ce calcul de doses basé sur la surface corporelle du patient et sa standardisation au travers du dose-banding ne constituent pas les uniques voies de calcul de dose de traitements anticancéreux. En effet, à côté de cet effort de rationalisation se développe ce que l'on appelle communément la médecine « personnalisée » et qui constitue une stratégie thérapeutique applicable également aux pathologies oncologiques.

1.2 La médecine personnalisée

Ce que la terminologie place à l'autre bout du spectre de la standardisation, c'est la médecine « personnalisée », également appelée « médecine de précision ». Elle constitue une évolution récente rendue possible par la pharmacogénétique. Cette branche de la pharmacologie a connu un essor considérable dans les années 1990-2000 avec le séquençage complet du génome et l'identification de mutations génétiques spécifiques de certaines maladies (65). A partir des années 2010, les médicaments ciblant une altération génétique n'ont cessé de se développer. Ainsi, les « new molecular entities » (NME) biotechnologiques qui ont émergé au fil du temps diffèrent de l'offre présente traditionnellement sur le marché à plusieurs égards (66). Si le processus de recherche et diagnostic est à la base du développement de ces molécules de la même manière que pour les autres principes et génériques, elles s'en écartent pour les aspects de dispensation et de coût. D'une part, la dispensation n'est pas généralisable mais ciblée aux patients pour lesquels la réceptivité aux effets de la molécule a été confirmée par des biomarqueurs au moyen de « tests compagnons ». Cette activité concerne notamment les affections oncologiques dans lesquelles des mutations génétiques sont à l'origine de l'expression de certains récepteurs ou biomarqueurs. D'autre part, les coûts n'ont aucune commune mesure avec les traitements « non-ciblés » classiques (25 à 200% d'augmentation). Cette approche a donc pour objectif de définir des groupes étroits de patients par l'identification de biomarqueurs afin de sélectionner les molécules les plus efficaces et/ou les dosages les plus appropriés. Une caractérisation biologique et génétique de la personne, de son environnement et de son mode de vie sont donc nécessaires. A côté de ce couple biomarqueurs/ test compagnon, la médecine personnalisée voit se développer sous la même appellation des tests moléculaires qui permettent de mesurer l'expression phénotypique ou génotypique de certaines enzymes qui interviennent dans la métabolisation de produits de chimiothérapie courants (67), permettant d'adapter la dose de la molécule en fonction de la métabolisation propre au patient. L'appellation de « médecine personnalisée » se réfère donc plus précisément à une thérapeutique personnalisée sur base d'arguments génétiques.

2. Quelle place pour le dose-banding ?

Plusieurs manières de doser les chimiothérapies coexistent donc actuellement et l'on serait tenté de formuler une question simple et pourtant piègeuse : pour quelle stratégie thérapeutique faut-il opter ? Ou encore, en lien direct avec notre propos : le dose-banding constitue-t-il la stratégie préférable ?

Un examen plus approfondi des théories de la justice et de leur application aux soins de santé pourrait constituer un outil précieux pour arbitrer les différentes pratiques et déterminer la place du dose-banding dans cette pluralité. En effet, comme cela a été évoqué précédemment, la justice distributive offre des clés de répartition dans un contexte de pénurie ou de concurrence, ce qui correspond aux pratiques qui s'entrechoquent dans un monde aux ressources de santé limitées.

Plusieurs théories de la justice ont été développées par des courants de pensée différents. Chaque courant développe sa propre conception de la justice en privilégiant une ou plusieurs valeurs comme ligne(s) directrice(s). Ce sont ces valeurs qui justifient ensuite la manière dont les avantages sociaux, les biens et les services doivent être répartis. Par extension, une règle de répartition des soins peut être recherchée au travers de ces théories.

En premier lieu, la conception libertarienne de la justice proclame la protection des droits inviolables des individus dans une société où la liberté constitue la valeur suprême. Le libéralisme considère l'homme libre comme un homme propriétaire de lui-même et de ses biens à la condition qu'ils se les soient appropriés de manière légitime. La justice consiste alors à respecter les droits fondamentaux de chacun. L'état social est détricoté pour retenir une forme d'état minimal. Partant d'un égal respect de tout individu et de ses droits absolus, le libéralisme ne laisse pas de place au bien commun ou à l'intérêt général. La redistribution de bien est donc exclue et l'idée d'une théorie de la justice distributive, n'a aucun fondement. L'unique distribution juste dans la collectivité serait « une distribution résultant des échanges librement consentis entre individus »¹¹. Elle pourrait aussi prendre du sens relativement au principe de rectification de l'injustice commise eut égard aux principes d'appropriation originelle¹² ou de juste transfert¹³. En outre, dans la conception libertarienne, les

¹¹ Pierre Boitte, *Ethique, justice et santé. Allocation des ressources en soin dans une population vieillissante*, Éd. Artel-Fidel, 1995, pp120-121

¹² « Le principe d'appropriation originelle spécifie que toutes les ressources non appropriées (les ressources naturelles notamment) peuvent être saisies par un individu pourvu que ce dernier paie à tous les individus lésés (disons, les individus dont la conception de la vie et de leurs intérêts lucidement élaborés comprend la propriété d'une part au moins de la ressource en question) une compensation telle que personne ne se trouve avec un niveau de réalisation existentielle moindre qu'en l'absence de toute appropriation privée. » C. Arnsperger, *Entre impartialité, horizons de sens et précarité existentielle*, Trois essais sur l'éthique économique et sociale, Éditions Quæ, 2001, pp15-16

¹³ « Le principe de juste transfert spécifie que tout titre de propriété acquis de manière juste peut être transféré d'un individu à un autre, et que ce transfert sera lui-même juste si les deux parties voient un intérêt à cette

inégalités de besoin ou de ressource sont le fruit d'une loterie et n'ont aucune portée éthique. Nul ne peut s'ingérer dans la santé d'autrui et chacun finance ses besoins de santé comme il le souhaite sur base de ses fonds propres. Ceux qui n'ont pas les moyens de financer leur santé doivent alors se retourner vers la charité privée. La conception de la justice telle qu'elle est définie par les libertariens ne propose pas de solution à notre questionnement. En effet, dans la perspective libertarienne, le fait de souffrir d'un cancer ne pourrait être attribué qu'à la malchance. De ce fait, chaque individu qui en aurait les moyens pourrait recourir au traitement de son choix et les êtres démunis n'auraient droit à rien.

Une deuxième conception est issue de l'utilitarisme qui institue le bien-être individuel comme curseur de la pensée éthique. Le principe de l'utilitarisme est de maximiser l'« utilité », valeur cardinale qui représente ce bien-être et qui justifie les actions humaines. L'objectif final de toute politique déployée est alors de produire le plus grand bien-être agrégé (68) pour les membres de la société, soit la plus grande utilité. La manière de s'en approcher est de tenter d'assurer la satisfaction maximale des préférences individuelles qui déterminent ce qui est collectivement souhaitable ou préférable (69). Dans un monde aux ressources limitées, ce sont donc les préférences les plus répandues ou les plus intenses qui l'emportent sur les autres au niveau collectif. Un système de soins de santé en conformité avec une théorie de la justice utilitariste favoriserait ainsi des programmes de santé préventifs, couplés à une garantie minimale d'accès à des soins de santé de base. Pour tous les soins dépassant les soins de base, le financement privé de la santé serait plus efficace dans sa réponse aux besoins, maximisant l'utilité, sans égard au risque d'inégalité encouru. Il ne faudrait pas dépasser le comblement des besoins de santé de base afin de ne pas défavoriser des besoins de base autre que la santé dans la société (en fonction des préférences individuelles). Même dans ce contexte, ces besoins de base ne pourraient pas être satisfaits sans limite et il faudrait renoncer à certains soins pour certains individus dont l'utilité ne serait pas suffisamment impactante. La conception utilitariste de la justice appliquée aux soins de santé répond difficilement au principe de justice distributive car elle ne se préoccupe pas de la répartition des utilités au sein de la société, seule importe la maximisation de l'utilité collective. Les questions d'équité ne sont donc pas abordées. Dans ce contexte, les droits fondamentaux des plus démunis pourraient être bafoués de manière justifiée afin de maximiser l'utilité des plus nantis. Dans l'utilitarisme, l'égalité repose effectivement sur une égalité d'intérêts et non sur une égalité d'individus. Appliquer la conception utilitariste de la justice à notre questionnement aboutirait à une réponse en demi-teinte : l'option thérapeutique la plus standardisée (le dose-banding) serait sans doute mobilisée et financée par l'état pour traiter les patients disposant du meilleur pronostic. Les

transaction. » C. Arnsperger, *Entre impartialité, horizons de sens et précarité existentielle*, Trois essais sur l'éthique économique et sociale, Éditions Quæ, 2001, pp15-16

patients aux moins bons pronostics ne seraient probablement pas traités afin de ne pas gaspiller des fonds publics pour des utilités limitées. Seuls les plus nantis qui auraient la possibilité de financer des tests pharmacogénétiques et, dans l'hypothèse d'un résultat concluant, les traitements associés, pourraient y accéder. La question de l'égalité d'accès au soin ne ferait pas débat dans cette conception.

Une troisième et dernière conception de la justice est décrite au travers de l'égalitarisme de John Rawls et offre une réelle opportunité de penser une justice distributive en santé. Le libéralisme égalitaire ou égalitarisme conçoit la justice comme une équité¹⁴. La théorie rawlsienne ambitionne d'établir les principes de justice d'une société juste à partir de la synthèse de deux points de vue. D'une part, celui d'individus placés « sous un voile d'ignorance » (68) , c'est -à-dire ignorant leurs propres conditions existentielles, et qui doivent, ensemble, identifier les principes fondamentaux de justice. D'autre part, il faut vérifier si ces principes, établis sous le voile d'ignorance, sont conformes aux convictions les plus profondes sur la justice. Si les deux ne s'accordent pas, il faut néanmoins négocier pour parvenir à un « équilibre réfléchi » qui soit un compromis progressif entre les principes et le sens personnel de la justice.

Les principes de justice de Rawls sont au nombre de deux. D'une part, le principe d'égalité stipule que « toute personne a un droit égal à l'ensemble le plus étendu de libertés fondamentales égales qui soit compatible avec un ensemble semblable de libertés pour tous » (70), D'autre part, le principe de différence énonce que « les inégalités sociales et économiques doivent satisfaire deux conditions : elles doivent être (1) au plus grand bénéfice des membres les moins avantagés de la société (principe de différence) et (2) attachées à des fonctions et positions ouvertes à tous dans des conditions d'égalité équitable des chances (principe d'égalité équitable des chances) ». Il est important de noter que Rawls établit une priorisation des principes : le principe d'égalité l'emporte sur principe d'égalité équitable des chances, lui-même prioritaire par rapport au principe de différence.

La répartition des « biens sociaux premiers » doit tenir compte de cette hiérarchisation. Les moyens doivent être équitablement distribués afin que chacun puisse déployer sa propre vision du bonheur dans des conditions optimales. Pour Rawls cependant, les soins de santé ne sont pas des biens sociaux premiers et il ne traite pas de ce point dans sa Théorie de la justice, tout en ne fermant pas la porte à ce que son principe puisse être décliné au travers de différentes thématiques. Pierre Boitte franchit ce pas dans son ouvrage intitulé *Éthique, justice et santé. Allocation des ressources en soin dans une*

¹⁴ « Des institutions sont justes quand on ne fait aucune distinction arbitraire entre les personnes dans la fixation des droits et des devoirs de base, et quand les règles déterminent un équilibre adéquat entre les revendications concurrentes à l'égard des avantages de la vie sociale », John Rawls, *A theory of Justice*, Harvard University Press, Cambridge, 1972, p 31

*population vieillissante*¹⁵ où il tente de justifier un juste système de distribution des soins selon les principes de justice rawlsiens à partir d'une extension du principe d'égalité équitable des chances. Sa démarche est la suivante : afin d'être des citoyens capables de développer un sens de la justice ou une conception commune du bien, les membres d'une même société doivent disposer de chances égales. De même, la possibilité d'accéder aux fonctions et aux positions sociales doit être équivalente pour chacun. Etant donné l'importance de l'état de santé dans la capacité d'un individu à « formuler et poursuivre des plans de vie typiques d'une personne normale au sein de la société »¹⁶ ceux-ci doivent être distribués de manière égale en fonction des besoins primaires de chacun qui sont définis comme étant la santé physique et l'autonomie. Ces besoins sont considérés et rencontrés en fonction de l'atteinte qu'ils portent aux chances individuelle, l'idée étant de rencontrer les besoins pour ne pas compromettre les chances d'accès aux fonctions ou positions et d'assurer à chacun la possibilité de rentrer dans un fonctionnement normal. La théorie de la justice comme équité permet de disposer des « ressources normatives nécessaires pour justifier une juste distribution de soins de santé dans nos sociétés »¹⁷.

Appliquée à notre problématique, cette conception de la justice comme équité dans les soins de santé offre la possibilité à chacun d'accéder au traitement le plus adéquat pour recouvrer un état de santé compatible avec l'action humaine, eût égard à ses besoins primaires. Aussi, le concept implique-t-il que les moyens soient déployés à la mesure de la rencontre des besoins de tous. La rencontre des besoins primaires du plus grand nombre et à chances égales pourrait aboutir en pratique à une rationalisation des moyens dans laquelle la standardisation des doses aurait une place de pivot. En effet, la visée idéale d'un traitement adapté en fonction de la génomique du patient n'est pas disponible pour toutes les molécules ni accessible partout pour tous les patients. Aussi, lorsque ce type de traitement n'est pas accessible ou disponible, la standardisation des doses, par opposition aux doses individualisées sur base d'une donnée anthropométrique qui fait débat, permettrait conceptuellement de libérer des ressources qui pourraient être investies par ailleurs (recherche et développement par exemple) sans porter atteinte aux chances de traitement des patients. La conception de la justice comme équité dans les soins de santé permet ainsi d'articuler les pratiques.

3. Conclusion et perspective

Considéré pour lui-même, le dose-banding des anticancéreux constitue une pratique qui trouve sens et écho dans les quatre grands principes bioéthiques, que ce soit dans la perspective du patient ou

¹⁵ Pierre Boitte, *Éthique, justice et santé. Allocation des ressources en soin dans une population vieillissante*, Éd. Artel-Fidel, 1995, p 152

¹⁶ Idem, p 156

¹⁷ Idem

dans celle du soignant. Cependant, le dose-banding existe parmi de multiples autres manières de doser les chimiothérapies. Les modalités de dosage les plus fréquentes ont été abordées ci-dessus et couvrent un spectre allant de la standardisation des doses de chimiothérapie à la médecine « personnalisée » avec ses doses adaptées au profil phénotypique ou génotypique du patient, en passant par la dose individualisée sur base d'une donnée anthropométrique isolée (BSA). Les contours d'une « juste » dose pour le patient, les institutions de soins et la société pourraient être esquissés sur ces bases.

DEUXIÈME PARTIE : VOLET PRATIQUE

Chapitre 1 : Études de stabilité à long terme de molécules anticancéreuses à des doses standardisées

L'anticipation de la préparation de produits pharmaceutiques, en particulier sous forme de doses pré-calculées (dose-banding), dans des unités centralisées de préparation requiert le déploiement d'études de stabilité afin de sécuriser les processus de conservation. Ces études de stabilité prennent toute leur importance pour les molécules anticancéreuses représentant des candidats potentiels pour ce type de préparation.

Les différentes molécules anticancéreuses préparées doivent en effet faire l'objet d'études de stabilité physico-chimique et de contrôle de stérilité au long cours afin de valider leur compatibilité avec leurs contenants ainsi que leurs conditions de conservation sur des périodes de stockage définies.

Les trois premiers articles publiés repris dans cette rubrique avaient pour objectif d'évaluer la stabilité physico-chimique à long terme de deux molécules anticancéreuses dans des conditionnements différents. Les molécules avaient été sélectionnées sur base d'une étude préliminaire menée en 2015 (Soumoy et al.). La première molécule étudiée est le 5-fluorouracile pour lequel un article traite de la stabilité dans des poches de polyoléfine tandis que le second en évalue la stabilité dans des diffuseurs portables composés d'un élastomère de silicone (MyFuser®). La deuxième molécule étudiée est la gemcitabine, dont la stabilité à long terme a été évaluée dans des poches de polyoléfine. L'étude de stabilité de ces deux molécules a suivi le même développement avec, en premier lieu, la mise au point d'une méthode de dosage chromatographique couplée à un détecteur UV suivie de sa validation et, en second lieu, la réalisation de l'étude de stabilité en tant que telle. La validation de la méthode de dosage chromatographique prend appui sur une série de paramètres tels que la linéarité, la reproductibilité intra et inter-essai, la définition des limites de détection et de quantification ainsi qu'une évaluation de la capacité d'indication de stabilité de la méthode par la mise en œuvre d'une dégradation forcée. L'étude de stabilité évalue, sur une période déterminée, des paramètres de stabilité physique (densité optique, examen à l'œil nu et au microscope) et de stabilité chimique (pH et mesure des concentrations en chromatographie liquide haute performance) afin de détecter une modification de la solution.

Enfin, au cours de ces travaux, un risque de biais lié au type de prélèvement dans les poches d'injectables a fortuitement été mis en évidence et a conduit à une évaluation d'un dispositif de transfert en système clos.

Long-term physicochemical stability of 5-fluorouracile at selected standardised rounded doses in polyolefin bags

Article publié dans *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2023;29(8):1878-1883.



Original Article

Long-term physicochemical stability of 5-fluorouracil at selected standardised rounded doses in polyolefin bags

Mélanie Closset^{1,4} , Sabrina Onorati¹, Marie-Lise Colsoul^{1,4}, Nicolas Goderniaux^{1,4}, Benoît Bihin^{3,4}, Jacques Jamart⁴, Laura Soumoy^{2,4}, Jean-Daniel Hecq^{2,4}, Pascal Odou⁵ and Laurence Galanti^{1,4}

JOURNAL OF ONCOLOGY PHARMACY PRACTICE

J Oncol Pharm Practice
1–7
© The Author(s) 2023
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/10781552231152618
journals.sagepub.com/home/opp



Closset M^{1,4}, Onorati S¹, Colsoul ML^{1,4}, Goderniaux N^{1,4}, Bihin B^{3,4}, Jamart J⁴, Soumoy L^{2,4}, Hecq JD^{2,4}, Odou P⁵, Galanti L^{1,4}

¹Medical Laboratory, CHU UCL Namur, 1 avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium

²Department of Pharmacy, CHU UCL Namur, 1 avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium

³Scientific Support Unit, CHU UCL Namur, 1 avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium

⁴Drug Stability Research Group, CHU UCL Namur, 1 avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium

⁵Université de Lille, CHU Lille, ULR7365 - GRITA - Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000 Lille, France.

Abstract

Background: Chemotherapy doses are usually prescribed on the basis of body surface area but dose-banding is emerging as an efficient alternative. Dose-banding presents the possibility of in-advance preparation in a Centralised Intra-Venous Admixture Service (CIVAS).

Aim of the study: To evaluate the long term stability of 5-Fluorouracile (5-FU) at standardised rounded doses (700 mg and 800 mg) in polyolefin bags.

Material and method: Ten polyolefin bags were prepared under aseptic conditions and stored at $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ for 24 days. Five of them were composed of 14 ml 5-FU (700 mg) in 100 ml 0.9% sodium chloride solution and the five other of 16 ml 5 FU (800 mg) in 100 ml 0.9% sodium chloride solution. At defined times, physical stability parameters were assessed: optical densities and pH measurements, visual and microscopical inspections. Solutions concentrations were measured using high performance liquid chromatography coupled with a photodiode array detector.

Results: No change was observed on pH and optical density measurements during the study period. Visual and microscopical inspections remained free of colour change, precipitate, microaggregate or crystal. The concentrations of 5-FU in 800 mg bags remained stable for 24 days while the concentration in 700 mg bags showed a stability of at least 17 days.

Conclusion: Five-fluorouracile at standardised rounded doses of 700 and 800 mg in polyolefin bags is physicochemically stable for at least 17 days at $23\pm 2^{\circ}\text{C}$. These results support the possibility of in advance centralised preparation.

Introduction

Five-Fluorouracil (5-FU) is a chemotherapeutic agent commonly used by oncologists. It is the standard therapy of advanced colorectal cancer but it is also used in case of head or breast cancer. This drug is a pyrimidine antagonist that inhibits the DNA synthesizing (1). The tumor cells usually consume more uracil than pyrimidine, compared to healthy cells and the use of 5-FU by tumor cells stops their DNA synthesizing process.

The ideal dose of chemotherapeutic agent for a specific patient is “the highest dose associated with an acceptable toxicity”(2) . Body Surface Area (BSA) is the most historically used parameter to determine individual antineoplastic drug dose. But there is poor evidence of correlation between the BSA, the dose delivered into the tumor, the clinical activity and the apparition of side effects (3) .

The dose banding happens to be another approach to prescribe anticancer treatment. As Plumridge defined it, dose-banding has to be understood as a “system whereby, through agreement between prescribers and pharmacists, doses of intravenous cytotoxic drugs, calculated on an individualized basis that are within defined ranges or bands are rounded up or down to pre-determined standard doses. The maximum variation of the adjustment between the standard dose and the doses constituting each band is 5 % or less. A range of pre-filled syringes of infusions, manufactured by pharmacy staff or purchased from commercial sources, can then be used to administer the standard dose.”(4). Dose-banding presents the possibility of in advance-preparation for chemotherapeutic molecules and enables to reduce waiting time of patients in day care units as well as drug wastage (5).

The implementation of dose banding for that molecule drives us to confirm its long-term stability at selected standardised rounded doses in polyolefin bags in order to support a centralised production. The choice of determined bands for 5-FU relies on a previous implementation study (6). In this study, anticancer drugs were selected based on three criteria: the existence of a percentage of standardizable doses greater than or equal to 60%; a maximum of 5 SRD for a molecule and a minimum of one dispensation per week. A major part (61 %) of the prepared doses of 5-FU were covered by bands from 700 mg to 800 mg.

The literature provides a lot of references about the stability of 5-FU (7–9). The parameters influencing the stability of the molecule are various (container, solvent, concentration, brand, storage temperature, exposure to light and study period). The specific conditions of bands of 700 and 800 mg stored in polyolefin bags at $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, classically used in clinics, have never been studied. In the literature, there are references about the stability of the drug at concentrations varying from 0.1 to 50 mg/ml (9–13) and fluorouracil has been tested in various containers including glass (14,15), polyethylene (14), polypolyvinyl chloride (PVC) bags (13), PVC or ethylene vinyl (EVA) reservoirs (12), medical-grade silicon pump (11,16) but the are poor references about polyolefin. Finally, the storage temperatures studied cover a range from -20°C to 37°C (13,17,18). Studies shows that 5-FU can precipitate at 4°C (19) and that an evaporation may occur at 33°C in reservoirs (12).

Considering the lack of data about the stability of 5-FU in polyolefin bags and the risk of crystallisation at 4°C , the stability of the two selected bands in polyolefin bags at $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ will be assessed in this study.

Objective of the study

The objective of the study is to assess the stability of 5-FU at standardised rounded doses in polyolefin bags conserved at $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ in order to centralise production.

Materials and methods

Chemical stability by chromatographic method

Solutions preparation

Ten polyolefin bags were prepared under aseptic conditions and stored at $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ for 24 days. Five bags of 700 mg were composed of 14 ml 5-FU (50 mg/ml, Teva Pharma, lot 3490715) in 100 ml 0.9% sodium chloride solution (Macopharma, lot 15L03A) for a final concentration of 6,1 mg/ml; the five other bags of 800 mg were composed of 16 ml 5-FU (50 mg/ml, Teva Pharma, lot 3490715) in 100 ml 0.9% sodium chloride solution (Macopharma, lot 15L03A) for a final concentration of 6,9 mg/ml.

All bags were kept at $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ for 24 days. Two aliquots from each solution were withdrawn at each time point (days 0, 2, 4, 7, 9, 11, 15, 17, 22, 24). The first went through physical stability testing while the second was frozen. All samples were defrost at the time of chromatographic analyses to reduce the technical variability of the chromatographic measures, confirmed by previous study (13) .

Standard solutions

Five levels of standard solutions were prepared in triplicate using the commercial solution of 5-FU 50 mg/ml diluted in distilled water (12 mg/ml, 8 mg/ml, 6 mg/ml, 4 mg/ml and 2 mg/ml) to determine the calibration curve considering the final concentration of the studied solutions.

Quality control solutions

Three quality control solutions were prepared using the commercial solution of 5-FU 50 mg/ml diluted in distilled water (10 mg/ml, 7 mg/ml and 4 mg/ml).

Chromatographic conditions

A High-performance liquid chromatography (Alliance, model 2695, Waters Association, Milford Massachusetts) using a reversed-phase column C18 (Hyperclone™ 3 μm ODS 100 x 4.6 mm, Phenomenex, H16-097915) and its associated pre-column (C18, 4 x 3 mm, Phenomenex, PRD 060439) maintained at 35°C were employed. The isocratic mobile phase was consisting of 5 % methanol and 95 % phosphate buffer 0.01M (pH 7.5) at a flow rate of 1.0 ml/min. The separation module was coupled to a photodiode array (model 996, Waters Association, Milford Massachusetts) with a wavelength set at 300 nm. The processing module was Empower 3 Software (Waters Association).

All standards, controls and samples were injected in the HPLC system after a hundred-fold dilution.

Validation of the HPLC method

The chromatographic method was validated following the ICH Q2(R1) guidelines (20).

The three quality control solutions were used to calculate within (n=10) and between (n=9) day reproductibility.

The linearity was evaluated by two-fold serial dilutions (n=10) in purified water from a 5-FU solution of 50 mg/ml.

Limits of detection (LOD) and quantification (LOQ) were determined using 10 blanks (mobile phase) measurements. LOD and LOQ were calculated as follows:

LOD = mean + 3 x standard deviation

LOQ = mean + 10 x standard deviation

A degradation study was performed to assess the stability-indicating capability of the method. Vials of 5-FU (50 mg/ml) were prepared in neutral, acidic (HCl 0.2M), alkaline (NaOH 0.2M) and oxidative (H₂O₂, 3%) conditions. Acidic and alkaline solutions were neutralised before injection. Solutions were injected immediately after preparation and after 2 and 4 days of preservation at room temperature and at 60°C.

Statistical analyses

As defined in ICH Guidelines (21), the shelf life of a product was defined as “the earliest time at which the 95 % confidence limit for the mean intersects the proposed acceptance criterion”. Therefore, a unilateral 95% confidence interval on the mean was used to determine the earliest time at which the product concentration fall under 90% of the initial concentration or 95% of the initial concentration when any signs of physical instability exist (22).

However, as stated by the Shelf-Life Working Group of the Product Quality Research Institute, the definition of the shelf life should be based on “an acceptably small proportion of product exceeding an acceptance criterion”(23). We thus used the 95 % unilateral prediction interval in addition to the confidence interval to cover, on average, 95% of the distribution.

Physical stability

At each time, optical densities were measured (Genesys 10 UV, Spectronic Unicam) at 350, 410 and 550 nm to watch over the apparition of turbidity, as a control of the apparition of subvisible particles (24). The pH of the solution was also monitored with a glass electrode pH-meter (inoLab, WTW GmbH, Weilheim, Germany).

Additionally, solutions were visually inspected in front of black and white backgrounds to identify colour changes, appearance of opacity or particles. A spun aliquot (5 minutes at 2150 g, Heraeus multifuge 1S, Thermo Scientific, USA) was also examined under the microscope (Jenamed, Carl Zeiss, Germany) with a 12.5x objective to detect crystals.

Results and discussion

Validation of the method

The within and between day reproductibility remained below 1% and 6% respectively. The concentrations were linear over the range 0.098 mg/ml – 50 mg/ml with a calculated determination coefficient (r^2) of 0.999. Limits of detection and quantification were both < 0.001 mg/ml. The degradation test showed a diminution of the main peak ($\pm 20\%$), demonstrating the stability-indicating capability of the method (25) (Figure 1)

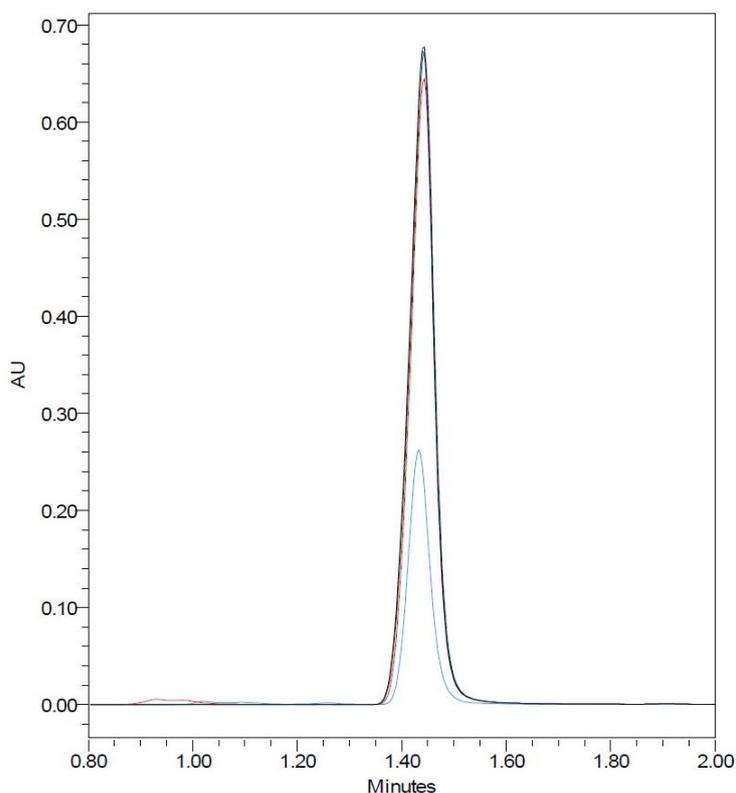


Figure 1 : Forced degradation chromatogram of 5-fluorouracile (FU) after 4 days at room temperature: natural t0 (black), natural t4 (green), acidic t4 (dark blue), alkaline t4 (red) and oxidant (light blue)

Physical stability

The optical densities remained stable over the 24 days (Table 1) as well as the pH measurements (bags of 700 mg pH=8.79 \pm 0.05 and bags of 800 mg pH=8.77 \pm 0.05)

The inspection of the solutions in front of white and black background did not show particles, change of colour or opacity. The microscopic examination of the solution after centrifugation did not highlight crystals.

Table 1: Evolution of the optical densities during storage

Dose (mg)	Optical densities (Mean±SD)		
	350 nm	410 nm	550 nm
700	0.003±0.004	0.000±0.002	0.000±0.001
800	0.003±0.004	0.001±0.002	0.000±0.002

Chemical stability

The concentrations of 5-FU are stable in the 800 mg condition bag for at least 24 days of storage.

The stability of 5-FU in the 700 mg condition bag is different in relation to the statistical method applied (Table 2 and Figure 2). After 17 days of storage, we expect more than 5% of the 700 mg bags to be non-compliant based on the prediction interval. But according to the confidence interval, the concentrations of 5-FU are stable for at least 24 days of storage.

The peak of interest remained free from interference during the study period.

Table 2: Evolution of the relative concentration of 5-FU during storage at 25°C. Observed concentrations are represented with their mean ± standard deviation. Fitted values correspond to the regression line and are expressed as a percentage of the baseline fitted value that is 577 mg/100 mL and 618 mg/100 mL for 700 mg and 800 mg doses respectively. LL95CI = lower limit of the unilateral 95% confidence interval on the mean; LL95PI = lower limit of the unilateral 95% prediction interval on the mean.

Day	700 mg				800 mg			
	Observed	Fitted	LL95CI	LL95PI	Observed	Fitted	LL95CI	LL95PI
0	586 ± 11.8	100.0	98.5	97.0	614 ± 5.6	100.0	99.0	98.0
2	568 ± 5.8	99.3	98.0	96.3	621 ± 5.8	99.8	98.9	97.8
4	568 ± 2.9	98.6	97.5	95.7	614 ± 10.7	99.6	98.8	97.7
7	572 ± 4.5	97.6	96.6	94.8	610 ± 8.2	99.3	98.6	97.4
9	556 ± 12.9	96.9	96.0	94.1	618 ± 8.1	99.1	98.5	97.2
11	545 ± 5.8	96.2	95.4	93.4	615 ± 3.1	98.8	98.3	97.0
15	546 ± 6.1	94.9	93.9	92.0	609 ± 5.5	98.4	97.8	96.5
17	533 ± 1.3	94.2	93.1	91.3	594 ± 8.9	98.2	97.5	96.3
22	533 ± 4.0	92.5	91.0	89.4	608 ± 5.5	97.7	96.7	95.7
24	541 ± 2.1	91.8	90.1	88.6	603 ± 6.4	97.5	96.4	95.4

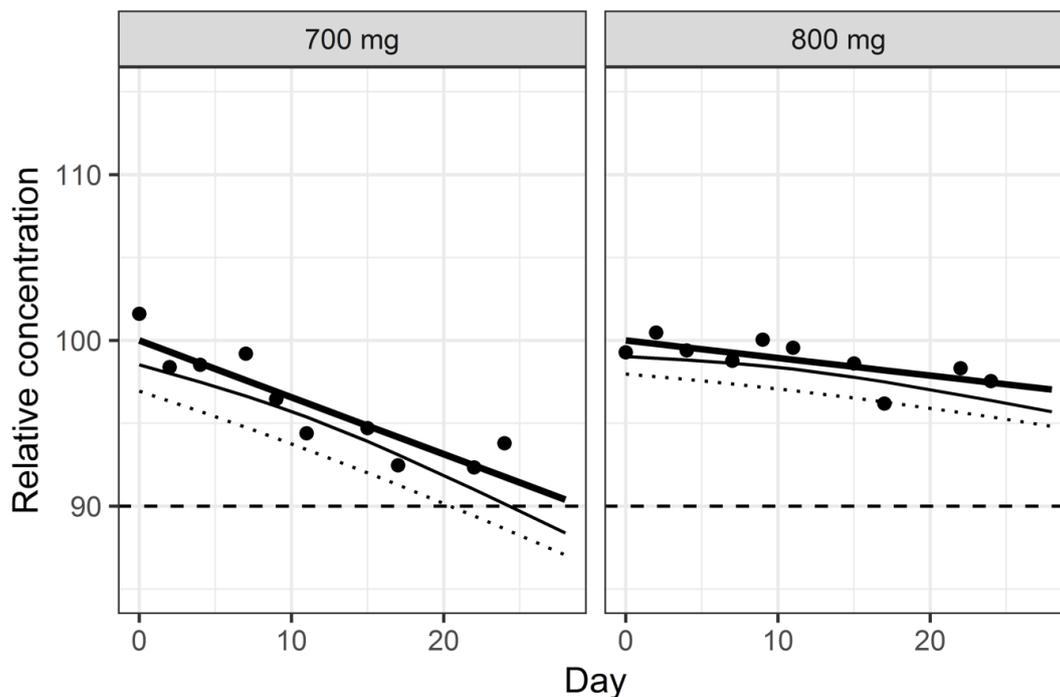


Figure 2: Evolution of the relative concentration of 5-fluorouracile (5-FU) during the storage. The thick line represents the fitted mean or regression line while the thin line represents the lower limit of the unilateral 95% interval on the mean (continuous line) or the lower limit of the unilateral 95% prediction interval (dotted line).

Discussion

The dose-banding combined to the centralised preparation of anticancer drugs offers the possibility to rationalise the use of those expensive molecules (reuse and reduction of wastages) while reducing the waiting time of patients in day care units. The aim of this study was the evaluation of the long-term stability of two concentrations of 5-FU in order to validate a dose-banding system for this chemotherapeutic agent.

Two different statistical methods, the confidence and prediction intervals, were used to perform the results analysis. Although both methods match ICH guidelines, the use of the confidence interval shows an average stability for all solutions studied over the study period while the prediction interval on the mean ensure that each solution studied keeps 90 % of its initial content for the study period. If following the confidence interval, 700 and 800 mg condition bags are stable for at least 24 days. The prediction interval is more stringent and shows that 700 mg conditions bags start to decrease under 90% between day 18 and day 22. In the context of centralisation, the use of the prediction interval is preferred to ensure the preservation of 90 % of the initial content of each bag.

The chromatographic method was validated according to the ICH guidelines (20). The results of the validation show a between-day reproducibility of 6% that is possibly linked to the hundred-fold dilution of the solutions before injection in the system. This coefficient of variation remains under the limit of 10% (26) but could influence the 95% confidence interval on the mean which is affected by the variability of the concentration of the bags and by the variability of the measurements.

The long-term stability of therapeutic solutions of 5-FU could be influenced by several parameters as the concentration, the temperature of storage and the containers. The stability of 5-FU has already been tested in dextrose 5% and sodium chloride 0.9% at different concentrations, from 0.5 to 50 mg/ml. The higher concentrations (50 mg/ml, undiluted) are more likely to precipitate over the time, especially at lower temperatures (+4°C). When lower concentrations are studied (0.5 to 8 mg/ml) at +4°C, there is no evidence of precipitate (12,13). The storage of 5-FU at room temperature (21-25°C) protects solutions from such precipitate while the storage at higher temperatures (33°C) can have consequences on water loss giving falsely high readings (12). The containers have also an influence on the long term stability of the drug given that the containers may interact with the solutions with phenomenon of adsorption, absorption, permeation or leaching. One hypothesis to explain the shorter stability period for the bands of 700 mg in this study could be an adsorption phenomenon (27) due to the side of the bag. As the surface of the bags is equal for both concentrations, the smaller concentration could be more affected by this phenomenon and show a restricted stability.

Martel et al.(12), Farhang-Ashani et al. (28), Roberts et al.(11), Benaji et al.(29) and Galanti et al.(13) studied those parameters. But the specific combination of 5-FU at standardised selected doses of 700 mg and 800 mg stored at $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ in sodium chloride polyolefin bags for 24 days had never been studied (30).

Conclusion

In our study, 5-FU in 0.9% sodium chloride solutions at selected standardised rounded doses of 700 mg/114 ml and 800 mg/116 ml are compatible with and chemically and physically stable in polyolefin bags at $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ for at least 17 days.

This study supports a centralised production of 5-FU in accordance with the studied conditions.

Références de la section 1

1. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. mai 2003;3(5):330.
2. 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*. 25 sept 2012;107(7):1100-6.
3. Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.1996.14.9.2590>
4. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: A new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm*. 15 sept 2001;58(18):1760-4.
5. Lien K, Cheung MC, Chan KKW. Adjusting for Drug Wastage in Economic Evaluations of New Therapies for Hematologic Malignancies: A Systematic Review. *J Oncol Pract*. avr 2016;12(4):e369-79.
6. 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;97(3):24-35.
7. Hecq JD, Krämer I, Vigneron J. European Databases on Stability and Compatibility of Injectable Medicinal Products in Europe. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 1 sept 2019;4(3-4):113-7.
8. Hecq JD. Stabilité physicochimique d'injectable reconstitués en milieu hospitalier : 35 ans de recueil de données. *J Pharm Belg*. 1 sept 2017;99.
9. Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/>
10. Stability of 5-Fluorouracil in an Extemporaneously Compounded Ophthalmic Solution [Internet]. *IJPC*. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=516>
11. Roberts S, Sewell GJ. Stability and compatibility of 5-fluorouracil infusions in the Braun Easypump®. *J Oncol Pharm Pract*. 1 juin 2003;9(2-3):109-12.
12. Martel P, Petit I, Pinguet F, Poujol S, Astre C, Fabbro M. Long-term stability of 5-fluorouracil stored in PVC bags and in ambulatory pump reservoirs. *J Pharm Biomed Anal*. févr 1996;14(4):395-9.
13. Galanti L, Lebitasy MP, Hecq JD, Cadrobbi J, Vanbeckbergen D, Jamart J. Long-Term Stability of 5-Fluorouracil in 0.9% Sodium Chloride after Freezing, Microwave Thawing, and Refrigeration. *Can J Hosp Pharm*. 2009;62(1):34-8.
14. Beitz C, Bertsch T, Hannak D, Schrammel W, Einberger C, Wehling M. Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions-comparison of polyethylene with other container materials. *Int J Pharm*. 5 août 1999;185(1):113-21.
15. Stability of 5 fluorouracil and flucytosine in parenteral solutions. *Can J Hosp Pharm* 66. 1 janv 1986;39(3):60-3, 66.

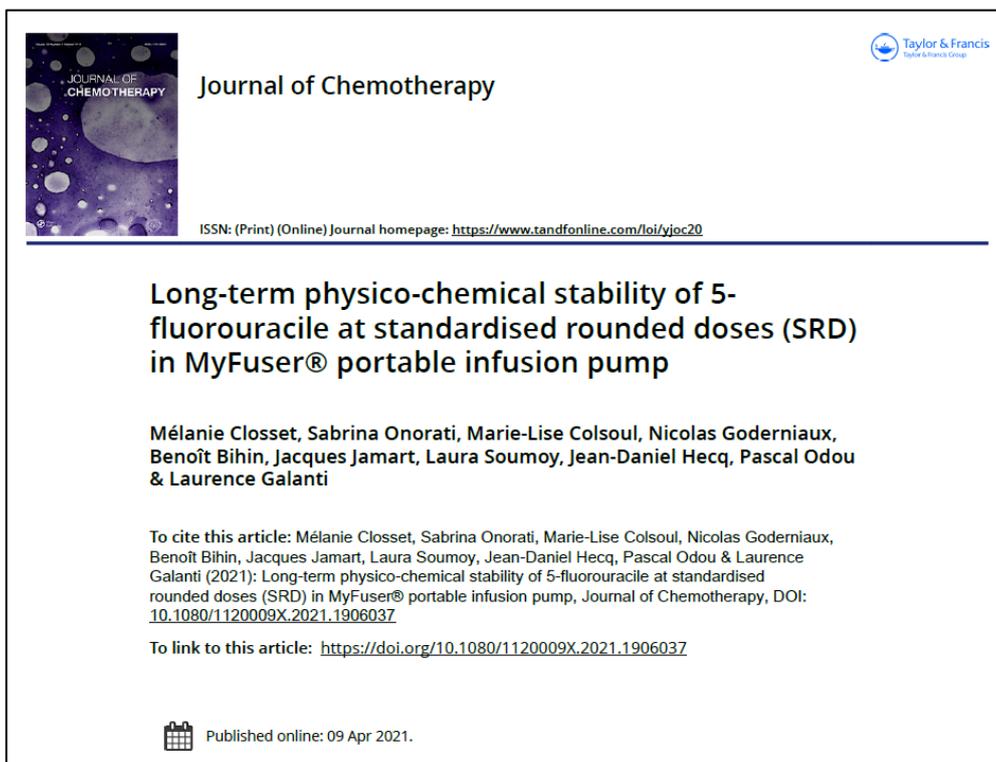
16. Closset M, Onorati S, Colsoul ML, Goderniaux N, Bihin B, Jamart J, et al. Long-term physico-chemical stability of 5-fluorouracil at standardised rounded doses (SRD) in MyFuser® portable infusion pump. *J Chemother.* 3 oct 2021;33(7):486-91.
17. Vincke BJ, Verstraeten AE, El Eini DID, McCarthy TM. Extended stability of 5-fluorouracil and methotrexate solutions in PVC containers. *Int J Pharm.* 15 sept 1989;54(3):181-9.
18. Northcott M, Allsopp MA, Powell H, Sewell GJ. The stability of carboplatin, diamorphine, 5-fluorouracil and mitozantrone infusions in an ambulatory pump under storage and prolonged « in-use » conditions. *J Clin Pharm Ther.* avr 1991;16(2):123-9.
19. Barberi-Heyob M, Watelet M, Merlin JL, Bleger C, Schroeder B. [Stability of 5-fluorouracil solutions according to different parameters]. *Bull Cancer (Paris).* déc 1995;82(12):1025-31.
20. International Conference on Harmonisation (ICH) of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, Guideline Q2(R1) Validation of Analytical procedures : Text and methodology.
21. International Conference on Harmonisation (ICH) of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, Guideline Q2(R1) Validation of Analytical procedures : Text and methodology.
22. Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. *Ann Pharm Fr.* juill 2011;69(4):221-31.
23. Capen R, Christopher D, Forenzo P, Ireland C, Liu O, Lyapustina S, et al. On the shelf life of pharmaceutical products. *AAPS PharmSciTech.* sept 2012;13(3):911-8.
24. Lahlou A, Blanchet B, Carvalho M, Paul M, Astier A. Mechanically-induced aggregation of the monoclonal antibody cetuximab. *Ann Pharm Fr.* sept 2009;67(5):340-52.
25. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, Agrawal YK. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs-A review. *J Pharm Anal.* juin 2014;4(3):159-65.
26. Vankalapati KR, Algete P, Boodida S. A rapid RP-HPLC stability-indicating method development and validation of moxifloxacin hydrochloride-related substances in finished dosage forms. *Biomed Chromatogr.* 2021;35(11):e5192.
27. Benvenuto JA, Adams SC, Vyas HM, Anderson RW. Pharmaceutical Issues in Infusion Chemotherapy Stability and Compatibility. In: Lokich JJ, éditeur. *Cancer Chemotherapy by Infusion* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 1987 [cité 22 déc 2022]. p. 100-13. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-94-009-3193-0_7
28. Farhang-Asnafi S, Callaert S, Barre J, Tillement JP, Thebault A. Influence du solvant de dilution sur la stabilité de la nouvelle forme de 5-fluorouracil en perfusion. *J Pharm Clin.* 29 mars 2001;16(1):45-8.
29. Benaji B, Faouzi MA, Dine T, Goudaliez F, Luyckx M, Brunet C, et al. Compatibility study of 5-fluorouracil with PVC bags after repackaging into two types of infusion admixtures. *Thérapie.* oct 1999;54(5):659-63.

30. Hecq JD. Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. *Ann Pharm Fr.* janv 2011;69(1):30-7.

Section 2 : Stabilité du 5-fluorouracile en diffuseurs portables

Long term physico-chemical stability of 5-fluorouracile at standardised rounded doses (SRD) in Myfuser® portable infusion pump

Article publié dans *Journal of Chemotherapy*, 2021 Nov;33(7):486-491.



Closset Melanie^{1,4}, Onorati Sabrina¹, Colsoul Marie-Lise^{1,4}, Goderniaux Nicolas^{1,4}, Bihin Benoit^{3,4},
Jamart Jacques⁴, Soumoy Laura^{2,4}, Hecq Jean-Daniel^{2,4}, Odou Pascal⁵, Galanti Laurence^{1,4}

¹Medical Laboratory, CHU UCL Namur, 1 avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium

²Department of Pharmacy, CHU UCL Namur, 1 avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium

³Scientific Support Unit, CHU UCL Namur, 1 avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium

⁴Drug Stability Research Group, CHU UCL Namur, 1 avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium

⁵Université de Lille, CHU Lille, ULR 7365 - GRITA - Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000 Lille, France.

Abstract

Management of chemotherapies is a strategic issue for European healthcare. Dose-banding enables to reduce waiting time of patients in day care units and drug wastage. The aim of this study was to assess the stability of 5-Fluorouracile (5-FU) at standardised rounded doses of 4 and 5 g in MyFuser® portable infusion pump for in-advance preparation. Ten MyFuser® (4 and 5 gr 5-FU added to NaCl 0.9%) were prepared under aseptic conditions and stored at room temperature ($23\pm 2^{\circ}\text{C}$) for 28 days then at 30°C for three days. Physical stability tests were periodically performed: visual and microscopic inspection, pH measurements and optical densities. The concentration of solutions was measured by High Performance Liquid Chromatography/UV detector. Results confirm the stability of 5-FU at selected SRD of 4g and 5g with NaCl 0.9% in MyFuser® for at least 28 days at room temperature and three days at 30°C , allowing in-advance preparation.

Introduction

The constant increase of the number of cancer (1) leads hospitals to wonder about their therapeutic management of this pathology. A main concern in oncology remains the cytotoxic drug dosing. As far as we know, “the recommended dose for a specific patient is the highest dose associated with an acceptable toxicity”(2). The historical calculation of chemotherapy doses is based on Body Surface Area (BSA) but the concept of dose-banding gradually arises as another option because of the weak correlation between BSA doses and the efficacy and toxicity of the drugs. As Plumridge et al. described, dose-banding must be understood as a “system whereby through agreement between prescribers and pharmacists, doses of intravenous cytotoxic drugs, calculated on an individualized basis that are within defined ranges or bands are rounded up or down to predetermined standard doses. The maximum variation of the adjustment between the standard dose and the doses constituting each band is 5% or less”(3). The usage of dose-banding remains restricted in Belgium so that stability studies are needed on the horizon of implementation.

Dose-banding enables in-advance preparation of ready-to-use cytotoxic drugs in centralised intravenous admixture services (CIVAS) (4,5) where physicochemical and bacteriological quality (6) are assured. It relieves nursing staff from the tasks of infusions preparation and reduces the risk of errors. The centralised preparation of standardised rounded doses (SRD) allows to reduce the waiting time of patients in day care units and to reuse returned mixtures in order to limit wastages (7,8).

This study focuses on 5-Fluorouracile (5-FU) dose-banding applied to a recent type of portable diffuser MyFuser® XM 2.5 ml/h from Canox (Canox Medical device SRL, Capurso, Italy) composed of an

elastomeric infusion pump. It is not implantable, not programmable, single-use and allows the ambulatory infusion of drugs. 5-FU is an antimetabolite drug that exerts its anticancer effects through inhibition of thymidylate synthase and incorporation of its metabolites into RNA and DNA. It is used by oncologists to treat colorectal, head and breast cancers (9). Portable elastomeric pumps are already used in the day care unit. They lighten chemotherapy by allowing patients to go back home for the 48 hours of administering.

The literature offers lots of references about the stability of 5-FU in various conditions. For example, the stability of the drug has been tested in sodium chloride PVC bags, in portable infusion pumps, in combination with other drugs and at various temperatures (10–14). Despite those works, there are still little paper concerning stability of 5-FU at concentration of dose-banding (15) and the stability of 5-FU at standardised dose in portable infusion pump has never been assessed.

The aim of this work is to study the physico-chemical stability of 5-FU in MyFuser® within the scope of dose-banding prepared in advance at standard rounded doses of 4 and 5 g.

Materials and methods

Solutions preparation

Ten Myfuser® from Canox (lot F15B050) were prepared under aseptic conditions and stored at room temperature ($23\pm 2^{\circ}\text{C}$) for 28 days to match to the usual preservation times in the CIVAS and then at higher temperature (30°C into a heating chamber) for three days ($28+3$ days) to exceed real-life conditions when infusers are weared by patients during 48h. Likewise, infusers were not protected from the light during storage.

Five MyFuser 4 g (MyFuser4) were composed of 80 ml 5-FU (50 mg/ml, Teva Pharma, lot 3490715) and 35 ml 0.9% sodium chloride solution (Macopharma, lot 15L03G) for a final concentration of 34.78 mg/ml and five MyFuser 5 g (MyFuser5) were composed of 100 ml 5-FU (50 mg/ml, Teva Pharma, lot 3490715) and 15 ml 0.9% sodium chloride solution (Macopharma, lot 15L03G) for a final concentration of 43.47 mg/ml.

Aliquots were withdrawn following a precise schedule to perform physicochemical stability tests at room temperature ($23\pm 2^{\circ}\text{C}$) (3 times a week during the first two weeks then 2 times a week during the two following weeks) and at 30°C (twice a day for 3 days). Aliquots dedicated to the physical study were straight analysed while those dedicated to chemical study were frozen at -80°C .

Chemical stability

Chromatographic conditions

5-FU solution concentrations were measured by high liquid performance chromatography (HPLC), (Alliance, model 2695, Waters Association, Milford Massachusetts) coupled to a photodiode array (model 996, Waters Association, Milford Massachusetts) set at 300 nm and a processing module (Empower 3 Software, Waters Association, Milford, MA, USA). The reversed-phase column was a C18 (Hyperclone™ 3µm ODS 100 x 4.6 mm, Phenomenex, H16-097915) in association with a pre-column (C18, 4 x 3 mm, Phenomenex, PRD 060439) kept at 35°C. The mobile phase was made up of 5 % methanol and 95 % phosphate buffer 0.01 M (pH 7.5) at a flow rate of 1.0 ml/min.

Standard solutions

One calibration curve was prepared in triplicate using five levels of standards (50 mg/ml, 40 mg/ml, 35 mg/ml, 30 mg/ml and 20 mg/ml), based on the commercial solution of 5-FU (50 mg/ml) diluted in distilled water. Standards were injected in the system after a hundred-fold dilution.

Quality control solutions

Three quality control solutions (45 mg/ml, 37.5 mg/ml and 25 mg/ml) were prepared for each run, based on the commercial solution of 5-FU (50 mg/ml) diluted in distilled water. Controls were injected in the system after a hundred-fold dilution.

Samples

Aliquots dedicated to the chemical study were defrosted by batch just before chromatographic analyses to meet an organisational need on the technical floor. The chemical analyse was made in triplicate after a hundredfold dilution.

Validation of the chromatographic method

The chromatographic method was validated following the ICH Q2(R1) guidelines (16).

The three quality control solutions were used to calculate within (n=10) and between (n=9) day reproducibility.

The linearity was evaluated by two fold serial dilutions (n=10) in purified water from a 5-FU solution of 50 mg/ml.

Limits of detection (LOD) and quantification (LOQ) were determined using 10 blanks (mobile phase) measurements. LOD and LOQ were calculated as follows:

LOD = mean + 3 x standard deviation.

LOQ = mean + 10 x standard deviation.

A degradation study was performed to assess the stability-indicating capability of the method. Vials of 5-FU (50 mg/ml) were prepared in neutral, acidic (0.2M), alkaline (0.2M) and oxidative (H₂O₂, 3%) conditions. Acidic and alkaline solutions were neutralised before injection. Solutions were injected immediately after preparation and after 2 and 4 days of preservation at room temperature (23±2°C) and at 60°C.

pH

The pH of each solution was measured with a glass electrode pH-meter (inoLab, WTW GmbH, Weilheim, Germany).

Statistical analyses

The measurements were done in four different assays, which results in an inter-assay variability that could substantially interfere with the estimation of the evolution of concentration over time. This inter-assay variability was measured through a linear mixed model with concentration as the dependent variable, SRD and storage times at room temperature (23±2°C) and 30 degrees as independent variables and assay as a random intercept. A corrected concentration was then obtained by subtracting the assay effect from the raw concentration. In the main analysis we used the corrected concentration. However, in a sensitivity analysis, we used the uncorrected data in order to verify that the corrected concentrations does not lead to overoptimistic conclusions, which is not the case as the uncorrected stability is systematically longer than the corrected one (data not shown).

As defined in ICH Guidelines (16), the shelf life of a product was defined as “the earliest time at which the 95 % confidence limit for the mean intersects the proposed acceptance criterion”. Therefore, a unilateral 95% confidence interval on the mean was used to determine the earliest time at which the product concentration fall under 90% of the initial concentration or 95% of the initial concentration when any signs of physical instability exist. (17).

However, as stated by the Shelf-Life Working Group of the Product Quality Research Institute, the definition of the shelf life should be based on “an acceptably small proportion of product exceeding an

acceptance criterion" (18). We thus used the 95 % unilateral prediction interval in addition to the confidence interval to cover, on average, 95% of the distribution.

In order to compute these confidence and prediction intervals, we used a linear regression model for each SRD with the corrected concentration as the dependent variable and the storage time at room temperature ($23\pm 2^{\circ}\text{C}$) and 30 degrees as the independent variables.

Physical stability

At each time, solutions were visually inspected in front of black and white backgrounds in order to detect colour changes, opacity or visible particles and a spun aliquot (5 minutes at 2150 g, Heraeus multifuge 1S, Thermo Scientific, USA) was examined under the microscope (Jenamed, Carl Zeiss, Germany) with a 12.5x objective to detect particles.

The optical densities were monitored (Genesys 10 UV, Spectronic Unicam) at three wavelengths (350, 410 and 550 nm) to follow the apparition of turbidity as an indicator of the apparition of subvisible particles (17).

Results

Validation of the HPLC method

The within and between day reproducibility remained below 6%.

The concentrations were linear over the range 0.098 – 50 mg/ml with a calculated determination coefficient (r^2) of 0.999.

Limits of detection and quantification were both < 0.001 mg/ml.

The degradation test showed a diminution of the main peak ($\pm 20\%$), demonstrating the stability-indicating capability of the method (18). The Figure 1 illustrates the degradation after 4 days at room temperature ($23\pm 2^{\circ}\text{C}$).

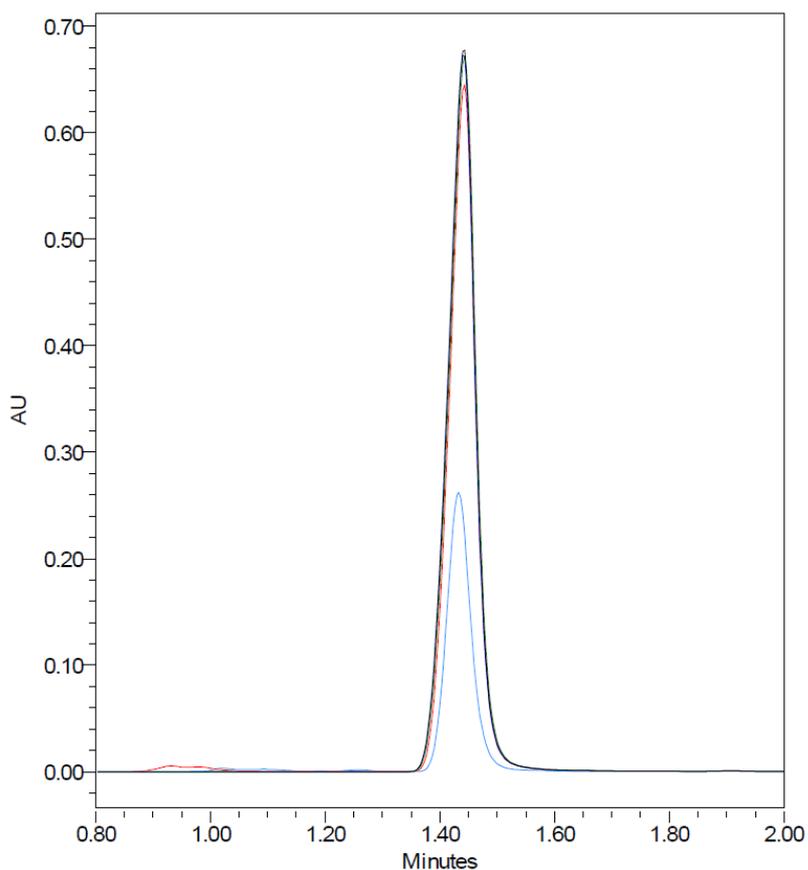


Figure 4 : Forced degradation chromatogram of 5 FU after 4 days at room temperature: natural t0 (black), natural t4 (green), acid t4 (dark blue), alkaline t4 (red), oxidant (light blue).

Chemical stability

In the MyFuser4 condition, the relative concentration remained higher than 90% of the initial content during the 28+3 days of storage following both confidence and prediction intervals. In the MyFuser5 condition, the relative concentration remained higher than 90% of the initial content during 28+2 days of storage following confidence interval and during 28+0 days of storage following prediction interval.

Results are resumed in Table 1.

Table 1: Evolution of the relative concentration of 5-FU during storage and conditions of administering.

RT=Room temperature (23±2°C), Mean(sd)=observed relative concentration (reference = initial concentration), Fitted =estimated relative concentration, LL95CI = 95% Confidence interval on the mean, LL95PI= 95% Prediction interval

SRD		Day	Mean	SD	Fitted	LL95CI	LL95PI
4000 mg	RT	0	3723	22	100,0	99,1	95,8
		2	3814	32	100,0	99,1	95,8
		4	3788	34	100,0	99,2	95,8
		7	3808	38	99,9	99,3	95,7
		9	3744	37	99,9	99,3	95,7
		11	3724	42	99,9	99,3	95,7
		15	3810	31	99,9	99,4	95,7
		17	3755	60	99,8	99,3	95,7
		22	3928	48	99,8	99,2	95,6
		24	3732	63	99,8	99,1	95,6
	28	3754	160	99,7	98,9	95,5	
	30°C	29	3635	26	98,2	97,5	94,0
		30	3674	37	96,6	95,6	92,4
		31	3600	76	95,0	93,5	90,6
5000 mg	RT	0	4033	39	100,0	98,8	94,8
		2	4154	42	99,7	98,6	94,5
		4	4157	25	99,3	98,4	94,2
		7	4005	103	98,8	98,0	93,7
		9	3984	16	98,5	97,8	93,4
		11	4087	50	98,2	97,5	93,1
		15	4283	57	97,5	96,9	92,4
		17	4023	37	97,2	96,6	92,1
		22	4110	18	96,4	95,6	91,3
		24	3963	52	96,0	95,2	90,9
	28	3895	166	95,4	94,4	90,2	
	30°C	29	3781	53	93,6	92,8	88,5
		30	3820	107	91,9	90,6	86,7
		31	3740	74	90,1	88,3	84,7

Physical stability

There was no colour change, opacity or particles observed in the solutions during the 28+3 days of storage. No subvisible particle was detected by microscopic examination. The evolution of the pH did not show any significant change during the 28+3 days of storage (Table 2). The absolute optical densities remained stable over the study period (Table 2).

Table 2: Evolution of the Optical densities and pH during storage and conditions of administering

Diffuser	Dose (g)	Optical densities (Mean±SD)			pH (Mean±SD)
		350 nm	410 nm	550 nm	
MyFuser	4	0.023±0.003	0.002±0.001	0.000±0.002	8.8±0.1
	5	0.028±0.003	0.003±0.001	0.000±0.002	8.9±0.1

Discussion

The literature includes various stability studies about 5-FU in different conditions.

With in-advance preparation in mind, it was necessary to assess the best conditions for long term storage of 5-FU. Some studies pointed out the risks of crystallisation of 5-FU in sodium chloride 0.9% when stored in a cold room (13,14) but Martel's study (13) showed a stability of at least 14 days in PVC bags stored at 21°C and ambulatory pump reservoir stored at 33°C. Our study confirmed the stability of the drug in a recent elastomeric silicone reservoir at room temperature (23±2°C) for a longer period of 28 days.

Stiles et al. (11) studied the stability of three commercially available 5-FU aqueous solutions (50 mg/ml) into portable infusion pump at 25 and 37°C, simulating infusion conditions. At 25°C, the simulated infusion showed a fine precipitate in the tubing of the Roche® brand FU 48 to 96 hours after the pumping beginning. In our study, no precipitate appeared. This is possibly related to the difference of excipient between the brands (Teva® vs Roche®). At 37°C, their results indicated the stability of the drug in all tested brands for a seven-day period. In this study, the stability at 30°C in a heating chamber differs according to the dose of 5-FU studied. The MyFuser4 is stable during the study period (28+3) but the MyFuser5 shows a restricted stability (28+2 and 28+ 0) at 30°C. This difference in stability can be explained by the higher concentration in the 5 g diffusers.

In addition, in this study, two different statistical methods have been used to determine the stability duration : the confidence and prediction intervals. Both methods match ICH guidelines but they have a different clinical significance in this context. The use of the confidence interval shows an average stability for all solutions studied over the study period while the prediction interval on the mean ensure that each solution studied keeps 90 % of its initial content for the study period. The use of the prediction interval is then more stringent than the use of the confidence interval on the mean.

Finally, the products possibly released into the 5-FU solution from the elastomeric infusion pump have not been studied. The stability to heat and light was neither assessed given that those parameters have already been studied (19).

Establishing the long-term stability of a drug is of considerable interest to the hospital pharmacy service: this allows the preparation of the drug to be disconnected from its dispensation. In advance

preparation gives the possibility of mass production, which generates savings. In addition, it also makes it possible to limit the waiting time between prescription and dispensation for patients. This study is the first to assess the stability of 5-FU at standardised doses combined with portable infusion pump conditions.

Conclusion

According to the physical and chemical results of our study, Teva Pharma brand 5-FU is stable in MyFuser4 for at least 28 days at room temperature ($23\pm 2^{\circ}\text{C}$) and for at least three days at 30°C . These results allow the in-advance preparation of Teva Pharma brand 5-FU at selected SRD of 4 g in MyFuser[®] device for dose-banding usage.

Teva Pharma brand 5-FU in Myfuser5 for at least 28 days at room temperature ($23\pm 2^{\circ}\text{C}$). The extra days stability at 30°C vary from zero to two days according to the statistical method applied.

Références de la section 2:

1. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study - The Lancet [Internet]. [cited 2020 Aug 26]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32007-0/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32007-0/fulltext#%20)
2. 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 Sep 25;107(7):1100–6.
3. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: A new concept in cancer chemotherapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2001 Sep 15;58(18):1760–4.
4. Koundalijan J. Setting up a CIVAS. In: *The CIVAS Handbook*. 1st ed. London Pharmaceutical Press; 1998. p. 1–5.
5. Soumoy L, Pirlot C, Decoster C, Gillet P, Hecq JD. Etude préliminaire pour l'implémentation d'un dose-banding de chimiothérapie anticancéreuse. *Journal De Pharmacie De Belgique*. 2015;97(3):24–35.
6. Hecq JD. Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. *Ann Pharm Fr*. 2011 Jan;69(1):30–7.
7. Pérez Huertas P, Cueto Sola M, Escobar Cava P, Borrell García C, Albert Marí A, López Briz E, et al. [Applying dose banding to the production of antineoplastic drugs: a narrative review of the literature]. *Farm Hosp*. 2015 Jul 1;39(4):210–6.
8. Lien K, Cheung MC, Chan KKW. Adjusting for Drug Wastage in Economic Evaluations of New Therapies for Hematologic Malignancies: A Systematic Review. *JOP*. 2016 Apr;12(4):e369–79.
9. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*. 2003 May;3(5):330.
10. Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguier E, Renée N, Bousselet M, Guillot T, et al. Long-term stability of 5-fluorouracil and folinic acid admixtures. *Eur J Cancer*. 1992;29A(1):129–32.
11. Stiles ML, Allen LV, Tu YH. Stability of fluorouracil administered through four portable infusion pumps. *Am J Hosp Pharm*. 1989 Oct;46(10):2036–40.
12. Galanti L, Lebitasy MP, Hecq J-D, Cadrobbi J, Vanbeckbergen D, Jamart J. Long-Term Stability of 5-Fluorouracil in 0.9% Sodium Chloride after Freezing, Microwave Thawing, and Refrigeration. *Can J Hosp Pharm*. 2009;62(1):34–8.
13. Martel P, Petit I, Pinguet F, Poujol S, Astre C, Fabbro M. Long-term stability of 5-fluorouracil stored in PVC bags and in ambulatory pump reservoirs. *J Pharm Biomed Anal*. 1996 Feb;14(4):395–9.
14. Barberi-Heyob M, Watelet M, Merlin JL, Bleger C, Schroeder B. [Stability of 5-fluorouracil solutions according to different parameters]. *Bull Cancer*. 1995 Dec;82(12):1025–31.
15. Reinhardt H, Trittler R, Eggleton AG, Wöhrl 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.

16. International Conference on Harmonisation (ICH) of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, Guideline Q2(R1) Validation of Analytical procedures : Text and methodology.
17. Lahlou A, Blanchet B, Carvalho M, Paul M, Astier A. Mechanically-induced aggregation of the monoclonal antibody cetuximab. *Ann Pharm Fr.* 2009 Sep;67(5):340–52.
18. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, Agrawal YK. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs-A review. *J Pharm Anal.* 2014 Jun;4(3):159–65.
19. Pinguet F, Favre G, Canal P, Pujol A, Soula G. Stabilité des solutions de 5-fluoro-uracile à la chaleur et à la lumière. *Journal de Pharmacie Clinique.* 1990;(9):155–8.

Section 3 : Stabilité de la gemcitabine en poches

An Ultra-High-Performance Chromatography method to study the long term stability of gemcitabine in dose banding conditions.

Article publié dans *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2023, 227 :115290

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 227 (2023) 115290

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

 **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 

journal homepage: www.journals.elsevier.com/journal-of-pharmaceutical-and-biomedical-analysis



An ultra-high-performance chromatography method to study the long term stability of gemcitabine in dose banding conditions

Mélanie Closset^{a,d,*}, Marie-Lise Coloul^{a,d}, Nicolas Goderniaux^{a,d}, Benoît Bihin^{c,d}, Jacques Jamart^d, Sabrina Onorati^a, Laura Soumoy^{b,d}, Jean-Daniel Hecq^d, Pascal Odou^e, Laurence Galanti^{a,d}

^a Medical Laboratory, CHU UCL Namur, 1 Avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium
^b Department of Pharmacy, CHU UCL Namur, 1 Avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium
^c Scientific Support Unit, CHU UCL Namur, 1 Avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium
^d Drug Stability Research Group, CHU UCL Namur, 1 Avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium
^e Université de Lille, CHU Lille, ULR7365 - GRITA - Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000 Lille, France

Mélanie Closset^{1,4}, Marie-Lise Coloul^{1,4}, Nicolas Goderniaux^{1,4}, Benoît Bihin^{3,4}, Jacques Jamart⁴, Sabrina Onorati¹, Laura Soumoy^{2,4}, Jean-Daniel Hecq⁴, Pascal Odou⁵ and Laurence Galanti^{1,4}

¹Medical Laboratory, CHU UCL Namur, 1 avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium

²Department of Pharmacy, CHU UCL Namur, 1 avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium

³Scientific Support Unit, CHU UCL Namur, 1 avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium

⁴Drug Stability Research Group, CHU UCL Namur, 1 avenue Therasse, 5530 Yvoir, Belgium

⁵Université de Lille, CHU Lille, ULR7365 - GRITA - Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000 Lille, France.

Abstract

Gemcitabine is an analogue of cytidine arabinoside, used alone or in combination chemotherapy to treat various type of cancer. The dose-banding of gemcitabine provides the opportunity to anticipate the preparation of this anticancer drug on condition of carrying out stability studies.

The aim of this study is to develop and validate a stability-indicating ultra-high-performance Liquid Chromatography (UHPLC) method for measuring the concentration of gemcitabine and to evaluate its stability at standardised rounded doses in polyolefin bags.

The UHPLC with photodiode array (PDA) detector method was developed and validated (linearity, precision, limits of detection and quantification and degradation test). Thirty polyolefin bags of gemcitabine (1600 mg (n=10), 1800 mg (n=10) and 2000 mg (n=10)) were prepared under aseptic conditions and stored at $5 \pm 3^\circ\text{C}$ and $23 \pm 2^\circ\text{C}$ for 49 days. Physical stability tests were periodically performed: visual and microscopic inspection and optical densities. The chemical stability was evaluated through pH monitoring and chromatographic assays.

The results confirm the stability of Gemcitabine at selected SRD of 1600 mg, 1800 mg and 2000 mg in NaCl 0.9% polyolefin bags for at least 49 days at $5 \pm 3^\circ\text{C}$ and $23 \pm 2^\circ\text{C}$, allowing in-advance preparation.

Introduction

Gemcitabine, an analogue of cytidine arabinoside with broad-spectrum activity [1], is used as a single agent as well as in combination chemotherapy in various indications including pancreatic [2], non-small cell lung, bladder [3], breast, ovarian, head and neck cancers and mesothelioma [4].

Liquid chromatographic methods with UV detector [5-9] have usually been described to measure the gemcitabine concentration as well as more recently chromatographic methods coupled to mass spectrometry [10-13] more sensitive but also more expensive and complicated.

The drug dosing of the gemcitabine is a key issue as for other cytotoxic molecules. Dose-banding appears as an alternative to body surface area dosing of anticancer drug [14-17] where the doses – still calculated on an individualised base – are rounded up or down to predetermined standard doses (standard rounded doses or SRD) with a maximum variation of the adjustment of 5 % or less [18]. This allows to prepare anticancer drug in advance in a secure production environment by a centralised pharmacy service [19-21] and then to improve safety for the patients and to reduce their waiting time in day care units [22-24]. The gemcitabine stability in these conditions must therefore be known.

Stability studies have been carried out for specific concentrations and containers. Ponton et al. [8] focused on gemcitabine (7.5 and 25 mg/ml) in glass bottles and polyvinyl chloride (PVC) infusion bags

at 25°C while Xu et al. [9] studied the molecule stability at 0.1, 10 and 38 mg/ml in original vials, plastic syringes and PVC minibags at 4 and 23°C for 35 days and 32°C for 7 days. However, none of them studied gemcitabine under the dose-banding conditions of 1600, 1800 and 2000 mg in polyolefin bags classically used in clinics [25].

In this study, a simple, accurate and stability-indicating ultra-high pressure liquid chromatography (UHPLC) method coupled with a PDA detector was developed to evaluate the gemcitabine stability in dose banding conditions.

Aim of the study

The aim of this study is to develop and validate an UHPLC method for measuring the concentration of gemcitabine and to evaluate its stability at standardised rounded doses in polyolefin bags at $5 \pm 3^\circ\text{C}$ and $23 \pm 2^\circ\text{C}$.

Material and Method

Solutions preparation

Thirty bags of gemcitabine were prepared under aseptic conditions and stored for 49 days. The bags were composed of gemcitabine (38 mg/ml, FRESENIUS KABI, lot 87210090BA) and 0.9% sodium chloride solution (MACOPHARMA, lot 20115B) to prepare the banding doses of 1600, 1800 and 2000 mg. The composition of the bags is listed in Table 1.

Table 1: Composition of infusion bags of gemcitabine (bands of 1600, 1800 and 2000 mg).

Number of bags	Bands (mg)	Preparation		Final Concentration of gemcitabine (mg/ml)
		Volume of gemcitabine (ml)	Volume of NaCl 0.9% (ml)	
10	1600	42	250	5.47
10	1800	47	250	6.01
10	2000	53	250	6.65

Chromatographic assay

Gemcitabine was measured with an ultra-high-performance liquid chromatography (UHPLC; Acquity UPLC H-Class, Waters, Milford, USA) system coupled to a photodiode array detector (PDA; Acquity, Waters) set at 275 nm and to a processing module (Empower 3 Software, Waters Association, Milford,

MA, USA). The column was a reversed-phase C18 (Luna® Omega, 1.6µm, 100 Å, 100x2.1 mm, Phenomenex, H16-360891) kept at 30°C with an isocratic mobile phase composed of 95 % phosphate buffer (Na₂HPO₄ / KH₂PO₄, pH7) 0.01 M and 5 % acetonitrile at a flow rate of 0.4 ml/min.

Validation of the UHPLC method

The chromatographic method was validated following the international conference on harmonisation (ICH) guidelines Q2(R1) [26] with the evaluation of several parameters as precision, accuracy, linearity, limit of detection, limit of quantification, robustness and stability-indicating capability of the method.

The intra (n=10) and inter-assay (n=10) precisions were assessed using the three quality control solutions (C1= 3mg/ml, C2= 5 mg/ml and C3= 7 mg/ml). Precision was determined in terms of percentage relative standard deviation (RSD%).

To verify the agreement between a “true» value and the value found, the accuracy was calculated based on the reference values of the quality controls solutions compared to the found values as follows:

$$\text{Bias (\%)} = \frac{\text{measured value} - \text{expected value}}{\text{expected value}} * 100$$

The linearity was evaluated by two-fold serial dilutions (n=10) in purified water from a gemcitabine solution of 15mg/ml.

The limits of detection (LOD) and quantification (LOQ) were calculated based on a blank. Purified water was injected 10 times and the background noise at the gemcitabine retention time was quantified. The mean and standard deviation were determined on this basis and LOD and LOQ calculated as follow

$$\text{LOD} = \text{mean} + 3 \times \text{standard deviation}$$

$$\text{LOQ} = \text{mean} + 10 \times \text{standard deviation}$$

The robustness of the method was evaluated through a deliberate variation in the pH of the mobile phase. Several pH between 6.5 and 7 were tested and the RSD % obtained for the controls (C1, C2, C3) were compared to those of the interassay precision. Variation in other parameters such as temperature or flow rate were not challenged given that they were under control of the system (absence of human intervention).

The stability-indicating capability of the method was assessed through a forced degradation of samples. Vials containing 1 ml of a fresh solution of gemcitabine (6.65 mg/ml) were prepared in neutral, acidic (HCl 0.2M), alkaline (NaOH 0.2M) and oxidative (H₂O₂, 3%, Lot STBH5484; Sigma-Aldrich, Overijse, Belgium) conditions. Acidic and alkaline solutions were neutralised before injection. Solutions

were injected immediately after preparation and after 2 and 4 days of preservation at room temperature and at 60°C.

Stability study

For each prepared band (1600, 1800 and 2000 mg), five bags were stored at $5 \pm 3^\circ\text{C}$ and the five others at $23 \pm 2^\circ\text{C}$ to compare storage conditions.

Aliquots were withdrawn to perform physicochemical stability tests every day the first week, 3 times a week for three weeks and then one time a week for four weeks. The physical tests were straight performed on dedicated aliquots while aliquots dedicated to the chemical tests were frozen (-20°C)[27].

Physical stability

Samples were visually inspected in front of black and white backgrounds to identify colour changes, haze, precipitation or particles.

A spun aliquot (5 minutes at 2150 g, Heraeus multifuge 1S, Thermo Scientific, USA) was observed under a microscope (Jenamed, Carl Zeiss, Germany) with an 80-fold magnification to detect crystal formation.

Optical densities were measured at 350, 410 and 550 nm (Genesys 10 UV, Spectronic Unicam) at each time point to check the apparition of turbidity in order to detect the occurrence of subvisible particle [28].

Chemical stability

pH

The pH of the solution was monitored with a glass electrode pH-meter (InoLab, WTW GmbH, Weilheim, Germany).

Chromatographic assays

**Standard and quality control solutions*

Each working day, five levels of standard solutions were prepared using the commercial solution of gemcitabine 38 mg/ml diluted in purified water (2, 3, 5, 7 and 10 mg/ml) to determine the calibration curve.

Three quality control solutions (3, 5 and 7 mg/ml) were prepared following the same procedure.

Standard and quality control solutions were injected in the system after a hundred-fold dilution.

*Samples

Aliquots stored for the chemical study were defrosted by batch just before chromatographic analyses. The chemical analysis was made in triplicate after a hundred-fold dilution.

Statistical analyses

The statistical analysis of the chemical stability of gemcitabine is based on a linear mixed model. In this model, the response is the logarithm of the concentration of gemcitabine, the fixed effects are the time (in weeks), the temperature ($5 \pm 3^\circ\text{C}$ or $23 \pm 2^\circ\text{C}$), the doses (1600 mg, 1800 mg or 2000 mg) as well as the interactions between time, temperature and doses. This model also incorporates a random intercept and a random slope per bag to account for correlation between measurement made on the same bag.

Based on this model, the fitted values, the lower limit of the one-sided 95% confidence interval on the mean (LL95CI) as well as the lower limit of the one-sided 95% prediction interval (LL95PI) were calculated. Following ICH [29], the LL95CI could be used to study stability of a product. However, we used a more stringent definition based on the LL95PI: a solution is considered unstable when 5% of the samples have lost 10% of the initial content.

This analysis was performed using R 4.1.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Austria, Vienna, 2021) and the following packages: ggplot2 (for the graphical representation of data), nlme (to fit linear mixed models) and merTools (to compute the confidence and prediction intervals from linear mixed models).

Results and discussion

Development of the quantification method

Gemcitabine has a hydrophilic nature (partition coefficient ($\log P$): -1.467). Despite the polarity of the molecule, the choice was made to work in reverse phase in order to use a polar mobile phase that remains more stable over the time. In this context, a C18 column was chosen. The pH-dependent distribution of species showed that the neutral form of Gemcitabine was in solution at pH between 4 and 10. Working with the unique neutral form of gemcitabine in solution avoids possible interactions with the residual silanol groups of the column. A working pH of 7 was fixed using a phosphate buffer ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 / \text{KH}_2\text{PO}_4$, 0.01M). The organic phase was composed of Acetonitrile (ACN). The mobile phase consisted of phosphate buffer (95%) and ACN (5%), allowing a rapid elution. The column temperature was fixed at 30°C . Chromatograms were extracted at a wavelength of 275 nm based on

the analysis of the molecule spectrum. Several dilutions were tested, and a hundred fold dilution of the sample was finally chosen with an injection volume set at 1 μ l.

Validation of the quantification method

The results of the method validation are shown in table 4.

The linearity was confirmed over the range 0.003 mg/ml – 15 mg/ml. A range between 3 and 7 mg/ml has been validated in order to quantify the molecule of interest. It provides acceptable precision and accuracy at the extreme values.

For the detection and quantification limits, a blank was injected 10 times and the background noise at the retention time of Gemcitabine was quantified after each injection. The calculation of the mean value gave 0.15023 mg/ml with a standard deviation of 0.000154 mg/ml. LOD and LOQ were then calculated as follows:

- LOD= 0.15023 +0.000154*3= 0.150692 mg/ml
- LOQ= 0.15023+0.000154*10= 0.15177 mg/ml

Limits of detection and quantification were thus respectively of 0.151 and 0.152 mg/ml, based on a mean background noise of 0.150 mg/ml at the retention time of gemcitabine.

The results of intra and inter-assay precisions (Table 2) are displayed in terms of percentage relative standard deviation for the three levels of control (C1, C2, C3)

Table 2: Intra and inter-assay precisions of gemcitabine (n=10). Precision results are expressed as mean \pm SD (relative SD %).

		Expected value	Calculated value
Gemcitabine (mg/ml)	Intra-assay	3	3.03 \pm 0.01 (0.23)
		5	4.91 \pm 0.01 (0.27)
		7	6.81 \pm 0.05 (0.72)
	Inter-assay	3	3.01 \pm 0.04 (1.19)
		5	5.02 \pm 0.07 (1.40)
		7	7.04 \pm 0.09 (1.33)

The robustness of the method was confirm given that the percentage relative standard deviation for the three levels of control remained under the intra-assay precision when the pH of the mobile phase was varying (Table 5).

Table 5: Evaluation of the robustness of the method through pH variation of the mobile phase

pH Mobile Phase	C1 (mg/ml)	C2 (mg/ml)	C3 (mg/ml)
6.75	2,994	4,985	7,011
6.52	3,034	4,988	6,987
6.62	2,987	4,991	7,049
6.5	2,973	4,973	7,004
6.54	2,995	4,989	6,971
Mean	2,997	4,985	7,004
SD	0,023	0,007	0,030
% RSD	0,76	0,14	0,42

The degradation test showed a diminution of the main peak (> 20%) without interfering peak, demonstrating the stability-indicating capability of the method [30] (Figure 1)

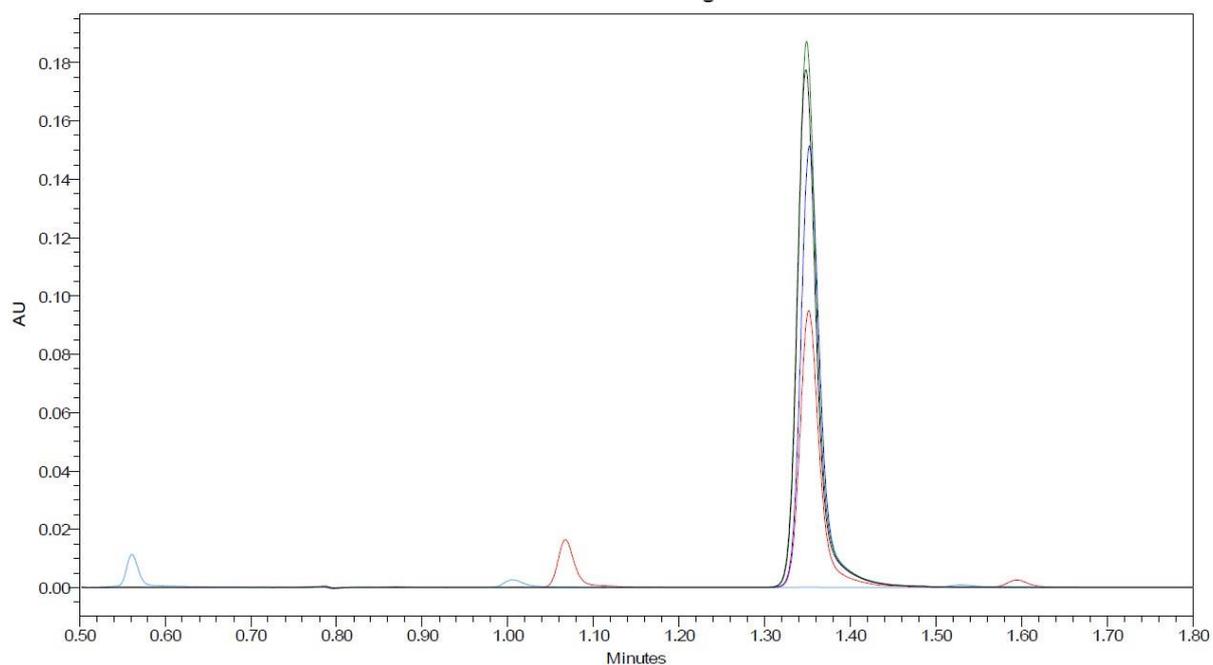


Figure 1 : Forced degradation chromatogram of gemcitabine after 4 days at 60°C : natural t4 (green), acidic t4 (dark blue), alkaline t4 (red), oxidative t4 (light blue).

Table 4: Linearity, limits of detection and quantification, intra- and inter-assay variations and accuracy.

	Linearity			LOD (mg/ml)	LOQ (mg/ml)	Intra-assay (RSD %)	Inter-assay (RSD%)	Accuracy (RSD%)
	Range (mg/ml)	Equation	R ²					
Gemcitabine	0.003-15	y= 0,9405x - 0,0335	0.9996	0.151	0.152	C1: 0.23 C2: 0.28 C3: 0.72	C1: 1.19 C2: 1.40 C3: 1.33	C1: 0.30 C2: 0.38 C3: 0.57

Stability

Physical stability

The optical densities remained stable at 350, 410 and 550 nm over the 49 days varying from 0 to 0.008 for all concentrations and in the two storage conditions (Table 3). The inspection of the solutions in front of white and black background did not show particles, change of colour or opacity appearance. The microscopic examination of the solution after centrifugation did not highlight crystals.

Table 3: Evolution of the optical densities during storage at 5±3°C and 23 ± 2 °C.

Dose (mg)	Storage temperature (°C)	Optical densities (Mean ± SD)		
		350	410	550
1600	23±2	0.007 ± 0.001	0 ± 0.001	-0.001 ± 0.001
	5±3	0.007 ± 0.001	0 ± 0.001	0 ± 0.001
1800	23±2	0.007 ± 0.001	0 ± 0.000	-0.001 ± 0.001
	5±3	0.008 ± 0.001	0 ± 0.000	0 ± 0.001
2000	23±2	0.008 ± 0.001	0 ± 0.001	0 ± 0.001
	5±3	0.007 ± 0.002	0 ± 0.000	0.001 ± 0.000

Chemical stability

The pH remained stable over the study period at 5±2°C (bags of 1600 mg pH=7.07±0.19; bags of 1800 mg pH=7.06±0.18 and bags of 2000 mg pH=7.08±0.18) as well as at 23±2°C (bags of 1600 mg pH=7.09±0.12; bags of 1800 mg pH=7.12±0.10 and bags of 2000 mg pH=7.14±0.10)

The peak of interest remained free from interference during the study period for all conditions bags. After each run, the spectrum of gemcitabine was inspected on the PDA detector to insure the purity of the peak.

The concentrations of gemcitabine were stable in the three condition bags for at least 49 days of storage at $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ and $23\pm 2^{\circ}\text{C}$. In accordance with the predefined criteria, no solution lost more than 10% of its initial concentration (Figure 2).

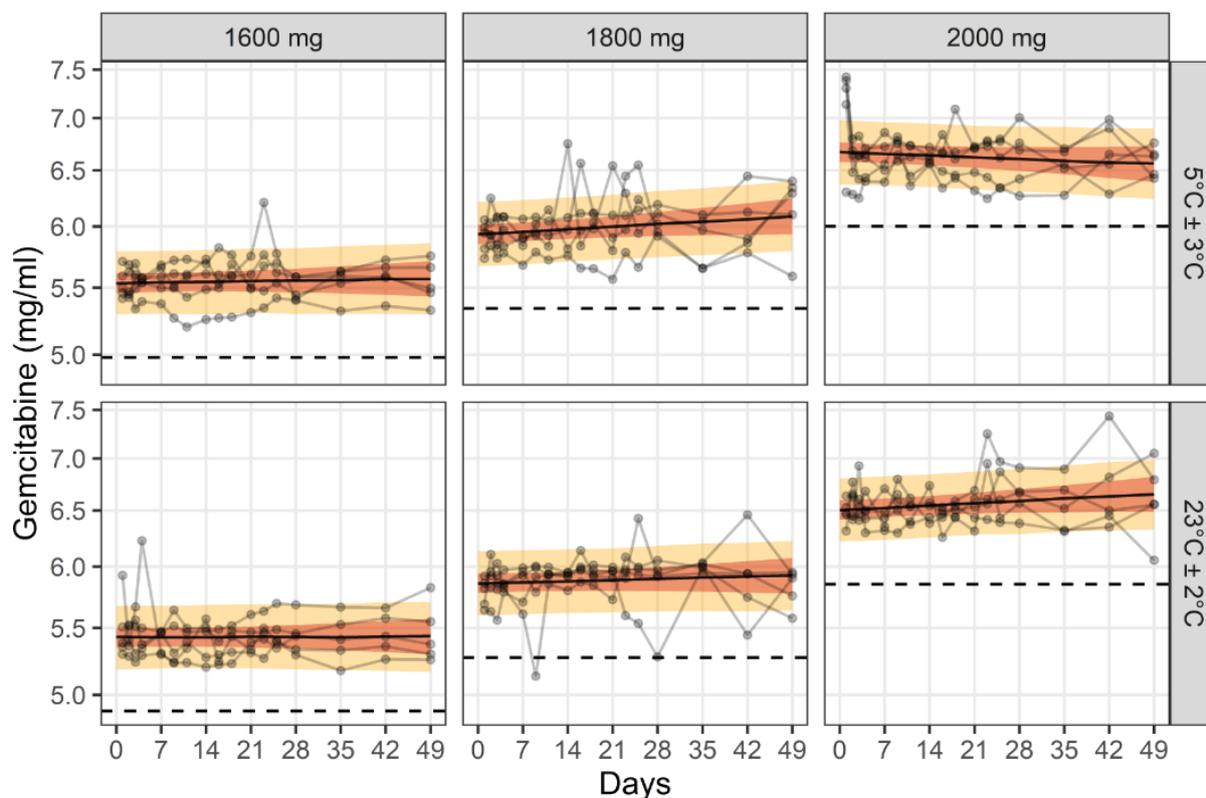


Figure 2 : Evolution of the concentrations of gemcitabine in 1600, 1800 and 2000 mg conditions bags at $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ and $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ for 49 days. Grey dots represent observations for each studied syringe. Black line represents the mean estimated by the linear regression. Dashed line represents 90 % of the estimated concentration at D0. Red zone defines the limit of the 90% confidence interval and orange zone represents the limits of the 90% prediction interval.

Discussion

Several chromatographic methods have been previously described [31] to measure the gemcitabine concentration as HPLC with an UV detector or HPLC tandem mass. In this study, we develop an UHPLC system coupled to a PDA detector to determine gemcitabine concentrations. This method strictly complied with ICH guidelines and is easier to use than LC-MS/MS systems [12-13] but remained more sensitive and stability-indicating than usual HPLC-UV methods [5-7]. It differs from other methods according to the type of system used [32]. The ultra-high pressure brought an improved sensitivity to detect and separate degradation peaks during the degradation test while the use of the PDA detector could measure the entire wavelength range in real time extending the detection of such peaks.

Scientific evidence of the stability of anticancer drugs under specific preparation and storage conditions are required to implement dose-banding safe for the patient. The significant lack of scientific data on the stability of anti-cancer drugs is a major obstacle [33]. Only few references are

available in the literature about the long-term stability of gemcitabine in specific conditions. Ponton et al. [8] assessed the stability of lyophilised gemcitabine reconstituted in 0.9% sodium chloride solution (final concentration of 7.5 and 25 mg/ml) in glass bottles and PVC bags at 25°C. The concentrations of gemcitabine were stable in those conditions for 27 days. The authors didn't investigate the effects of lower temperatures but the risk of crystallisation in cold storage conditions is reported for this anticancer drug [34]. This was confirmed by the works of Xu et al. who studied the physical and chemical stability of hydrochloride salt of gemcitabine after reconstitution under various conditions [9]. They showed the crystallisation of the molecule at a concentration of 38 mg/ml in original vials stored at 4°C for 14 days or more. In the same study, they assessed the stability of the molecule at concentrations of 0.1 mg/ml and 10 mg/ml in PVC bags at 23°C and 4°C for at least 35 days without crystallisation. Considering the risk of crystallisation in cold storage conditions and the lack of data about the compatibility of gemcitabine in polyolefin bags, it was necessary to evaluate the stability required by the dose-banding conditions specified in our study and commonly used in clinic. Our results showed the physical stability of the molecule with the absence of crystals at lower temperatures attested by microscopic examination during the study period. The chemical stability – based on the stability-indicating method – of gemcitabine in polyolefin bag is confirmed for at least 49 days as deadline of our study.

Conclusion

We developed a simple, accurate and stability-indicating UHPLC method to determine gemcitabine concentrations in dose-banding conditions.

This study confirms that gemcitabine in 0.9% sodium chloride solutions at selected standardised rounded doses of 1600 mg/ 292 ml, 1800mg/ 297 ml and 2000 mg/ 303 ml is chemically and physically stable in polyolefin bags at $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ and $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ for at least 49 days. This study supports a centralised production of gemcitabine in accordance with the studied conditions.

Références de la section 3 :

1. Gesto DS, Cerqueira NMFS, Fernandes PA, Ramos MJ. Gemcitabine, A Critical Nucleoside for Cancer Therapy. *Curr Med Chem*. 19(7):1076–87.
2. Blanchard P, Huguet F, André T., Gemcitabine and digestive carcinomas. *Bull Cancer (Paris)*. 2007;94 Spec No Actualites:S104-115.
3. Xie F, Zhao N, Zhang H, Xie D., Circular RNA CircHIPK3 Promotes Gemcitabine Sensitivity in Bladder Cancer. *J Cancer*. 2020 Jan 22;11(7):1907–12.
4. Mini E, Nobili S, Caciagli B, Landini I, Mazzei T. Cellular pharmacology of gemcitabine. *Ann Oncol*. 2006 May;17:v7–12.
5. Kudikala S, Malladi SR, Thota S, Kumar VR., RP-HPLC Method for the Estimation Gemcitabine in API and Parenteral Dosage form. *J Sci Res Pharm JSRP*. 2014 Feb 11;3(1):16–8.
6. Mastanamma S, Ramkumar G, Kumar DA, Rao JVLNS., A Stability Indicating RP-HPLC Method for the Estimation of Gemcitabine HCl in Injectable Dosage forms. *J Chem*. 2010, 7: S 239–44, <https://doi.org/10.1155/2010/724915>
7. Singh R, Shakya AK, Naik R, Shalan N., Stability-Indicating HPLC Determination of Gemcitabine in Pharmaceutical Formulations. *Int J Anal Chem*. 2015 Mar 8;2015:e862592.
8. Ponton J, Munoz C, Rey M, Val M., The stability of (lyophilized) gemcitabine in 0.9% sodium chloride injection. *EJHP*. 2002;(1):23–5.
9. Xu Q, Zhang V, Trissel LA., Physical and Chemical Stability of Gemcitabine Hydrochloride Solutions. *J Am Pharm Assoc* 1996. 1999 Apr 1;39(4):509–13.
10. Marangon E, Sala F, Caffo O, Galligioni E, D’Incalci M, Zucchetti M., Simultaneous determination of gemcitabine and its main metabolite, dFdU, in plasma of patients with advanced non-small-cell lung cancer by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Mass Spectrom JMS*. 2008 Feb;43(2):216–23.
11. Xu Y, Keith B, Grem JL., Measurement of the anticancer agent gemcitabine and its deaminated metabolite at low concentrations in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2004 Apr 5;802(2):263–70.
12. Sun Y, Tang D, Chen H, Zhang F, Fan B, Zhang B, et al., Determination of gemcitabine and its metabolite in extracellular fluid of rat brain tumor by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry using microdialysis sampling after intralesional chemotherapy. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2013 Mar 1;919–920:10–9.
13. Gong X, Yang L, Zhang F, Liang Y, Gao S, Liu K, et al., Validated UHPLC-MS/MS assay for quantitative determination of etoposide, gemcitabine, vinorelbine and their metabolites in patients with lung cancer. *Biomed Chromatogr BMC*. 2017 Nov;31(11).
14. 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 Sep 25;107(7):1100–6.

15. Pérez Huertas P, Cueto Sola M, Escobar Cava P, Borrell García C, Albert Marí A, López Briz E, et al., Applying dose banding to the production of antineoplastic drugs: a narrative review of the literature. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp*. 2015 Jul 1;39(4):210–6.
16. Reinhardt H, Trittler R, Eggleton AG, Wöhrl S, Epting T, Buck M, et al., Paving the Way for Dose Banding of Chemotherapy: An Analytical Approach. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2017;15(4):484–93.
17. Kaestner SA, Sewell GJ., Chemotherapy dosing part I: scientific basis for current practice and use of body surface area. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2007 Feb;19(1):23–37.
18. Plumridge RJ, Sewell GJ., Dose-banding of cytotoxic drugs: A new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2001 Sep 15;58(18):1760–4.
19. Hecq JD., Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. *Ann Pharm Fr*. 2011 Jan;69(1):30–7.
20. Koundalijan J., Setting up a CIVAS. In: *The CIVAS Handbook*. 1st ed. London Pharmaceutical Press; 1998. p. 1–5.
21. Mi W, Li L, Zhang Y, Yang P, Miao P, Liu X., Chinese centralised intravenous admixture service (CIVAS), an emerging pharmaceutical industry: survey of the recent advances of CIVAS in China. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2018 May;25(3):165–8.
22. Duffull S. Dose banding – Weighing up benefits, risks and therapeutic failure. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Jul;88(7):3474–82.
23. Closset M, Onorati S, Colsoul ML, Goderniaux N, Bihin B, Jamart J, et al., Long-term physico-chemical stability of 5-fluorouracil at standardised rounded doses (SRD) in MyFuser® portable infusion pump. *J Chemother*. 2021 Oct 3;33(7):486–91.
24. Jessurun JG, Hunfeld NGM, van Rosmalen J, van Dijk M, van den Bemt PMLA., Effect of a Pharmacy-based Centralized Intravenous Admixture Service on the Prevalence of Medication Errors: A Before-and-After Study. *J Patient Saf*. 2022 Dec 1;18(8):e1181–8.
25. 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;97(3):24–35.
26. Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. 2006;15.
27. Hecq JD, Soumoy L, Closset M, Colsoul ML, Jamart J, Galanti L., Microwave Freeze-thaw Technique for Injectable Drugs: A Review Updated from 1980 to 2021. *Int J Pharm Compd*. 2021 Nov 1;25(6):446–62.
28. Lahlou A, Blanchet B, Carvalho M, Paul M, Astier A., Mechanically-induced aggregation of the monoclonal antibody cetuximab. *Ann Pharm Fr*. 2009 Sep;67(5):340–52.
29. EMA. ICH Q1E Evaluation of stability data - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2022 Dec 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1e-evaluation-stability-data-scientific-guideline>
30. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, Agrawal YK. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs-A review. *J Pharm Anal*. 2014 Jun;4(3):159–65.

31. European PHarmacopea, EP9.0_02__678.pdf [Internet]. [cited 2023 Feb 10]. Available from: https://file.wuxuwang.com/yaopinbz/EP9/EP9.0_02__678.pdf
32. Chen G, Svirskis D, Wen J., Development and validation of a stability indicating isocratic HPLC method for gemcitabine with application to drug release from poly lactic-co-glycolic acid nanoparticles and enzymatic degradation studies. *J Pharm Pharmacol*. 2015 Nov;67(11):1528-36. doi: 10.1111/jphp.12470. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26369422.
33. Benizri F, Bonan B, Ferrio AL, Brandely ML, Castagné V, Théou-Anton N, et al., Stability of antineoplastic agents in use for home-based intravenous chemotherapy. *Pharm World Sci*. 2009 Feb 1;31(1):1–13.
34. Manners S, Galettis P, Souza P de., Conditions causing gemcitabine crystallization. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2011 Dec;17(4):395–9.

Potential sampling errors in stability studies due to dead volume in closed system transfer devices

Article publié dans *Journal of Pharmacy Technology*, 2024 Dec; 40(6):296-299

 Check for updates

Case Report

Potential Sampling Errors in Stability Studies Due to Dead Volume in Closed System Transfer Devices

Journal of Pharmacy Technology
1–4
© The Author(s) 2024
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/87551225241285319
journals.sagepub.com/home/pmt

 Sage

Mélanie Closset, MD^{1,2,3} , **Maire-Lise Colsoul, MS, PhD^{1,3}**,
Benoît Bihin, MS, PhD^{2,4} , **Jean-Daniel Hecq, PharmD, PhD^{2,5}**,
Pascal Odou, PharmD, PhD³, and **Laurence Galanti, MD, PhD^{1,2}**

M.Closset^{1,3,5}, M.-L. Colsoul^{1,3}, B. Bihin^{3,4}, J.-D. Hecq^{2,3}, P. Odou⁵, L.Galanti^{1,3}

¹ Medical Laboratory, CHU UCL NAMUR, Avenue Thérassse 1, 5530 Yvoir, Belgium

² Pharmacy Departement, CHU UCL NAMUR, Avenue Thérassse 1, 5530 Yvoir, Belgium

³ Drug Stability Research Group, CHU UCL NAMUR, Avenue Thérassse 1, 5530 Yvoir, Belgium

⁴ Scientific Support Unit (USS), CHU UCL Namur, Yvoir, Belgium

⁵ University of Lille, CHU Lille, URL7365 – GRITA – Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000 Lille, France

Abstract

Background: closed system transfer devices (CSTD) are useful since they help to reduce the exposure of healthcare professionals to hazardous drugs when they compound or administer them. As well, CSTD may be used in stability studies conducted on anticancer drugs. During a long-term stability study about polyolefin bags of gemcitabine, the Tevadaptor[®] device was suspected of causing a bias in the evaluation of the concentrations of the first aliquots extracted from the studied bags.

Objective: the objectives are to determine whether the use of a CSTD to prepare a drug solution and to withdraw it from a bag can interfere on the measured concentration compared to the expected one and to suggest hypothesis to explain the phenomenon.

Method: in the first experiment, three polyolefin bags of gemcitabine (5.4 mg/mL) were prepared under aseptic conditions using the Tevadaptor Luer Lock Adaptor[®]. The day of preparation (D0), five aliquots of 3.8 ml each were sequentially withdrawn from each polyolefin bag using the Tevadaptor Luer Lock Adaptor[®]. After one day (D1), a new aliquot was withdrawn from each bag. In the second experiment, three polyolefin bags of gemcitabine (5.4 mg/ml) were prepared under aseptic conditions using a needle. One aliquot was extracted using a needle just after the preparation from each bag (D0), and another aliquot was extracted on day one (D1). The concentrations of all aliquots were measured by liquid chromatography coupled to a photodiode array (PDA) detector during the same run.

Results and discussion: the concentrations of the first aliquots extracted on day zero from the polyolefin bags using the Tevadaptor Luer Lock Adaptor[®] exhibit an overestimation of 26% ([95%CI: 23%-29%] P<0.001) in comparison to other aliquot concentrations. The overestimation measured for the first aliquot on day zero is not found for subsequent aliquots, or while using a needle to bypass the Tevadaptor[®] device.

Conclusion: this brief study highlights the bias that may arise when using CSTDs in stability studies. Such devices should always be used with comprehensive understanding of the technical specifications of the system in stability studies.

Introduction

The use of closed system transfer devices (CSTD) to prepare hazardous drugs helps to reduce drug contaminants. They are defined as «devices designed to prevent the transfer of contaminants into the environment during drug transfer between the vial and syringe by maintaining a closed connection».¹

They also prevent the escape of hazardous vapors outside the system during drug compounding and administration.² Many brands of CSTDs are available on the market, all serving the same purpose.

The Tevadaptor[®] devices from Braun³ were used in a previous long-term stability study about gemcitabine in dose-banding conditions⁴ to prepare the bags and to periodically withdraw aliquots of 3.8 mL for stability testing. Preliminary results of the study indicated that, the concentrations obtained from aliquots withdrawn on day zero (the day of preparation) were approximately 25% higher than the expected concentrations. However, from day one onwards, the measured concentrations aligned with the expected concentrations for the entire duration study period. A recent study⁵ suggested that the transfer of products via CSTDs may over- or underdose the final concentrations of preparations, especially for small-volume preparations. A potential contamination of the solution of the first withdrawn aliquot by the concentrated solution kept in the dead volume of the transfer device must be assessed.

The objectives are to determine whether the use of a CSTD to prepare a drug solution and to withdraw it from a bag can interfere on the measured concentration compared to the expected one and to suggest hypothesis to explain the phenomenon.

Methods

Solutions preparation

For the first experiment, three polyolefin bags of gemcitabine were prepared aseptically under a vertical laminar airflow hood (Clean Air CA R (E/S) 6 D-V-T, Germany). The preparation was made manually by an injection of 42 mL of the brand solution of gemcitabine (38 mg/mL, FRESENIUS KABI, lot87210442BC, Germany) using a 50 mL syringe with a Tevadaptor Syringe Adaptor[®] (BRAUN, United Kingdom) into a polyolefin bag of 250 mL 0.9% sodium chloride solution (CARELIDE, lot 22020902, France) using the Tevadaptor Luer Lock Adaptor[®] (BRAUN, United Kingdom) to produce banding doses of 1600 mg (5.4 mg/mL). The company indicates a dead-space volume of 0.16 mL for Tevadaptor Luer Lock Adaptor.⁶

On the day of the preparation, five aliquots (Day 0 : 1-5) of 3.8 ml each were sequentially removed from each polyolefin bag using the Tevadaptor Luer Lock Adaptor[®] coupled to a 10 mL syringe and were immediately frozen⁷. After one day, a new aliquot (Day 1) was withdrawn from each bag and was immediately frozen.

For the second experiment, three polyolefin bags of gemcitabine were prepared under the same process but without using the Tevadaptor[®] device coupled to a 10 mL syringe. On the day of the preparation, one aliquot (Day 0) was removed from each polyolefin bag using a needle and

immediately frozen. After one day, a new aliquot (Day 1) was withdrawn from each bag and immediately frozen.

Chromatographic assay

Gemcitabine was measured with an ultra-high performance liquid chromatography system (UHPLC; Acquity UPLC-H Class, Waters, Milford, USA) coupled to a photodiode array detector (PDA; Acquity, Waters) following the method previously described⁴. To avoid variability due to experimental conditions, all aliquots were defrosted together and were manually diluted 100-fold in purified water just before chromatographic analyses. The analyses were performed in triplicate.

Statistical method

The statistical analysis is based on a linear mixed model where the response is the logarithm of the concentration of gemcitabine. This model includes the time (D0 vs D1), the device (Tevadaptor vs needle) as well as a binary variable indicating if the aliquot is the first from the Tevadaptor (1=yes, 0=no) as fixed effects and a random intercept per bag to account for correlation between measurement made on the same bag.

With this model we can estimate the expected overestimation occurring with the first aliquot withdrawn through the Tevadaptor device.

This analysis was performed using R 4.3.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Austria, Vienna, 2021) and the following packages: ggplot2 (for the graphical representation of data) and lme4 (to fit linear mixed models).

Results

The figure 1 presents the measured concentration of gemcitabine of each aliquot from the three bags withdrawn through a needle on day zero and on day one. It also displays the measured concentration of gemcitabine of each aliquot from the three bags withdrawn through the Tevadaptor[®] device on Day 0 (5 successive aliquots) and on Day 1. In both cases, the expected concentration was 5.4 mg/mL.

The statistical method used to estimate the expected overestimation occurring with the first aliquot of the Tevadaptor device gives a mean bias between 23 and 29% (Estimation: 26% [95%CI: 23%-29%] P<0.001).

The potential contamination of the first aliquot (Day 0: 1) by the high concentrated brand solution included in the dead volume of the Tevadaptor device can be calculated as follow:

$$\frac{(38 \text{ mg/mL} \times 0.16 \text{ mL}) + (5.4 \text{ mg/mL} \times 3.64 \text{ mL})}{3.8 \text{ mL}} = 6.77 \text{ mg/mL}$$

- 38 mg/mL is the concentration of the brand solution
- 0.16 mL is the dead volume of the brand solution withdrawn from the Tevadaptor®
- 5.4 mg/mL is the concentration of the polyolefin bag
- 3.64 mL is the volume withdraw from the polyolefin bag
- 3.8 mL is the total volume of the first aliquot withdrawn

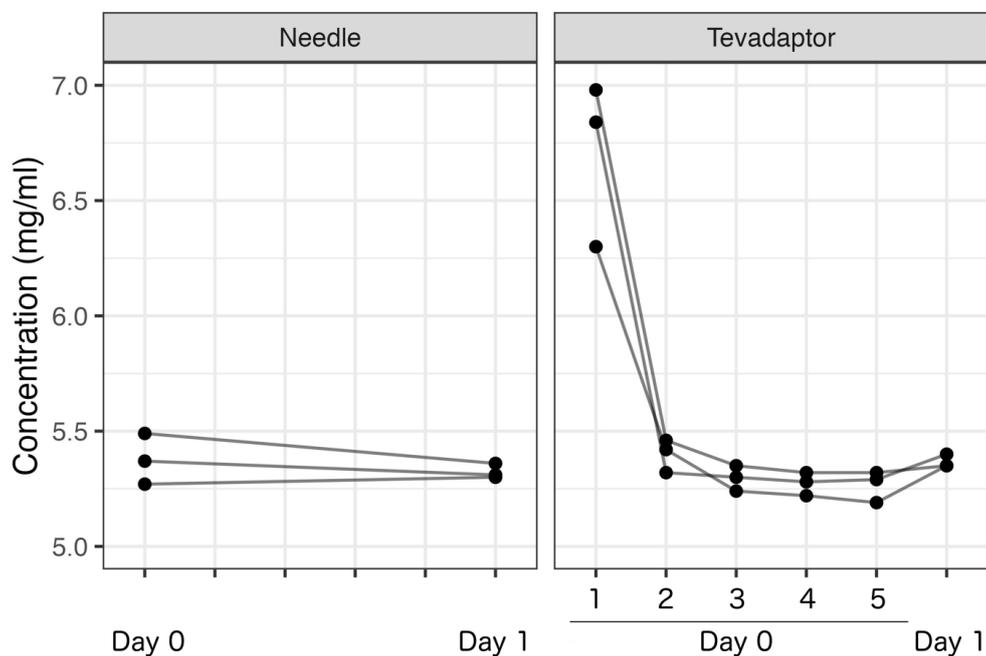


Figure1: Evolution of gemcitabine concentration in aliquots withdrawn from the three polyolefin bags on day 0 and 1 using a needle (left) and in the five successive aliquots withdrawn on day 0 and 1 from the three polyolefin bags using the Tevadaptor Device (right).

Discussion and conclusion

The first experiment revealed a difference in concentrations between the initial and the subsequent aliquots, that exceed the variability of the method (1.4%).⁴ While subsequent aliquots exhibited a measured concentration close to the expected concentration (5.4 mg/mL), the concentration of the first aliquot was measured 26 % higher (6.71±0.31 mg/mL). These results align with those obtained in the preliminary stages of the stability study⁴ and suggest that the differences between the concentrations of the first and subsequent aliquots are not related to a time effect. This experiment

supports the hypothesis of the presence of residual fluid highly concentrated in the CSTD dead-space. The calculation of the theoretical concentration of the first aliquot withdrawn through the Tevadaptor device considering a contamination with 0.16 mL of high concentrated solution (38 mg/mL) gives a result of 6.77 mg/mL. This is in concordance with the measured concentration (6.71 ± 0.31 mg/mL) and reinforces the hypothesis.

To confirm this hypothesis, the second experiment aimed to bypass the Tevadaptor Luer Lock Adaptor[®] by withdrawing aliquots using a needle. In this case, the concentrations of Day 0 (5.38 ± 0.11 mg/mL) and Day 1 (5.32 ± 0.04 mg/mL) remained constant given the variability of the method.⁴ This highlights that bypassing the Tevadaptor allowed to find the expected concentration.

In this study, the impact of the dead volume of the Tevadaptor Luer Lock Adaptor[®] was proportional to the small volume of the first aliquot withdrawn for the stability test. However, this dead volume would have no impact when the entire infusion bag (292 mL) is administered to the patient. Moreover, the homogenization of the solution through the Tevadaptor Luer Lock Adaptor[®] during the preparation could eliminate the high concentrated solution in the dead volume of the device. In practical terms, after injecting the 42 mL of drug solution into the bag, the same volume should be withdrawn back into the syringe and injected again into the bag. The two or threefold repetition of the operation would ensure homogeneity between the solution in the bag and the solution of the dead-space of the tevadaptor, as recommended by Braun[®]. In some cases, devices may have a dead volume as high as 0.58 mL.⁸ When drugs are packaged in small volumes the use of a CSTD vial adaptor with a large dead volume may result in under- or incorrect dosing⁹, which reinforces the importance of carefully following the instructions for use.

Other challenges faced by companies that commercialized CSTD include particle formation and incompatibility during dose preparations.⁹⁻¹¹ Nevertheless, the risks associated with the use of CSTDs should not overshadow their advantages. First, the use of CSTDs reduces drug leakage.¹² Second, they help to minimize surface contamination, especially from cytotoxic infusion preparations.¹³ Third, they contribute to reduce occupational exposure to anti-cancer drugs¹⁴, although a 2018 review challenges this aspect.¹⁵

Several limitations affect this study. First, only one anti-cancer drug have been studied and the results obtained cannot be extrapolated to a whole range of pharmaceuticals. Second, only one model of CSTD is described and does not predict the potential pitfalls of other systems.

This study highlights one bias that may arise when using a CSTD in a stability study. Despite the protective benefits they provide, such devices should always be used cautiously in stability studies,

with a comprehensive understanding of the technical specifications of the system and their potential impact on the study's design.

Références de la section 4 :

1. Power L. Closed-system transfer devices for safe handling of injectable hazardous drugs. *Pharmacy Practice News* [Internet]. 2013 Jun; Available from: http://www.pharmacypracticenews.com/download/cstd_ppn0613_wm.pdf.
2. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings [Internet]. [cited 2024 Apr 1]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/6570>
3. Tevadaptor® - CTSD for the Administration of Hazardous Drugs [Internet]. [cited 2024 Mar 29]. Available from: <https://www.bbraun-vetcare.co.uk/en/products-and-therapies/infusion-therapy/tevadaptor-.html>
4. Closset M, Colsoul ML, Goderniaux N, Bihin B, Jamart J, Onorati S, et al. An ultra-high-performance chromatography method to study the long term stability of gemcitabine in dose banding conditions. *J Pharm Biomed Anal*. 2023 Apr 1;227:115290.
5. Lehermayr C, Schmelzer B, Kropf M. Closed System Transfer Devices (CSTDs): Understanding Potential Over- and Under- Dosing of Liquid Vial Drug Products and How to Generally Mitigate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023 Sep 1;112(9):2532–7.
6. Tevadaptor frequently asked questions [Internet]. [cited 2024 Aug 16]. Available from: <http://tevadaptor.com.evolution.co.il/Faq.aspx?catid=0>
7. Hecq JD, Soumoy L, Closset M, Colsoul ML, Jamart J, Galanti L. Microwave Freeze-thaw Technique for Injectable Drugs: A Review Updated from 1980 to 2021. *Int J Pharm Compd*. 2021 Nov-Dec;25(6) 446-462. PMID: 34807839.
8. Kagdi R, Le K, Doucet D, Ludlow J, Rinella JV. Determination of Holdup Volume and Transient Contact Compatibility of Closed System Transfer Devices for a Reconstituted Lyophilized Drug Product. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020 Nov 1;109(11):3504–11.
9. Sreedhara A, Zamiri C, Goswami S, Weiser S, Cram M, Christian TR, et al. Challenges of Using Closed System Transfer Devices With Biological Drug Products: An Industry Perspective. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020 Jan 1;109(1):22–9.
10. Wilkinson AS, Allwood MC, Morris CP, Wallace A, Finnis R, Kaminska E, et al. Performance testing protocol for closed-system transfer devices used during pharmacy compounding and administration of hazardous drugs. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205263.
11. Wozniowski M, Besheer A, Sediq AS, Huwyler J, Mahler HC, Levet V. Characterization of Silicone from Closed System Transfer Devices and its Migration into Pharmaceutical Drug Products. *J Pharm Sci*. 2024 Feb;113(2):419–26.
12. Piccardo MT, Forlani A, Izzotti A. Effectiveness of Closed System Drug Transfer Devices in Reducing Leakage during Antineoplastic Drugs Compounding. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 28;18(15):7957.
13. Vyas N, Turner A, Clark JM, Sewell GJ. Evaluation of a closed-system cytotoxic transfer device in a pharmaceutical isolator. *J Oncol Pharm Pract*. 2016 Feb;22(1):10–9.

14. Vyas N, Yiannakis D, Turner A, Sewell GJ. Occupational exposure to anti-cancer drugs: A review of effects of new technology. *J Oncol Pharm Pract.* 2014 Aug;20(4):278–87.
15. Gurusamy KS, Best LM, Tanguay C, Lennan E, Korva M, Bussi eres JF. Closed-system drug-transfer devices plus safe handling of hazardous drugs versus safe handling alone for reducing exposure to infusional hazardous drugs in healthcare staff. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 27;3(3):CD012860.

Chapitre 2 : Analyse de minimisation des coûts

L'évaluation des implications financières du dose-banding passe par une analyse médico-économique.

Le recours au dose-banding pour l'administration de chimiothérapies anticancéreuses a un impact direct sur le mode de production de ces poches. Une administration de doses individualisées ou personnalisées exige une production au coup par coup. Celle-ci est amorcée à l'arrivée du patient dans l'unité de soins et après que son bilan clinique et biologique autorise l'administration de la chimiothérapie. Le recours au dose-banding permet de repenser le procédé de production. Plus précisément, le principe du dose-banding repose sur l'utilisation de doses fixes, écartées de $\pm 5\%$ de la dose personnalisée théorique des patients. Sous réserve de la stabilité, dont celle des propriétés physico-chimiques des molécules anticancéreuses dans leur reconditionnement pour l'administration, l'utilisation de doses fixes permet d'envisager une production anticipée de ces préparations. Le dose-banding permet donc par principe de penser le découplage de la production et de l'administration des traitements anticancéreux.

A l'échelle du département de pharmacie, une production en série a un impact théorique sur les coûts du personnel, sur le matériel utilisé pour la production ainsi que sur les produits pharmaceutiques d'intérêt. A l'échelle de l'institution, le fait de pouvoir délivrer immédiatement une poche prête à l'emploi aux unités de soin peut avoir un impact sur le flux des patients dans l'unité suite à la diminution du délai pour l'obtention du traitement. La diminution des temps d'attente intra-hospitaliers contribue par ailleurs à améliorer la qualité de vie des patients.

Dans le contexte d'une évaluation de l'impact économique du recours au dose-banding sur le département de pharmacie, une étude de minimisation des coûts a été réalisée. Celle-ci compare les coûts directs et indirects mobilisés par les deux modalités de production de doses de chimiothérapie.

Comparaison des coûts de production de gemcitabine en doses individualisées et en doses standardisées.

Une version révisée de cet article est acceptée dans la revue Bulletin du Cancer

Mélanie Closset^{1,3,4}, Louise Lombet², Justine Hubert^{2,3}, Laura Soumoy^{2,3}, Jean-Daniel Hecq³, Pascal Odou⁴, Laurence Galanti³

¹Laboratoire de biologie clinique, CHU UCL NAMUR, Avenue Thérasse 1, 5530 Yvoir, Belgique

²Département de pharmacie, CHU UCL NAMUR, Avenue Thérasse 1, 5530 Yvoir, Belgique

³Drug Stability Research Group, CHU UCL NAMUR, Avenue Thérasse 1, 5530 Yvoir, Belgique

⁴Université de Lille, CHU Lille, URL7365 – GRITA – Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000 Lille, France

Résumé

Introduction : les doses de chimiothérapies anticancéreuses sont souvent adaptées à la surface corporelle des patients et produites individuellement. Alternativement, le dose-banding promeut une production en série de doses fixes définies cliniquement, pour lesquelles une déviation standard de $\pm 5\%$ détermine une « bande » intégrant des doses individuelles calculées sur base de la surface corporelle. L'objectif est de comparer les coûts d'une production de gemcitabine individualisée et en série dans une unité de reconstitution centralisée de chimiothérapies.

Méthode : l'étude s'est déployée au travers d'une analyse de minimisation des coûts. La première étape a été de répertorier le pourcentage de préparations de gemcitabine éligibles à la standardisation sur une période d'un an et de définir les doses standardisées d'intérêt clinique en considérant une déviation standard de $\pm 5\%$. La seconde étape a consisté à comparer les coûts directs et indirects d'une production individualisée avec ceux d'une production en série.

Résultats : le pourcentage de préparations standardisables a été évalué à 69.8% avec des doses standardisées de 1500 mg $\pm 5\%$, 1600 mg $\pm 5\%$, 1800 mg $\pm 5\%$, 2000 mg $\pm 5\%$ et 2200 mg $\pm 5\%$. La comparaison des coûts de production pour un total de 324 poches sur un an montre que le recours au *dose-banding* réduit les coûts de 8.3%.

Discussion : La différence de coûts entre une production individualisée au coup par coup et une production sériée à des doses standardisées de poches de gemcitabine est en faveur du *dose-banding*. L'analyse pourrait être étendue à d'autres molécules anticancéreuses.

Introduction

La problématique du calcul des doses de chimiothérapies fait débat depuis plusieurs années en Europe. Historiquement, l'adaptation de doses individuelles de chimiothérapie en fonction de la surface corporelle prend ses racines dans l'utilisation de cette donnée biométrique pour les calculs de doses de parentérales en médecine pédiatrique, puis pour les molécules présentant un index thérapeutique étroit et, finalement, dans l'établissement de protocoles pour les phases I d'essais cliniques d'anticancéreux (1,2). Dans ce contexte, son utilisation s'est progressivement étendue plus largement pour le calcul de doses de nombreuses chimiothérapies anticancéreuses (3,4).

La pertinence de cette approche est cependant fréquemment remise en question : d'un côté, les différentes formules disponibles ne permettent pas toutes d'obtenir un résultat consensuel pour un patient (5) et de l'autre, une faible variation par rapport à la dose calculée ne majorerait ni la toxicité ni la variabilité de la réponse individuelle (6). Au rang des alternatives, on retrouve le concept de standardisation des doses ou « dose-banding » qui repose sur l'utilisation, pour une molécule donnée,

de doses fixes, seules ou en combinaison, pour obtenir une dose délivrée qui soit suffisamment proche (de $\pm 5\%$) de la dose calculée sur base de la surface corporelle (7,8). La littérature décrit une série de critères d'éligibilité d'une molécule anticancéreuse pour le recours au *dose-banding* (2,7,8): la stabilité physico-chimique à long terme après reconstitution de la molécule, la fréquence de prescription et de préparation, la possibilité de préparer des doses standards en seringues ou en poches et le coût des molécules.

Plusieurs pays européens, parmi lesquels l'Angleterre fait figure de proue, ont d'ores-et-déjà adopté cette approche pour les anticancéreux qui sont éligibles (8–12). Le recours au *dose-banding* pour la préparation des anticancéreux représente une possibilité d'anticipation des préparations avec une production en série. Découpler la production de poches de chimiothérapie de la demande en hôpital de jour constitue en effet une opportunité d'améliorer la maîtrise des coûts de production directs et indirects (médicaments, matériel, temps de préparation, occupation des locaux) ainsi que de limiter les gaspillages en valorisant les poches non administrées (13). A l'heure où les contraintes économiques vont croissant, l'option du *dose-banding* ne peut être négligée. Par ailleurs, cette méthode offre une série d'avantages additionnels, aux rangs desquels on retrouve une sécurisation accrue des processus de production et une réduction du délai d'attente des patients dans les hôpitaux de jour(14,15).

Parmi les cytotoxiques éligibles pour l'implémentation d'un *dose-banding*, la gemcitabine représente un candidat de choix (16,17) pour lequel certaines firmes pharmaceutiques produisent des poches prêtes à l'emploi disponible sur certains marchés (6). Une étude préliminaire menée au CHU UCL Namur avait par ailleurs retenu la gemcitabine comme candidat préférentiel pour l'implémentation d'un *dose-banding* (18). L'étude de stabilité physico-chimique à long terme de cette molécule à des doses standardisées soutient la conservation des poches préparées à l'avance pour une durée minimale de 49 jours (19).

Actuellement une unité de reconstitution (Unité Centralisée de Reconstitution des Cytostatiques ou UCRC) au sein du département pharmacie de l'Institution, prépare les doses de chimiothérapies de manière individualisée pour chaque patient lors de leur arrivée à l'hôpital de jour ou dans les unités de soin. Cette production, entièrement manuelle, s'effectue de manière aseptique au moyen d'un dispositif de transfert en système clos (Tevadaptor®, BRAUN, United Kingdom) dans un contexte contrôlé qui rencontre les normes PIC/S (20). Elle est réalisée sous hottes à flux d'air laminaire (local de préparation classé C et environnement de préparation immédiat sous la hotte classé A selon les bonnes pratiques de laboratoire 2023(21)), chaque étape de la préparation est contrôlée par le système DrugCam® (22) et la libération des poches est effectuée à partir des programmes DrugCam®

et Asclépios. La préparation des doses standardisées serait quant à elle effectuée dans des conditions de préparation identiques avec un stockage possible à $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ ou $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ (19). La libération des poches et leur attribution à un patient nécessiterait dans ce cas un ré-étiquetage. La comparaison des coûts de production des poches de gemcitabine en doses individualisées et en *dose-banding* permettrait de confirmer ou non l'intérêt économique de faire évoluer ce modèle de production.

Objectif

L'objectif de cette étude est de comparer, au sein d'une unité centralisée de reconstitution des cytostatiques, les coûts d'une production de gemcitabine en doses individualisées délivrées au coup par coup à ceux d'une production sériée à des doses standardisées.

Méthode

Parmi les différentes méthodes possibles de comparaison des coûts, l'analyse de minimisation des coûts a été choisie pour cette étude.

Une analyse des doses préparées au sein de l'unité de reconstitution a été réalisée pour déterminer le pourcentage de doses éligibles à la standardisation. Les trois critères retenus sur base de la littérature (5,18,23) pour définir cette éligibilité sont : un pourcentage de doses standardisables supérieur ou égal à 60%, un maximum de cinq doses standardisées pour une molécule, un minimum d'une dispensation par semaine pour assurer une tournante des lots.

Les données ont été extraites à partir du programme Asclépios (24) (Alma, France, v3.9) sur une durée d'un an (01/01/2022 au 01/01/2023). Les préparations comptabilisées sont limitées aux patients traités en dehors d'essais cliniques qui exigent quant à eux des protocoles spécifiques. Les doses standardisées d'intérêt ont été sélectionnées cliniquement sur base des données recueillies et en considérant un pourcentage de déviation de maximum $\pm 5\%$ pour chaque dose standardisée. Le nombre de jours distincts nécessaire à la préparation des doses individuelles a été comptabilisé.

Les coûts de production des poches de gemcitabine en production individuelle et en production en série ont été calculés en tenant compte des coûts directs et indirects. Les coûts directs concernaient les flacons de gemcitabine, les poches de diluant, les consommables utilisés pour la préparation, les coûts de maintenance de la Drugcam® ainsi que le temps de travail des préparateurs. Le temps de travail des deux préparateurs mobilisés par la préparation des poches, l'un sous une hotte à flux laminaire (préparateur 1), l'autre en dehors de la hotte (préparateur 2), a été évalué. Dans les deux systèmes de production, le temps de travail du préparateur sous hotte a été extrait via les données issues du système DrugCam® et celui du préparateur en dehors de la hotte a été chronométré. Les doses individualisées et standardisées sont, dans les deux cas, des préparations hospitalières réalisées

manuellement sous le contrôle du système Drugcam® (vidéonumérisation) et libérées à partir du programme Asclépios. Le processus de standardisation nécessite par ailleurs un stockage à $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ ou à $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ et un ré-étiquetage au moment de la délivrance du produit.

Les coûts indirects reprenaient les coûts relatifs à l'occupation des locaux qui incluent l'amortissement des bâtiments, les assurances, les frais généraux, les frais d'entretien, les énergies (chauffage et électricité) ainsi que les coûts d'amortissement de la hotte à flux laminaire.

La différence de coûts entre une production individuelle et une production sériée est liée aux différences organisationnelles pour la préparation des poches. Chaque type de coût sera affecté de manière variable par le nombre de jours de préparation, par le nombre de poches ou par le nombre de flacons de gemcitabine, eût égard au type de production.

Résultats

Analyse des données de préparation de gemcitabine

Sur la période étudiée, 324 poches ont été préparées individuellement sur 168 jours différents de préparation (Figure 1).

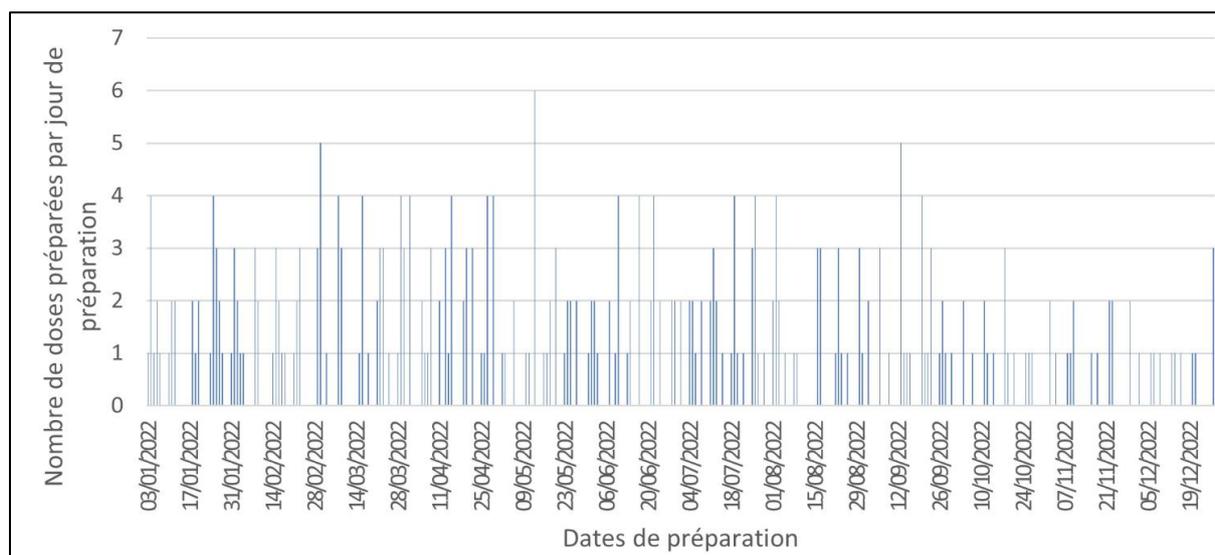


Figure1 : Nombre de poches préparées par jour de préparation (n=168)

Les doses préparées variaient entre 589 mg et 2394 mg. Une analyse du pourcentage de doses standardisables relativement à des doses définies cliniquement en intégrant une déviation standard de $\pm 5\%$ a été effectuée sur base de ces données. Le tableau 1 reprend neuf bandes théoriques couvrant des doses de 760 à 2310 mg, soit 273 poches sur les 324. En considérant un maximum de 5 doses standardisées (1500, 1600, 1800, 2000 et 2200 mg), 226 poches sur 324 auraient pu être

couvertes par la standardisation, soit 69.8% des doses (Figure 2). La dispensation minimale d'une dose standardisée par semaine serait respectée.

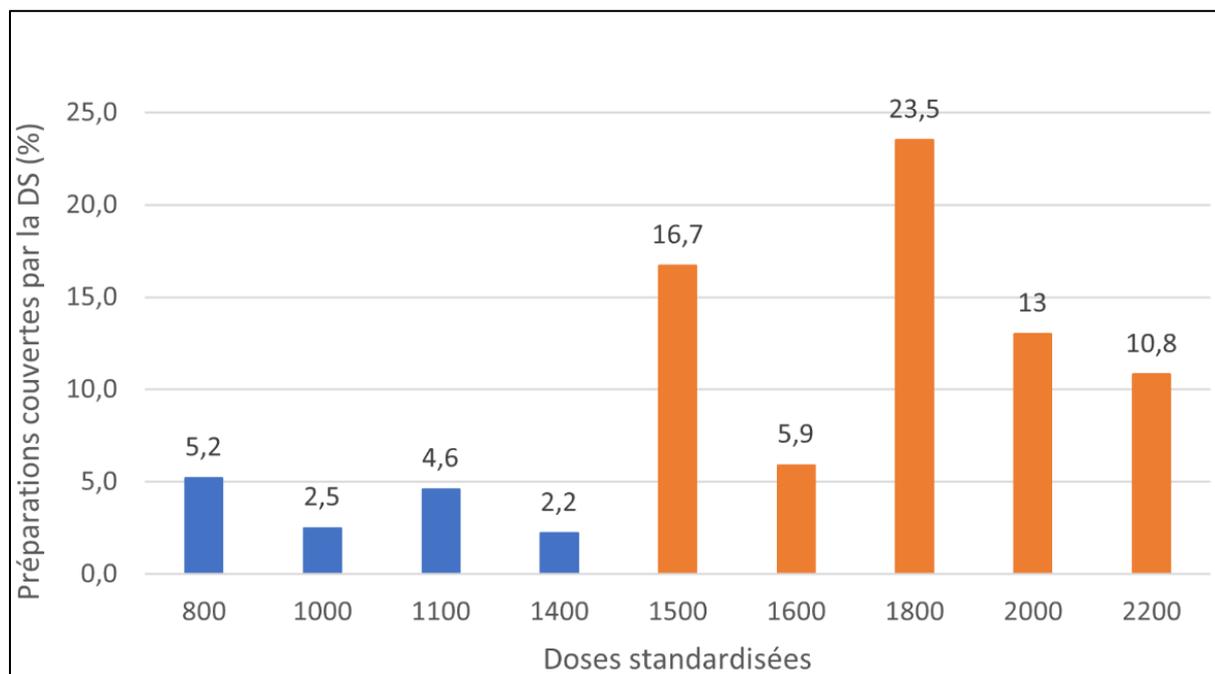


Figure 2 : Pourcentages de préparations de gemcitabine couvertes par chaque dose standardisée (DS). La couleur orange symbolise les doses standardisées retenues pour le dose-banding

Tableau 1 : Analyse des doses standardisées de gemcitabine avec une déviation standard de $\pm 5\%$.

Dose standardisée (DS) (mg)	5% (mg)	Valeur seuil inférieure (mg)	Valeur seuil supérieure (mg)	Nombre de préparations couvertes par la DS	Pourcentage de préparations couvertes par la DS (%)
800	40	760	840	17	5,2
1000	50	950	1050	8	2,5
1100	55	1045	1155	15	4,6
1400	70	1330	1470	7	2,2
1500	75	1425	1575	54	16,7
1600	80	1520	1680	19	5,9
1800	90	1710	1890	76	23,5
2000	100	1900	2100	42	13
2200	110	2090	2310	35	10,8

Analyse des coûts de production d'une poche de gemcitabine en préparation individuelle et en série

Parmi les 168 jours de préparation nécessaires à la production des 324 doses individuelles sur l'année référence, 133 concernent les doses standardisables à 1500, 1600, 1800, 2000 et 2200 mg, 82 les doses non standardisables et 47 à la fois des doses standardisables et non standardisables.

La stabilité de poches de polyoléfinés contenant de la gemcitabine diluées dans du NaCl 0.9% pour obtenir des concentrations finales de 5.5 mg/mL, 6 mg/mL et 6.7 mg/mL, conservées à $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ et à $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ et sans protection constante vis-à-vis de la lumière, a été établie pour une durée de 49 jours. Sur une durée d'un an, cette stabilité de 49 jours permet d'extrapoler que le recours au *dose-banding* nécessiterait théoriquement 8 jours de préparation par an ($365/49 = 7,45$). Compte-tenu du nombre de doses standardisable, la production serait de 31 doses standardisées par jour de campagne (Tableau 2)

Tableau 2 : Nombre de poches à produire par jour de production pour chaque dose standardisée.

Doses standardisées (mg)	Nombre de poches	Nombres théoriques de poches par jour de campagne (n=8)	Nombre de poches effectif par jour de campagne (n=8)
1500	54	6,75	7
1600	19	2,38	3
1800	76	9,5	10
2000	42	5,25	6
2200	35	4,38	5
Total	226	28,26	31

Coûts directs

Au sein de l'UCRC, les chimiothérapies de gemcitabine sont préparées à partir d'un flacon prêt à l'emploi de gemcitabine (2000 mg/52.6ml), dilué dans des poches en polyoléfine contenant du chlorure de sodium (NaCl) 0.9% de 250 ml, quelle que soit la dose, préparée individuellement ou en série. Les flacons de gemcitabine sont conservés 28 jours après ouverture (25–27) à température ambiante et sans protection vis-à-vis de la lumière, afin de limiter au maximum les pertes de produits. Les consommables sont différenciés en plusieurs catégories. On retrouve d'une part le matériel de protection des préparateurs et d'autre part le matériel nécessaire au transfert des solutions et à la préparation de la poche. Le matériel d'emballage et de conditionnement (fiche de production, emballage et étiquetage) ainsi que le matériel de perfusion sont identiques d'un procédé à l'autre. Un ré-étiquetage est nécessaire pour les préparations standardisées, au moment de leur réattribution.

Les coûts personnels liés au temps de préparation complètent la liste des coûts directs. La quantité des différents paramètres de cette liste varie en fonction du type de préparation choisi (individualisée ou en série) eu égard à trois variables : le nombre de jours de préparation, le nombre de poches et le nombre de flacons de gemcitabine (Tableau 3).

Tableau 3 : Coûts unitaires et impact du type de production sur leur quantité.

DS = dose standardisée, DI = dose individualisée et C = commun.

L'amortissement de la hotte à flux laminaire et calculé sur 7 ans, celui de la Drugcam, sur 10 ans.

Nature des coûts		Prix HTVA (€)	Variable affectant la quantité des coûts		
			Nombre de jours	Nombre de poches	Nombre de flacons
Matériel de protection	Charlotte	0.12	C		
	Masque	0.09	C		
	Gants stériles	1.42	C		
	Blouse	7.06	C		
Matériel de transfert de solutions	Tevadaptor flacon	3.63			C
	Tevadaptor seringue	4.07	DS	DI	
	Tevadaptor poche	0.77		C	
	Seringue	1.16	DS	DI	
	Sachet de compresses	0.24	DS	DI	
Produits pharmaceutiques	Poche NaCl 0.9%	1.34		C	
	Gemcitabine (flacon de 2000 mg/52.6ml)	71.57			C
Ré-étiquetage des préparations	Prix par étiquette	0.1		DS	
Temps de travail d'un préparateur	Prix / sec	0.01		C	
Occupation des locaux	Prix au m ²	261.42	C		
Hottes à flux laminaires	Amortissement et Maintenance annuels	5643	C		
Drugcam®	Amortissement annuel	3800	C		

Coûts indirects

Les coûts indirects sont estimés à 261,42€/m² pour l'année 2022 au niveau de l'établissement. L'UCRC occupant une surface de 30 m², le coût d'utilisation des locaux est de 7842,6 € pour cette même période. Les coûts informatiques sont identiques d'un processus de production à l'autre (Drugcam®). L'amortissement annuel et la maintenance de la hotte à flux laminaire ont été inclus aux coûts indirects de manière identique dans les deux approches.

Calcul du coût annuel de la production de poches de gemcitabine en doses individualisées et en dose-banding

Le tableau 4 reprend le détail de l'impact du mode de production sur les variables affectant les coûts et sur le temps de préparation. Le nombre de flacons de gemcitabine nécessaire dans chaque approche a été calculé en réalisant d'une part la somme des dosages unitaires en production individuelle et d'autre part la somme des dosages en série. Les deux sommes ont ensuite été divisées chacune par le dosage d'un flacon (2000 mg).

Tableau 4 : Impact du mode de production sur les variables affectant la quantité des coûts et sur le temps de préparation.

**DI = dose individualisée, DS = dose standardisée, DNS = dose non standardisable, sec = seconde.
Préparateur 1 = sous hotte, Préparateur 2 = en dehors de la hotte.**

Mode de production	Production individualisée	Production intégrant le dose-banding	
		DS	DNS
Type de dose	DI	DS	DNS
Nombre de jours	168	8	82
Nombres de poches	324	226	98
Nombre de flacons	260	203.6	56.4
Temps de préparation préparateur 1/poche (sec)	128	93.2	128
Temps de préparation préparateur 2/poche (sec)	15	8.8	15

Sur base des tableaux 3 et 4, le calcul des coûts (directs de 25632,77€ et indirects de 17285,6€) a permis d'estimer un montant annuel de 42918,37€ pour une production individualisée. Le calcul des coûts dans l'hypothèse du dose-banding associe les coûts de production des doses standardisées en série (16237,21€) à celui des doses non-standardisables dont la production reste individuelle (6665,24 €) ainsi qu'aux coûts indirects 17285,6€). Le montant annuel pour une production qui intègre le dose-banding est donc de 40188,05 €.

Discussion

Le choix du type d'analyse médico-économique

Le recours à une étude de minimisation des coûts est justifié dans ce contexte de comparaison de coûts de production au regard de deux éléments : la perspective adoptée et l'équivalence des effets (28,29). Premièrement, la perspective retenue pour évaluer les impacts économiques de cette approche est celle du département de pharmacie hospitalière. Ce sont donc les coûts et bénéfices au niveau de l'unité de production qui sont considérés. Deuxièmement, les effets des deux stratégies peuvent être considérés comme identiques d'un point de vue thérapeutique. Il n'y a pas d'argument d'une majoration de la variabilité individuelle ni de la toxicité lors du recours au dose-banding avec une déviation standard de $\pm 5\%$ (23). Cependant, les effets de l'implémentation d'une intégration du dose-banding à la production sont susceptibles de dépasser le cadre du département de pharmacie hospitalière. Les arguments en faveur du dose-banding reprennent la diminution du délai d'attente des patients avant de recevoir leur chimiothérapie. En effet, l'administration du traitement est le plus souvent conditionnée à un entretien médical et à un bilan sanguin qui constituent donc des impératifs au déclenchement de la préparation. Une production en série par l'intégration du dose-banding permet de découpler la production de l'état clinique du patient et de réduire les délais d'attente. Un tel gain de temps impacte le patient lui-même (amélioration de la qualité de vie) ainsi que l'unité de soin dont la durée d'occupation des locaux par patient diminue. Une analyse coût-utilité pourrait donc également être déployée si l'on choisit d'adopter une perspective sociétale.

Dose-banding versus médecine personnalisée

La question de la pertinence du dose-banding peut légitimement se poser dans l'éventail thérapeutique actuel. D'un côté, la part de doses fixes s'accroît progressivement dans les traitements oncologiques, notamment dans le cadre de l'immunothérapie (17). De l'autre, la pharmacogénomique incite au développement de traitements « sur mesure » (30). Si ces évolutions occupent une place croissante dans l'arsenal thérapeutique, un certain nombre de patients continuent de bénéficier de traitements plus conventionnels au cours de leur parcours thérapeutique et la pression financière sur les institutions de soin est telle que toute piste d'optimisation doit être considérée.

Calculs des coûts

Quatre précisions peuvent être apportées quant au calcul des coûts. Premièrement, l'occupation des locaux est basée sur un prix au m² au niveau institutionnel. Le prix au m² pour la surface occupée par l'UCRC constitue donc un montant fixe qui n'est pas affecté par le temps d'occupation effectif. Ainsi, les coûts indirects annuels sont équivalents quel que soit le type de production étudié. Deuxièmement,

l'intégration d'un dose-banding à la production est possible si la standardisation des doses couvre plus de 60% de la production avec un maximum de cinq doses standardisées (5). L'étude déployée ici rencontre ces critères (69,8% de standardisation avec cinq doses standardisées) mais les doses non standardisables (30,2%) échappent à toute rationalisation des coûts. Troisièmement, le nombre de flacons de gemcitabine nécessaire à la production des poches sur un an a été calculé en fonction du nombre total de milligrammes nécessaires, et non en fonction des jours de préparation. Cette approche est rendue possible par le fait que l'UCRC autorise la conservation des flacons de gemcitabine ouverts pendant 28 jours, de nombreuses données de la littérature confirmant cette durée minimale de stabilité (25–27). La réutilisation des flacons sur une telle durée permet d'éviter toute perte de produit pharmaceutique. Quatrièmement, le dose-banding permet théoriquement de réutiliser rapidement une poche qui n'aurait finalement pas pu être administrée à un patient x en la réattribuant à un patient y. Cette approche est plus compliquée en cas de production individualisée : de la gemcitabine peut être ajoutée à la poche non utilisée si un patient pour lequel la dose souhaitée est plus élevée se présente pour son traitement. Le dose-banding constitue ainsi une opportunité de réduire le gaspillage. Dans cette étude, ce gain n'a toutefois pas été intégré au calcul de coût dans la mesure où aucune poche préparée sur base individuelle n'a dû être jetée au cours de l'année 2022.

Intérêt financier du dose-banding

Dans cette étude, la différence de coût sur une année pour une production individualisée instantanée ou pour une production anticipée en série s'élève à 273032 € pour 324 poches de gemcitabine. Comme le montre les tableaux 3 et 4, les principales différences tiennent à la rationalisation du matériel de transfert et à la différence de temps de travail. L'intégration d'une analyse de la gestion des déchets pourrait renforcer cette analyse. L'approche du *dose-banding* constitue donc un levier d'optimisation des charges de production qui doit être envisagé de manière plus large. La marge d'économie pourrait être augmentée en étendant le mécanisme de production à d'autres molécules anticancéreuses éligibles pour le dose-banding (5-fluorouracile, doxorubicine, paclitaxel etc...) (18). Une réflexion peut également être menée quant à la centralisation intersites des unités de reconstitution afin d'augmenter le nombre de préparations concernées.

Dose-banding et organisation du temps de travail

Le travail s'organise différemment selon que l'on recourt à une production instantanée au coup par coup ou à une production anticipée. En effet, l'approche visant à produire des poches individualisées en parallèle de la présence des patients en unités de soin requiert la disponibilité continue d'au minimum deux préparateurs dans les unités de reconstitution des chimiothérapies. Le fait de découpler la production de la présence des patients pour les doses standardisables permettrait de

réduire les plages horaires de disponibilité de ces travailleurs en UCRC pour les affecter à d'autres tâches. Les coûts indirects tels que l'occupation des locaux, l'utilisation des hottes et des outils informatiques seraient également affectés par cette réorganisation. L'étude a en effet montré que les préparations des doses standardisées pourraient théoriquement être concentrées sur 8 journées de campagnes par an. Le gain économique lié à cette réorganisation du temps de travail et à l'utilisation des ressources associées demeure cependant plus difficile à chiffrer à ce stade.

Conclusion

La différence de coût entre une production individualisée au coup par coup et une production sériée à des doses standardisées de poches de gemcitabine prêtes à l'emploi est en faveur du dose-banding. Ce processus de production mérite d'être considéré simultanément pour plusieurs molécules anticancéreuses. L'intérêt additionnel du dose-banding tient à une possibilité de réorganisation du temps de travail des préparateurs eût égard au passage à une production en série.

Références du chapitre 2

1. Pinkel D. Cancer chemotherapy and body surface area. *JCO*. 1998 Nov;16(11):3714–5.
2. Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy dosing part I: scientific basis for current practice and use of body surface area. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Feb;19(1):23–37.
3. Pinkel D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 1958 Aug;18(7):853–6.
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 Sep 25;107(7):1100–6.
5. Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, Cottu P, Faure P, Madelaine-Chambrin I. Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm*. 2011 Apr;33(2):221–8.
6. G. Herbin, E. Delbary, S. Join, G. Brunet, E. Kiep, C. Pobel. Place des poches prêtes à l'emploi de Gemcitabine dans une unité de préparation des anticancéreux pratiquant le « dose banding ». 20èmes journées européennes du GERPAC Technologie pharmaceutique & gestion des risques en pharmacie hospitalière, Hyères - France [Internet]. 2017 Oct 4; Available from: <https://www.gerpac.eu/place-des-poches-pretres-a-l-emploi-de-gemcitabine-dans-une-unite-de-preparation-des-anticancereux-pratiquant-le-dose-banding>
7. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: A new concept in cancer chemotherapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2001 Sep 15;58(18):1760–4.
8. Faure S. Les préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées (concept de "Dose-Banding"): une nouvelle technique de fabrication au CHR de Metz-Thionville. [Internet]. Sciences pharmaceutiques; 2010. Available from: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738808>
9. Baker JP, Jones SE. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. *J Oncol Pharm Pract*. 1998 Mar 1;4(1):10–4.
10. Kaestner SA, Sewell GJ. A national survey investigating UK prescribers' opinions on chemotherapy dosing and 'dose-banding'. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009 May;21(4):320–8.
11. Stéphanie Martignoni, Grégory Podilsky, Béatrice Gay, André Pannatier. Préparation des infuseurs de 5 FU : de l'anarchie au dose banding. 15èmes journées du GERPAC 10èmes Journées Européennes Préparations stériles en pharmacie hospitalière : Bilan et Perspectives, La Grande Motte - France [Internet]. 2012 Oct 3; Available from: <https://www.gerpac.eu/preparation-des-infuseurs-de-5-fu-de-l-anarchie-au-dose-banding>
12. Hennebicq S, Secretan PH, Carrez L, Hecq JD. [Standard doses applied to preparations of injectable drugs and their reconstitution in the hospital: methodology and implementation]. *J Pharm Belg*. 2014 Mar;(1):42–54.
13. 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*. 2011 Sep;17(3):246–51.
14. Reinhardt H, Trittler R, Eggleton AG, Wöhrl 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.

15. Chiumente M, Russi A, Todino F, Mengato D, Coppola M, Rivano M, et al. Preparation of intravenous chemotherapy bags: evaluation of a dose banding approach in an Italian oncology hospital. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2021;8:29–34.
16. Tirone C, Bertoli S, Galassi M, Costanza CD, Ladisa V. 3PC-028 Dose-banding gemcitabine and standardisation of chemotherapy protocols production. *Eur J Hosp Pharm.* 2019 Mar 1;26(Suppl 1):A49–A49.
17. Pouplin M, Lortal B. Étude comparative de coûts entre les poches de gemcitabine prêtes à l'emploi et une fabrication en unité de reconstitution. *Bulletin du Cancer.* 2018 Jul 1;105(7):679–85.
18. Soumoy L, Pirlot C, Decoster C, Gillet P, Hecq JD. Etude préliminaire pour l'implémentation d'un dose-banding de chimiothérapie anticancéreuse. *Journal De Pharmacie De Belgique.* 2015;97(3):24–35.
19. Closset M, Colsoul ML, Goderniaux N, Bihin B, Jamart J, Onorati S, et al. An ultra-high-performance chromatography method to study the long term stability of gemcitabine in dose banding conditions. *J Pharm Biomed Anal.* 2023 Apr 1;227:115290.
20. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. etaamb.openjustice.be. Moniteur Belge; 2020 [cited 2023 Nov 21]. Arrêté Royal du 30/09/2020 portant sur la préparation et la délivrance des médicaments et l'utilisation et la distribution des dispositifs médicaux dans les établissements de soins. Available from: https://etaamb.openjustice.be/fr/arrete-royal-du-30-septembre-2020_n2020031582
21. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation [Internet]. 2023. Available from: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/02/20230802-bonnes-pratiques-de-preparation-08-2023.pdf>
22. Oncologie - Eurekam [Internet]. Eurekam, Luttez contre les erreurs médicamenteuses. [cited 2023 Nov 17]. Available from: <https://www.eurekam.fr/index.php/oncologie/>
23. Williamson S, Polwart C. Guidelines for the dose banding of cancer chemotherapy. *NECN dose banding guidelines.* 2011.
24. Asclépios 3 [Internet]. Alma. [cited 2023 Nov 17]. Available from: <https://www.alma.fr/nos-activites/logiciels-sante/nos-logiciels/asclepios-3/>
25. Stabilis 4.0 [Internet]. [cited 2022 Dec 22]. Available from: <https://www.stabilis.org/>
26. Ponton J, Munoz C, Rey M, Val M. The stability of (lyophilized) gemcitabine in 0.9% sodium chloride injection. *EJHP.* 2002;(1):23–5.
27. Stabilité des médicaments injectables en perfusion (Pr JD Hecq) - Édition 2024 [Internet]. [cited 2024 May 28]. Available from: <https://www.afphb.be/news/consult/96>
28. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis La Plaine: HAS. 2020.
29. Pen CL, Lévy (économiste) P. L'évaluation médico-économique: concepts et méthodes. *Le Grand Métier;* 2018. 172 p.

30. Ngô C. Le paradoxe de la médecine personnalisée. *Médecine Palliative*. 2020 Dec 1;19(6):315–20.

Chapitre 3 : Perspectives éthiques

Les implications éthiques de l'utilisation d'un dose-banding pour les molécules anticancéreuses sont multiples. Des considérations éthiques peuvent être envisagées tant sur l'impact de cette modalité de dosage sur l'individu eût égard aux principes fondamentaux de la bioéthique (non-malfaisance, autonomie, bienfaisance et justice) que sur la place réservée à cette pratique parmi les différentes approches d'établissement de doses représentées par le calcul de dose individualisé basé sur une donnée anthropométrique et la médecine « personnalisée ».

La réflexion pratique s'est articulée ici autour de l'élaboration d'un concept de dose « juste » en matière de chimiothérapie anticancéreuse. Dans un premier temps, les trois modalités de dosage – basé sur le BSA, dose-banding et basé sur le profil génomique – ont été décrites comparativement ainsi que leur coexistence de fait. Ensuite, c'est la conception même d'une dose « juste » qui a été étudiée dans ses dimensions de justice individuelle, institutionnelle et sociale afin de proposer une vision intégrée du concept de « juste » dose.

La « juste » dose des chimiothérapies anticancéreuses

Entre traitements classiques, standardisation thérapeutique et médecine de précision.

Une version révisée de cet article est acceptée dans la revue Éthique et Santé

Mélanie Closset^{1,2}, Pascal Odou², Laurence Galanti¹

¹Laboratoire de biologie clinique, CHU UCL NAMUR, Avenue Thérasse 1, 5530 Yvoir, Belgique

² Université de Lille, CHU Lille, URL7365 – GRITA – Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000 Lille, France

Résumé

Les chimiothérapies anticancéreuses constituent une ressource essentielle de l'arsenal thérapeutique en matière de maladies oncologiques. Compte-tenu des différentes approches possibles, l'établissement de la dose « juste » représente un défi autant éthique que médical. Cette contribution a pour objectif de développer un concept de « juste dose » dans ses dimensions individuelle (celle du patient), institutionnelle (l'établissement de soin) et sociétale. A cette fin, les stratégies de définition de doses ont été envisagées au regard de leurs fondements et de leurs spécificités tandis que le concept d'une dose « juste » a été exploré dans une perspective pluridimensionnelle pour être ensuite articulé à ces différentes stratégies.

Introduction: les doses de chimiothérapie, contexte et possibilités

Le traitement des maladies oncologiques constitue un défi constant pour les soignants et requière une interdisciplinarité toujours croissante. Au sein des traitements médicamenteux, les traitements anticancéreux sont classiquement regroupés en cinq catégories : les chimiothérapies conventionnelles, l'hormonothérapie, l'immunothérapie, les médicaments radiopharmaceutiques et les thérapies ciblées.

Les chimiothérapies conventionnelles recouvrent elles-mêmes un large panel de molécules pour lesquelles les modalités de choix de doses varient selon les propriétés des molécules, les habitudes des médecins ou encore l'organisation des pharmacies hospitalières. Identifier la dose « juste » représente donc un challenge certes médical mais également éthique.

Dosage basé sur la surface corporelle ou le poids du patient

Pour la majorité des molécules de chimiothérapies conventionnelles, un calcul de dose est effectué sur base de données anthropométriques (poids, surface corporelle) ou encore physiologiques des patients (ex : fonction rénale dans le cas du carboplatine) (1). Le calcul sur base de la surface corporelle (ou Body Surface Area, BSA) (2), le plus répandu (3), était utilisé à l'origine pour calculer les doses d'injectables en pédiatrie, où son utilisation offrait de meilleurs résultats cliniques que les calculs de dose basés sur le poids ou l'âge de l'enfant (4). Le recours au BSA s'est progressivement imposé pour les protocoles d'essais cliniques de phase I des anticancéreux et son utilisation clinique en a spontanément découlé (5). Le recours au calcul basé sur la surface corporelle, implique, pour chaque patient, la production de doses spécifiques et individualisées.

Dose-banding

Le dose-banding représente une standardisation des doses de médicaments au sens large. Il peut être appliqué notamment aux molécules anticancéreuses (6). Le concept tient à la production de doses fixes pour les anticancéreux, de la même manière que pour de nombreux autres médicaments. Les chimiothérapies présentant un index thérapeutique étroit (faible différence entre la dose efficace et la dose toxique), ces doses fixes, administrées seules ou en combinaison, sont toutefois conditionnées à être pensées pour s'écarter de maximum $\pm 5\%$ de la dose théoriquement reçue par le patient à partir du calcul de dose par rapport à une caractéristique du patient, telle que le BSA dans la majorité des cas (1). L'implémentation d'un dose-banding pour une molécule de chimiothérapie exige de respecter certains critères : la stabilité physico-chimique à long terme après reconstitution de la molécule, la fréquence de préparation, le pourcentage de doses standardisables, la possibilité de préparer des doses standards en poches ou en seringues et le coûts des molécules (1,7). Le dose-banding basé sur le principe de doses fixes standardisées, permet ainsi de produire les doses en série soit manuellement, soit en robotisant des processus.

Dosage adapté en fonction du profil génomique du patient

A côté des méthodes d'établissement des doses basées sur l'expérience et sur les études randomisées à large échelle, se développent depuis plusieurs années des approches génotypiques ou phénotypique, relevant de la médecine dite « personnalisée » ou « de précision ». Cette évolution de la médecine recouvre des champs allant de la recherche de nouvelles molécules de thérapie ciblée à l'identification de biomarqueurs diagnostiques, pronostiques, pharmacogénomiques ou de suivi thérapeutique (8). Tantôt ces approches permettent de détecter une cible moléculaire pour laquelle un traitement compagnon spécifique peut être déployé. Tantôt, elles permettent d'adapter les doses de médicaments au profil de métabolisation des patients afin, par exemple, de limiter la toxicité de certaines molécules. Le cas des fluoropyrimidines constitue un exemple de choix à ce niveau (9). En pratique, 80% de la dose administrée de fluoropyrimidines emprunte une voie métabolique de détoxification régulée par la dihydropyrimidine déshydrogénase. Un déficit partiel d'expression de cette enzyme est retrouvé chez 8 % de la population caucasienne, menant à une toxicité sévère pour les individus qui reçoivent des dihydropyrimidines sans adaptation thérapeutique. L'évaluation de l'activité de cette enzyme peut être réalisée de deux manières différentes. La première est une approche phénotypique qui consiste à mesurer l'uracilémie du patient, substrat naturel de la dihydropyrimidine déshydrogénase, ainsi que ses métabolites dans le plasma avant administration de la chimiothérapie. Il est alors possible de déduire l'activité de l'enzyme sur base du ratio entre les métabolites de l'uracile ou sur base de l'uracilémie. Le préanalytique de ces techniques est cependant

exigeant et constitue la limite principale de cette approche. La seconde approche est génotypique. Elle identifie les principaux variants associés à une perte totale d'activité en dihydropyrimidine déshydrogénase. La présence de ces variants implique de réduire les doses de dihydropyrimidines administrées aux patients concernés selon des algorithmes définis. Toutefois, les avantages de l'approche que sont ses facilités analytiques et préanalytiques ainsi que sa valeur prédictive positive importante pour les 4 principaux variants sont contrebalancés par une faible sensibilité pour détecter tous les déficits en dihydropyrimidine déshydrogénase (partiel ou complet) et par une validité limitée aux individus caucasiens.

Coexistence des approches

Ces trois manières de doser les chimiothérapies conventionnelles peuvent être mises en perspective afin de laisser place aux questions soulevées par leur coexistence dans le paysage thérapeutique. Le calcul de dose individuelle basé sur le BSA constitue une approche historique qui s'est imposée au fil du temps et de l'expérience en matière de dosage des chimiothérapies. Longtemps considérée comme une pratique de référence, elle puise sa justification dans les succès thérapeutiques qui lui sont associés. Pour autant, plusieurs auteurs se sont attachés à questionner la part de mythe et d'habitude (4,10,11) qui entourent cette pratique. Le dose-banding intervient comme une réponse à ces questionnements. Il part du postulat qu'une variation minimale ($\pm 5\%$) de la dose sur base du calcul du BSA serait sans impact négatif sur le patient, tant en terme d'efficacité thérapeutique qu'en termes d'effets secondaires (1) et des études complémentaires devraient continuer de confirmer cet aspect. Le dose-banding des anticancéreux rejoint la standardisation à l'œuvre pour toute une série d'autres molécules pharmaceutiques à index thérapeutique plus large. Par ailleurs, le dose-banding permet de penser une production anticipée et en série des anticancéreux, ce qui constitue une révolution organisationnelle en matière de flux de production des chimiothérapies à l'échelle institutionnelle. La production sériée et anticipée de doses fixes a pour conséquence de réduire temps de travail dédié à la préparation des poches tout en standardisant et en sécurisant la production s'il s'agit d'une production manuelle et plus encore en cas de production robotisée. Cette rationalisation de la production a par ailleurs un impact sur le délai d'attente des patients. Intuitivement, les approches personnalisées ou de précision se situent à l'opposé du spectre de la standardisation proposée par le dose-banding puisque leur raison d'être réside précisément dans l'établissement d'un traitement génétiquement taillé pour un individu. Le critère génotypique ou phénotypique vient par ailleurs combler les approximations qui pouvaient être reprochées au calcul sur base du BSA. Pour autant, ces approches ne sont pas disponibles pour l'ensemble des molécules de chimiothérapies conventionnelles et l'on observe une focalisation importante de la médecine personnalisée vers le développement de thérapies ciblées auxquelles un test compagnon est associé. La disponibilité à large

échelle, l'accessibilité financière de ces approches ainsi que leur coût pour la société sont néanmoins questionnant. Cette confrontation de pratiques coexistantes fait émerger un peu plus la question de savoir quelle serait la dose la plus juste.

La juste dose : pour qui et comment ?

S'interroger sur la désignation de la dose la plus « juste » impose de définir plus précisément ce que l'on entend par le terme « juste ». En effet, ce terme peut être compris au sens de précis, d'approprié ou encore de pertinent. Pour autant, il recèle bien d'autres significations parmi lesquelles notamment le concept de justice sociale. Identifier quelques enjeux se cachant sous l'appellation de « juste » dose permettra d'en prendre la pleine mesure.

Une dose juste pour le patient

Une dose juste pour le patient pourrait correspondre au sens d'« appropriée » et peut être soutenue par deux valeurs éthiques fondamentales. D'une part, la non-malfaisance, valeur hippocratique (12), défend une dose « juste » avec l'idée que la dose administrée ne peut en aucun cas nuire au patient qui en bénéficie. Dans le cas particulier des anticancéreux, les effets indésirables ne peuvent pas intentionnellement dépasser les bénéfices que le patient retirerait du traitement. Non seulement aucun traitement ne peut être délivré avec l'intention de nuire mais plus encore, ce principe exclut de faire courir au patient le risque de subir un tort inconsidéré ou disproportionnel, que ce risque soit conscient ou non dans le chef du soignant. Ainsi la notion de négligence, avec un traitement qui induirait du tort au patient par défaut de prévoyance, intègre-t-elle le principe de non malfaisance (13). D'autre part, la bienveillance trouve également écho dans la conception d'une dose appropriée si l'on considère que celle-ci doit être appliquée avec la visée téléologique du bien pour autrui et que son intention demeure de soigner et si possible guérir le patient qui bénéficie du traitement (13).

Lorsque l'on applique ces concepts de bienveillance et de non-malfaisance aux trois approches de dosages détaillées précédemment afin d'identifier la dose la plus appropriée pour le patient, il semble que l'approche génotypique ou phénotypique soit celle qui rencontre le mieux ces impératifs. Les approches basées sur le BSA respectent les exigences de non-malfaisance et de bienfaisance dès lors qu'aucune approche phénotypique ou basée sur le génome n'est disponible. Certains auteurs discréditent cependant les approches de dosages basées sur une caractéristique anthropomorphique unique et pointent le risque de sous-dosage de cette approche eût égard aux différences de métabolisation des individus (14). Ainsi le dose-banding rencontre-t-il les mêmes exigences de bienfaisance et doit en outre continuer de prouver qu'il honore le principe de non-malfaisance. Une dose basée sur le profil de métabolisation individuel du patient peut quant à elle et mieux que toute autre limiter au maximum les effets de toxicité médicamenteuse en maintenant une efficacité

thérapeutique. Toutefois, ces approches personnalisées ne sont pas encore disponibles pour l'ensemble des molécules et, au-delà, leur accessibilité n'est pas assurée de manière uniforme dans le monde.

Une dose juste pour l'institution de soins

Une dose pensée « juste » pour l'institution de soin verra sa perspective s'élargir par rapport à la vision individuelle. Non seulement la dose administrée devra respecter les impératifs de non-malfaisance et de bienfaisance mais elle devra également rencontrer des exigences en termes d'efficacité. La production d'une dose appropriée pour un patient doit alors intégrer les autres patients et la répartition des ressources. Dans le microcosme hospitalier, les économies opérées à un échelon permettent de réallouer les ressources à d'autres postes. La production de doses fixe trouve un intérêt opérationnel dans la mesure où la robotisation des processus de production permet de réallouer les ressources humaines antérieurement dédiées à la production vers d'autres tâches. Elle permet par ailleurs de limiter les délais d'attente des patients car les doses sont délivrables instantanément.

Une dose juste pour la société

Le point de vue sociétal s'ancre dans une vision plus macroscopique encore que celui de l'échelon institutionnel. Il intègre la conception d'une dose appropriée pour un patient individuel et la dépasse afin d'esquisser les contours d'une dose juste pour le système de soins de santé qui se définit comme « l'ensemble des ressources (...) structurées en vue de fournir des soins et des services à la population dans le but d'améliorer son état de santé » (15). Dans nos sociétés libérales, le concept de justice dans les soins de santé peut être abordé à partir de différentes théories de la justice que sont les théories libéralistes, utilitariste et égalitariste. L'approche qui semble la plus adaptée s'appuie sur une interprétation de la justice comme équité à partir du libéralisme égalitaire de John Rawls (16). Le principe rawlsien d'égalité équitable des chances (troisième principe) formule que pour être des citoyens capables de développer un sens de la justice ou une conception commune du bien, les membres d'une même société doivent disposer de chances égales. C'est sur ce principe que Pierre Boitte (17) développe une conception de l'équité dans les soins de santé basée sur l'argument que l'état de santé de chaque individu constitue une clé afin de ne pas compromettre ses chances de « formuler et poursuivre des plans de vie typiques d'une personne normale au sein de la société ». La distribution équitable des soins repose sur une priorisation des besoins de base, identifiés comme la santé physique et l'autonomie, qui constituent les préconditions à toute action humaine individuelle. Ce modèle permet de prendre en considération chaque individu en assurant – ou en tentant d'assurer – ses besoins primaires ainsi que la collectivité à qui il revient de définir les limites et les priorités en termes de choix de thérapeutiques médicales. Un tel système se situe loin d'une distribution basée sur

les lois du marché qui permettrait aux seuls nantis de bénéficier des thérapeutiques les plus novatrices et les plus coûteuses ou d'un système basé sur l'utilité collective, dans lequel le traitement des patients dont la maladie est dépassée risquerait d'être supprimé.

Les choix thérapeutiques qui ont été parcourus plus haut (dose individuelle sur base du BSA, dose standardisée et dose basée sur le profil génétique) peuvent-ils tous être considérés de manière égale pour assurer à tous les individus les besoins de base définis? Si l'on envisage le prisme d'une société telle que nos sociétés occidentales – l'ensemble des sociétés humaines sur terre ne disposant pas du même accès aux traitements – le calcul de dose individuelle sur base du BSA et le recours au dose-banding peuvent être pensés comme accessibles *de principe* à chaque individu au sein de la collectivité. En pratique toutefois, dans certaines circonstances, il arrive que des patients particuliers ne puissent bénéficier d'une standardisation des doses (ex : dose calculée en dehors des marges de standardisation définies). En revanche, les approches basées sur le profil génétique du patient ne rencontrent pas forcément la même universalité *conceptuelle*. Plusieurs restrictions apparaissent en la matière. Premièrement il n'existe pas de tests génomiques ou phénotypiques pour évaluer la métabolisation de l'ensemble des molécules de chimiothérapie conventionnelle. Deuxièmement, les tests disponibles étant associés à des coûts de prise en charge élevés pour la société (18), posant ainsi la question de comment leur généralisation pourrait être assumée par les systèmes de soins de santé. Troisièmement, les tests génomiques qui sont disponibles ciblent principalement des populations caucasiennes avec un risque de racialisation de la santé. Ce risque est accru par le fait que les firmes commerciales impliquées dans le diagnostic sont tentées d'investir dans des produits à destination des marchés les plus rentables, ce qui ne rencontre pas forcément les besoins concrets sur le terrain (19). Quatrièmement, la catégorisation des patients entre ceux qui peuvent accéder à une évaluation de la métabolisation et ceux qui ne le peuvent pas amène à des mesures individualisées de risque, favorisant une désolidarisation du fait que les risques encourus ne sont plus partagés (20). Pourquoi ceux qui bénéficient d'une adaptation phénotypique ou génomique devraient-ils payer pour la prise en charge des toxicités vécues par les autres ? Et inversement, pourquoi ceux qui n'ont pas accès à cette évaluation devraient-ils payer pour les coûts associés à la prise en charge génomique des autres ?

Conclusion : intégration des approches dans la perspective d'une juste dose

La juste dose *idéale* et pour le patient et pour la société s'approcherait probablement d'une dose définie sur bases génomiques, quelle que soit la molécule à administrer et quel que soit le patient qui en bénéficie. L'analyse pharmacogénomique associée s'accomplirait à des coûts faibles pour le système de soins de santé. Chaque patient pourrait ainsi bénéficier du traitement qui lui serait le plus adapté sans que son origine sociale ou ethnique entre en ligne de compte, dans une parfaite solidarité

et sans considération financière associée. A l'heure actuelle, un tel tableau relève cependant de l'utopie.

La juste dose *concrète* et pour le patient et pour la société relève davantage du compromis et d'une intégration réfléchie des modèles de dosages plutôt qu'une simple coexistence. Il s'agit donc d'une dose qui prend en compte les enjeux sous-jacents aux pratiques existantes pour pouvoir mieux penser, adapter et coordonner les stratégies en fonction du contexte et de son évolution. Si l'on considère la perspective d'une justice distributive des soins de santé orientée sur la réponse aux besoins de base pour tous, il est possible de construire une intégration systématique des approches en trois temps. L'approche génomique semble la plus performante au niveau de la réponse individuelle en termes de limitation de toxicité et d'efficacité. Mais cette approche n'est pas accessible partout ni disponible pour l'ensemble des molécules de chimiothérapies conventionnelles. Aussi, à défaut de perspectives génomiques, l'approche basée sur le dose-banding avec une robotisation de la production offre le double avantage de limiter les temps d'attente des patients et de réallouer les ressources humaines précédemment affectées à la préparation des doses individuelles à des soins directs aux patients. L'utilisation d'une dose individuelle basée sur le BSA serait alors restreinte aux patients hors approche génomique et hors critère de standardisation.

Une limitation de cette intégration tient aux coûts engagés. Une telle composition n'est paradoxalement tenable qu'en l'absence de généralisation de l'approche génomique qui impliquerait une explosion des coûts. Or, la demande est infinie et il faut parfois remettre certains développements en perspective pour assurer une meilleure allocation des ressources et continuer de renforcer le principe d'égalité des chances pour tous. A ce niveau, il est curieux de constater que, jusqu'à ce jour, les traitements qui ont le plus contribué à améliorer l'état sanitaire des population à travers la planète participent de démarches d'impersonnalisation (programme de vaccination, accès à l'eau potable etc...) (19).

Finalement, une variante du modèle d'intégration proposé permettrait de combiner en outre l'approche pharmacogénomique et le dose-banding. En effet, l'ajustement des doses en fonction du profil de métabolisation individuel pourrait également intégrer le flux de production de doses standardisées.

Références du chapitre 3 :

1. Pérez Huertas P, Cueto Sola M, Escobar Cava P, Borrell García C, Albert Marí A, López Briz E, et al. [Applying dose banding to the production of antineoplastic drugs: a narrative review of the literature]. *Farm Hosp*. 2015 Jul 1;39(4):210–6.
2. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303–11; discussion 312–313.
3. Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy dosing part I: scientific basis for current practice and use of body surface area. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Feb;19(1):23–37.
4. Pinkel D. Cancer chemotherapy and body surface area. *JCO*. 1998 Nov;16(11):3714–5.
5. Pinkel D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 1958 Aug;18(7):853–6.
6. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: A new concept in cancer chemotherapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2001 Sep 15;58(18):1760–4.
7. Soumoy L, Pirlot C, Decoster C, Gillet P, Hecq JD. Etude préliminaire pour l'implémentation d'un dose-banding de chimiothérapie anticancéreuse. *Journal De Pharmacie De Belgique*. 2015;97(3):24–35.
8. Billaud M, Guchet X. L'invention de la médecine personnalisée - Entre mutations technologiques et utopie. *Med Sci (Paris)*. 2015 Aug 1;31(8–9):797–803.
9. Haufroid V, Picard N. Genotyping versus phenotyping: the case of fluoropyrimidines. 2019 Jun;18(2):9–10.
10. Ratain M. Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth, or habit? - PubMed - NCBI [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667242>
11. 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 Sep 25;107(7):1100–6.
12. Ordomec [Internet]. [cited 2024 Aug 27]. Serment d'Hippocrate (texte original). Available from: <https://ordomec.be/fr/l-ordre/serment-belgique/serment-hippocrates>
13. Beauchamp TL, Childress JF. *Les principes de l'éthique biomédicale*. Paris: Les Belles Lettres; 2008.
14. Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. *British Journal of Cancer*. 2002 Apr;86(8):1297–302.
15. Contandriopoulos AP. Économie du système de la santé. In: *Traité d'anthropologie médicale : L'institution de la santé et de la maladie*. Presses de l'Université du Québec. Québec; 1985. p. 443–79.
16. Rawls J. *A Theory of Justice*. Harvard University Press. Cambridge; 1972.

17. Boitte P. Ethique, justice et santé. Allocation des ressources en soin dans une population vieillissante. Artel-Fidel, Artel, membre du groupe Erasme. Namur; 1995. (Catalyse).
18. Guchet X. Médecine personnalisée: interroger les valeurs du soin. In: Traité de bioéthique IV- Les nouveaux territoires de la bioéthique. Erès. Toulouse; 2018. p. 217–26. (Espaces éthiques).
19. Rose N. Personalized Medicine: Promises, Problems and Perils of a New Paradigm for Healthcare. Procedia - Social and Behavioral Sciences. 2013 Apr 22;77:341–52.
20. Sabot P. Enjeux et limites d'une médecine « *personnalisée* ». Éthique & Santé. 2024 Mar 1;21(1):101–7.

DISCUSSION

Envisager l'implémentation d'un dose-banding pour une ou plusieurs molécules anticancéreuses impose de considérer la fréquence de prescription des molécules, la possibilité de préparer des doses standards en seringue ou en poche, le coût des molécules ainsi que leur stabilité physico-chimique à long terme après préparation (24–26,56). Si les deux premières conditions peuvent être analysées sur base des données de production du département de pharmacie, les deux dernières nécessitent une analyse plus poussée.

D'une part, la stabilité physicochimique à long terme des préparations anticancéreuses doit être confirmée pour permettre leur production centralisée et leur stockage (18,24,32,71). Des informations sur la stabilité de certaines préparations anticancéreuses sont disponibles dans la littérature ou dans des bases de données spécifiques (35,37,72–74). Toutefois, ces données ne sont pas systématiquement transposables d'un contexte à un autre car la durée de stabilité considérée dans les études est variable, les excipients sont différents en fonction des marques, les matériaux d'emballage de même que les processus locaux de production peuvent influencer la viabilité du stockage des préparations (75–78). L'idéal demeure donc de tester la stabilité des molécules considérées dans les conditions de préparation et de conservation identiques à celles mises en œuvre afin d'assurer sécurité et efficacité aux patients bénéficiaires. Cette démarche implique néanmoins de disposer de ressources techniques en parallèle des unités de préparation des anticancéreux afin de pouvoir développer des méthodes de dosages spécifiques ou appliquer des méthodes décrites dans la littérature, qui rencontrent les conditions pratiques du laboratoire. En ce sens, les trois études portant sur la stabilité à long terme de la gemcitabine (64) et du 5-fluorouracile (63,79) permettent de confirmer la stabilité de ces molécules dans les conditions précises de production et de stockage étudiées. Elles viennent tour à tour confirmer, nuancer et compléter des données disponibles dans la littérature (80–83). En plus des études de stabilité effectuées en amont de l'implémentation d'une production centralisée en série d'anticancéreux, les normes internationales PIC/S 010-04 (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme) (84) exigent un double contrôle des préparations médicamenteuses. Celui-ci peut prendre différentes formes : visuel par une tierce personne (un second préparateur), gravimétrique (différence de poids en pré- et post-injection du principe thérapeutique), vidéonumérique (prise de photographie par une caméra pour un contrôle pendant le processus de production ou a posteriori) ou encore analytique (prélèvement d'un échantillon pour identification et quantification de la molécule) (85). Ces aspects n'intègrent pas l'étude de stabilité physico-chimique en tant que telle mais ont été pris en considération dans l'évaluation des coûts de production. Par ailleurs, une évolution récente et notable tient à la mise à disposition par certaines firmes pharmaceutiques de poches d'anticancéreux prêtes à l'emploi (ex : irinotecan 1.5 mg/ml ou gemcitabine 10 mg/ml de la firme Sun

Pharmaceutical®, Bombay, Inde) (86,87). Le recours à ce type de conditionnement par les firmes décharge de facto les pharmacies hospitalières de la responsabilité de la vérification des stabilités médicamenteuses au long cours avec une limite d'utilisation qui est conditionnée par la date de péremption renseignée par la firme. Le revers d'une telle approche se situe au niveau de son manque de flexibilité : le choix des molécules anticancéreuses ainsi que les doses standardisées disponibles est déterminé unilatéralement par les firmes pharmaceutiques et l'accessibilité commerciale de ces produits est variable en fonction des pays. Finalement, une limitation concrète des trois études de stabilité menées dans ce travail tient à la stabilité microbiologique étant donné que la stérilité des solutions n'a pas été testée périodiquement. Si certains auteurs recommandent cette étape (75), le fait d'effectuer ces préparations simples dans des conditions strictes d'asepsie – conditions stériles sous hotte à flux laminaire – en fait des préparations à faible risque microbiologique (88,89).

D'autre part, une analyse des coûts dans le cadre du dose-banding peut recouvrir des réalités très différentes allant de la simple prise en considération des coûts relatifs d'une molécule par rapport à une autre, à une analyse médico-économique poussée. L'étude de minimisation des coûts déployée dans ce travail compare les coûts directs et indirects d'une production manuelle de poches de gemcitabine de manière individualisée (sur base du BSA) ou en série (sur base d'un dose-banding). Les limites et points de discussion propres à cette étude ont été détaillés dans l'article dédié. Outre ceux-ci, il est à noter que l'évaluation de la diminution des déchets n'a pas fait l'objet d'une valorisation monétaire dans la comparaison des coûts de production. D'un point de vue plus conceptuel, le choix de la perspective adoptée constitue un point de discussion additionnel (46). Circonscrire l'étendue de l'étude au département de la pharmacie hospitalière présente l'avantage de limiter les effets à considérer aux seuls effets cliniques de la molécule anticancéreuse étudiée. Dans cette perspective, les effets de l'une ou l'autre production sont équivalents car le dose-banding des anticancéreux n'a pas vocation à altérer l'efficacité et la toxicité des traitements (13). Le choix de cette perspective peut donc être justifié mais il ne faut pas perdre de vue que ce parti-pris laisse de côté les impacts qui dépassent le département de pharmacie. Parmi les opportunités du dose-banding (18), on retient notamment la réduction du temps d'attente des patients dans les unités de soins, voire la possibilité de bénéficier de leur traitement à proximité de leur domicile, ainsi que la réorganisation des unités de soins indépendamment des contraintes temporelles de la production individualisée en pharmacie. Ainsi, une étude coût-efficacité (43,47) menée d'un point de vue institutionnel pourrait exploiter les effets d'une réduction des délais d'attente des patient avec réduction consécutive du temps d'occupation des locaux et d'une augmentation potentielle du turn-over, ainsi que les effets d'une réorganisation du travail dégagée des contraintes de la pharmacie. Dans une perspective sociétale cette fois, c'est l'impact de la standardisation des anticancéreux – un ou plusieurs anticancéreux – sur

la qualité de vie des patients (50,51) qui pourrait être analysé, relativement aux coûts engagés (ACU). En effet, la réduction des délais d'attente à l'hôpital, la proximité relative du lieu d'administration des chimiothérapies avec le lieu de résidence, voire même l'impact de la diminution du stress des équipes soignantes sur la relation au patient sont autant de facettes qui interviennent dans la perception que le patient peut développer de sa qualité de vie. On voit bien qu'en fonction de la perspective adoptée et des effets considérés, les possibilités d'analyse médico-économique sont variées. Si le choix était posé d'associer plusieurs type d'analyses afin d'explorer pleinement les différentes facettes économiques du dose-banding, une analyse coût-conséquence pourrait être déployée in fine avec pour objectif de synthétiser les perspectives pour confronter au mieux les approches.

Au-delà des aspects de stabilité physicochimique et de coût du dose-banding, certaines thématiques transversales sont abordées au sein des approches technique, économique et éthique et participent de la justification conceptuelle ou pratique de l'utilisation du dose-banding. Premièrement, un prérequis n'est pas abordé explicitement dans les conditions d'implémentation d'un dose-banding pour une préparation anti-cancéreuse et repose pourtant au cœur même de ce concept : il s'agit de l'absence de conséquence négative pour le patient d'un changement de modèle de production. La définition du dose-banding des anticancéreux semble prémunir contre une telle dérive. En effet, la limitation de la définition initiale à des variations de dose maximales de $\pm 5\%$ (24) pour le patient est sensée exclure la possibilité d'une efficacité moindre ou d'une toxicité accrue. Toutefois, le risque réel d'une telle conséquence négative mérite d'être exploré. Certains auteurs négligent l'éventualité même d'un impact sur le patient comparativement aux approches individuelles (13,19) tandis que d'autres considèrent qu'il existe des risques de sous-dosage ou de toxicité (2). Ces discordances peuvent être expliquées par des différences méthodologiques mais soulignent l'importance de développer de nouvelles études comparatives afin de renforcer le concept. Cette étape est non seulement importante mais conceptuellement nécessaire dans la mesure où elle affecte particulièrement le principe bioéthique de non-malfaisance (57) qui implique qu'aucun traitement susceptible de nuire au patient ne peut être entrepris que la nuisance soit volontairement assumée ou imposée par négligence, comme cela a été abordé dans l'article portant sur la « juste » dose des chimiothérapies. Deuxièmement, il est un acteur associé à la production de doses standardisées qui apparaît en filigrane tout au long de ce travail : le robot. De même qu'il offre la perspective d'une production en série, le dose-banding ouvre également la voie à une robotisation optimisée dans le domaine des anticancéreux. Cette approche a été étudiée (90) et a fait l'objet d'une revue récente de la littérature qui met en évidence que l'utilisation du robot améliore encore les points forts soulevés par la production en série en renforçant la sécurisation (contrôles de production embarqués *in process*, maîtrise de la contamination chimique) et l'optimisation de la production (augmentation des volumes

de production avec la possibilité d'effectuer plusieurs tâches de production simultanées), la qualité de vie des préparateurs en pharmacie (en évitant des troubles musculo-squelettiques et en réallouant les ressources humaines à des tâches de plus grande valeur ajoutée), la réduction des coûts via la diminution du personnel nécessaire au fonctionnement de l'automate et la diminution de l'utilisation de dispositifs de transfert en système clos souvent onéreux (91). Ce dernier point est toutefois conditionné par le coût d'investissement de l'automate et le nombre de préparations programmées par an. Troisièmement, les développements de la médecine « personnalisée » pourraient sonner comme une mise en abîme du dose-banding dans sa conceptualisation même. En effet, l'idée théorique d'une standardisation et d'une rationalisation semblent aller à l'opposé de la multiplication des approches pharmacogénomiques « personnalisées ». Celle-ci sont motivées certes par les promesses d'apporter un traitement sur mesure au patient mais aussi par la manne financière que peuvent y trouver les firmes pharmaceutiques (66,92) à l'heure où la grande majorité des princeps n'est plus protégée par des brevets ni par un autre titre de propriété intellectuelle. Un modèle recherché de ce paradigme associe un traitement ciblé à un test compagnon, dont le résultat doit être contributif pour autoriser le remboursement de la molécule. La « personnalisation » prend en réalité davantage le tour d'une « génomisation » étant donné que le traitement ciblé ne prend en considération « que » des déterminants génomiques de la personne certes très spécifiques mais décontextualisés (93,94). Un examen plus poussé des concepts, mettant entre parenthèse la terminologie, permet de voir comment une véritable personnalisation de la médecine réintègre les déterminants génétiques dans un contexte plus global, celui du patient, de sa maladie, de l'institution de soins et de la société (95). A cet égard, l'article portant sur la « juste » dose des chimiothérapies a montré qu'une approche intégrée des différentes modalités de dosages, y compris génotypiques et phénotypiques, permettait d'inscrire le dose-banding dans l'horizon thérapeutique.

CONCLUSION

Le concept de dose-banding a été questionné tout au long de ce travail au travers de ses prérequis techniques, de son impact économique et de sa justification éthique. Les études menées en pratique ont permis de constater à quel point ces trois dimensions sont liées.

Parmi les anticancéreux éligibles pour la mise en place d'un dose-banding en termes de pourcentage de doses standardisables, de possibilité de produire des poches et de fréquence de délivrance, deux molécules ont été retenues avec pour objectif d'évaluer techniquement une autre condition de leur standardisation : leur stabilité physico-chimique au long cours. Le 5-fluorouracile a fait l'objet d'une étude sous deux conditionnements différents, les poches de perfusion et les diffuseurs portables, et la reconstitution de la gemcitabine sous forme de poches a été testée. Dans ces trois cas de figure, l'étude de stabilité a nécessité le développement et la validation préalable de méthodes de dosage chromatographiques au sein du laboratoire et a pu confirmer la stabilité physico-chimique des deux molécules dans ces conditions spécifiques. Cette étape technique constitue un prérequis indispensable à l'implémentation pratique d'un dose-banding au sein de l'unité centralisée de reconstitution des cytostatiques car elle permet de sécuriser les processus de production en assurant que l'anticancéreux ne se dégrade pas au cours du temps. En effet, les firmes pharmaceutiques se dégagent de la responsabilité de la stabilité de leurs produits une fois reconditionnés. Les résultats préliminaires de l'étude de stabilité de la gemcitabine à des doses standardisées ont par ailleurs révélé un biais technique lié à l'utilisation d'un dispositif CSTD, le Tevadaptor® de la firme BRAUN, pour réaliser les aliquots destinés aux dosages chimiques. La surestimation de la concentration du premier aliquot soustrait à la poche a pu être mise en relation avec la présence résiduelle d'une solution hautement concentrée au sein du dispositif de transfert (via son volume mort), ce qui constitue un point d'attention complémentaire dans ce travail.

L'objectif d'implémenter un dose banding ne peut faire l'impasse sur la dernière condition d'une telle transition, à savoir son coût. Fort de la certitude de la stabilité de la gemcitabine reconditionnée, les implications économiques d'une standardisation de doses pour cette molécule ont ensuite été évaluées sur base d'une étude de minimisation des coûts au travers de données rétrospectives de la pharmacie hospitalière du CHU UCL NAMUR site Godinne pour l'année 2022. Cette étude a été menée avec pour perspective le département de la pharmacie et a confronté les coûts directs et indirects assumés sur une année de production manuelle d'une part de doses individualisées de gemcitabine calculées à partir du BSA et, d'autre part, de doses standardisées. L'évaluation a tenu compte à la fois des doses réellement standardisables et des doses pour lesquelles la standardisation n'était pas possible. Les conclusions de l'étude ont démontré un avantage à l'utilisation du dose-banding dans ce

contexte. Cet avantage pourrait être renforcé par une robotisation de la production des doses standardisées d'une part et par la production par les firmes pharmaceutiques elles-mêmes de doses standardisées d'autre part. Toutefois, les effets de cette nouvelle approche en termes de réduction du temps d'attente des patients et de réorganisation du personnel de soins dans une perspective institutionnelle n'ont pas été envisagés.

Au terme des études de stabilité et de l'évaluation économique, le dose-banding des molécules étudiées constitue donc une pratique possible et économiquement soutenable mais est-il pour autant souhaitable ? En effet, les doses standardisées ne sont qu'une modalité de dosage supplémentaire à côté de pratiques plus individualisées qui font appel à des données anthropométriques ou à des approches pharmacogénomiques. La confrontation du dose-banding à ces doses individualisées s'est tenue au détour du concept d'équité dans l'article portant sur la « juste » dose des chimiothérapies anticancéreuses. Cette réflexion a montré que la standardisation des molécules de chimiothérapie pouvait occuper un positionnement particulier dans l'arsenal thérapeutique. D'une part, quand la standardisation est possible, il est juste d'y avoir recours plutôt qu'aux approches individualisées basées sur une donnée anthropométrique dans la mesure où elle dispose de la même efficacité thérapeutique, sans toxicité surajoutée et à des coûts de production inférieurs. Ceci permet d'affecter les coûts épargnés à d'autres postes (soins au patient, investissement dans des projets de recherches etc...) et d'améliorer la qualité de vie des patients en limitant leurs délais d'attente pour bénéficier de leur traitement. D'autre part, si la standardisation ne peut faire directement concurrence aux approches relevant de la médecine « personnalisée » qui représentent la solution thérapeutique la plus adéquate pour un patient individuel, elle trouve cependant une justification au niveau sociétal pour l'ensemble des patients exclus des approches pharmacogénomiques (pathologie ou traitement non concerné, patient exclu sur base d'un profil génétique non pris en compte etc...). Par ailleurs, à l'avenir, la standardisation pourrait être déployée au sein même des approches pharmacogénomiques avec l'utilisation de doses standardisées pour les doses « pleines » et pour les doses adaptées en fonction du profil phénotypique ou génotypique du patient.

Il existe des perspectives médico-économiques supplémentaires à ce travail : (1) évaluation de l'impact d'une robotisation de la préparation des poches standardisées sur les coûts de production ; (2) évaluation médico-économique de type coût-utilité prenant en compte les effets de la standardisation sur la qualité de vie du patient (réduction des délais d'attente et de l'inconfort).

RÉFÉRENCES

1. Faure S. Les préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées (concept de 'Dose-Banding'): une nouvelle technique de fabrication au CHR de Metz-Thionville.
2. Duffull S. Dose banding – Weighing up benefits, risks and therapeutic failure. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Jul;88(7):3474–82.
3. Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
4. Gaguski ME, Karcheski T. Dosing Done Right: A Review of Common Chemotherapy Calculations. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2011 Oct 1;15(5):471–3.
5. Gao B, Klumpen HJ, Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2008 Oct 1;4(10):1307–19.
6. Habet S. Narrow Therapeutic Index drugs: clinical pharmacology perspective. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2021 Oct 1;73(10):1285–91.
7. Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy dosing part I: scientific basis for current practice and use of body surface area. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Feb;19(1):23–37.
8. Kaestner S, Sewell G. Dose-banding of carboplatin: rationale and proposed banding scheme. *J Oncol Pharm Pract*. 2007 Jun;13(2):109–17.
9. Ratain M. Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth, or habit? - PubMed - NCBI [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667242>
10. Dooley MJ, Poole SG. Poor correlation between body surface area and glomerular filtration rate. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;46(6):523–6.
11. Pinkel D. Cancer chemotherapy and body surface area. *JCO*. 1998 Nov;16(11):3714–5.
12. Pinkel D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 1958 Aug;18(7):853–6.
13. Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. *British Journal of Cancer*. 2002 Apr;86(8):1297–302.
14. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303–11; discussion 312–313.
15. Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *European Journal of Cancer*. 2002 Sep 1;38(13):1677–84.
16. Kouno T, Katsumata N, Mukai H, Ando M, Watanabe T. Standardization of the body surface area (BSA) formula to calculate the dose of anticancer agents in Japan. *Japanese journal of clinical oncology*. 2003 Jul 1;33:309–13.

17. Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, Cottu P, Faure P, Madelaine-Chambrin I. Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm*. 2011 Apr;33(2):221–8.
18. Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy dosing part II: alternative approaches and future prospects. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Mar;19(2):99–107.
19. 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 Sep 25;107(7):1100–6.
20. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine - PubMed [Internet]. [cited 2024 Oct 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21364692/>
21. Astier A. Apports récents de la pharmacogénomique dans le traitement des cancers colorectaux. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2010 Jul 1;68(4):233–53.
22. Paugh SW, Stocco G, McCorkle JR, Diouf B, Crews KR, Evans WE. Cancer Pharmacogenomics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;90(3):461–6.
23. Baker JP, Jones SE. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. *J Oncol Pharm Pract*. 1998 Mar 1;4(1):10–4.
24. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: A new concept in cancer chemotherapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2001 Sep 15;58(18):1760–4.
25. Pérez Huertas P, Cueto Sola M, Escobar Cava P, Borrell García C, Albert Marí A, López Briz E, et al. [Applying dose banding to the production of antineoplastic drugs: a narrative review of the literature]. *Farm Hosp*. 2015 Jul 1;39(4):210–6.
26. Soumoy L, Pirlot C, Decoster C, Gillet P, Hecq JD. Etude préliminaire pour l'implémentation d'un dose-banding de chimiothérapie anticancéreuse. *Journal De Pharmacie De Belgique*. 2015;97(3):24–35.
27. Préparation des infuseurs de 5 FU : de l'anarchie au dose banding [Internet]. [cited 2023 Mar 24]. Available from: <https://www.gerpac.eu/preparation-des-infuseurs-de-5-fu-de-l-anarchie-au-dose-banding>
28. Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products [Internet]. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use; 2006 [cited 2024 Oct 9]. Available from: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
29. Q 6 A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances [Internet]. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use; 1999. Available from: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>
30. Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology [Internet]. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use; 2005. Available from: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf>

31. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *BMJ Quality & Safety*. 2005 Jun 1;14(3):190–5.
32. Hecq JD. Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. *Ann Pharm Fr*. 2011 Jan;69(1):30–7.
33. Hedlund N, Beer I, Hoppe-Tichy T, Trbovich P. Systematic evidence review of rates and burden of harm of intravenous admixture drug preparation errors in healthcare settings. *BMJ Open*. 2017 Dec 28;7(12):e015912.
34. Jessurun JG, Hunfeld NGM, van Rosmalen J, van Dijk M, van den Bemt PMLA. Effect of a Pharmacy-based Centralized Intravenous Admixture Service on the Prevalence of Medication Errors: A Before-and-After Study. *J Patient Saf*. 2022 Dec 1;18(8):e1181–8.
35. ANSM [Internet]. [cited 2023 Apr 25]. La Pharmacopée française. Available from: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/pharmacopee/la-pharmacopee-francaise>
36. Extended Stability for Parenteral Drugs, 7th Edition [Internet]. [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://store.ashp.org/Default.aspx?TabID=251&productId=867764578>
37. Stabilis 4.0 [Internet]. [cited 2022 Dec 22]. Available from: <https://www.stabilis.org/>
38. note-guidance-maximum-shelf-life-sterile-products-human-use-after-first-opening-following_en.pdf [Internet]. [cited 2023 Apr 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-maximum-shelf-life-sterile-products-human-use-after-first-opening-following_en.pdf
39. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cited 2022 Dec 1]. ICH Q1E Evaluation of stability data - Scientific guideline. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1e-evaluation-stability-data-scientific-guideline>
40. Blum F. High performance liquid chromatography. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2014 Feb;75(2):C18-21.
41. Modes de séparation HPLC | Waters [Internet]. [cited 2024 May 17]. Available from: <https://www.waters.com/nextgen/be/fr/education/primers/beginner-s-guide-to-liquid-chromatography/hplc-separation-modes.html>
42. Rozworski M, Bellefleur, O. Introduction aux implications éthiques des évaluations économiques pour les politiques publiques favorables à la santé. Centre de collaboration nationale sur les politiques publiques et la santé, Institut national de santé publique, Institut national de santé publique, Québec; 2013.
43. Pen CL, Lévy (économiste) P. L'évaluation médico-économique: concepts et méthodes. *Le Grand Métier*; 2018. 172 p.
44. Introduction aux implications éthiques des évaluations économiques pour les politiques publiques favorables à la santé.
45. Health Economic Methods: Cost-Minimization, Cost-Effectiveness, Cost-Utility, and Cost-Benefit Evaluations - ClinicalKey [Internet]. [cited 2023 Sep 12]. Available from: <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/playContent/1-s2.0->

S0749070411000674?returnurl=https%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0749070411000674%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F

46. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis La Plaine: HAS. 2020;
47. Rozworski M. Méthodes d'évaluation économique : quelles sont les implications éthiques pour les politiques publiques favorables à la santé? Centre de collaboration nationale sur les politiques publiques et la santé, Institut national de santé publique, Québec; 2014.
48. Buchanan JM. Opportunity Cost. In: Eatwell J, Milgate M, Newman P, editors. *The World of Economics* [Internet]. London: Palgrave Macmillan UK; 1991 [cited 2023 Sep 15]. p. 520–5. (The New Palgrave). Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-349-21315-3_69
49. Etude coût-bénéfice [Internet]. lexeco. 2014 [cited 2023 Sep 22]. Available from: <https://lexeco.wordpress.com/e/etude-cout-benefice/>
50. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: The Basics. *Value in Health*. 2009 Mar 1;12:S5–9.
51. Moreno-Ternero JD, Platz TT, Østerdal LP. QALYs, DALYs, and HALYs: A unifying framework for the evaluation of population health. *Journal of Health Economics*. 2023 Jan 1;87:102714.
52. Salomon JA. Valuing Health States, Techniques for. In: Culyer AJ, editor. *Encyclopedia of Health Economics* [Internet]. San Diego: Elsevier; 2014 [cited 2023 Oct 17]. p. 454–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123756787005022>
53. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group [Internet]. [cited 2023 Nov 7]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.3109/07853890109002087?needAccess=true>
54. Balestroni G, Bertolotti G. [EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life]. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2012 Sep;78(3):155–9.
55. Devlin N, Pickard S, Busschbach J. The Development of the EQ-5D-5L and its Value Sets. In: Devlin N, Roudijk B, Ludwig K, editors. *Value Sets for EQ-5D-5L: A Compendium, Comparative Review & User Guide* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2022 [cited 2023 Nov 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589306/>
56. Faure S. Les préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées (concept de "Dose-Banding"): une nouvelle technique de fabrication au CHR de Metz-Thionville. [Internet]. *Sciences pharmaceutiques*; 2010. Available from: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738808>
57. Beauchamp TL, Childress JF. *Les principes de l'éthique biomédicale*. Paris: Les Belles Lettres; 2008.
58. Ordomedic [Internet]. [cited 2024 Aug 27]. Serment d'Hippocrate (texte original). Available from: <https://ordomedic.be/fr/l-ordre/serment-belgique/serment-hippocrates>
59. Frankena W. *Ethics*. Prentice Hall. Engelwood Cliffs, New Jersey; 1973. 124 p.
60. Williamson S, Polwart C. Guidelines for the dose banding of cancer chemotherapy. *NECN dose banding guidelines*. 2011;

61. Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 28]. Available from: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.1996.14.9.2590>
62. BLUECOM A. ERENA Nouvelle-Aquitaine. [cited 2024 Sep 3]. ERENA Nouvelle-Aquitaine. Available from: https://www.espace-ethique-na.fr/actualites_884/philos-16_3480.html
63. Closset M, Onorati S, Colsoul ML, Goderniaux N, Bihin B, Jamart J, et al. Long-term physico-chemical stability of 5-fluorouracil at standardised rounded doses (SRD) in MyFuser® portable infusion pump. *Journal of Chemotherapy*. 2021 Oct 3;33(7):486–91.
64. Closset M, Colsoul ML, Goderniaux N, Bihin B, Jamart J, Onorati S, et al. An ultra-high-performance chromatography method to study the long term stability of gemcitabine in dose banding conditions. *J Pharm Biomed Anal*. 2023 Apr 1;227:115290.
65. Ngô C. Le paradoxe de la médecine personnalisée. *Médecine Palliative*. 2020 Dec 1;19(6):315–20.
66. Économie du médicament - Philippe Abécassis, Nathalie Coutinet - Éditions La Découverte [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 17]. Available from: https://www.editions-ladecouverte.fr/economie_du_medicament-9782707196149
67. Launay M, Raymond L, Guitton J, Loriot MA, Chatelut E, Haufroid V, et al. Can we identify patients carrying targeted deleterious DPYD variants with plasma uracil and dihydrouracil? A GPCO-RNPGx retrospective analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2024 Jun 19;
68. Van Parijs P, Arnsperger C. *Ethique économique et sociale*. La Découverte. Paris; 2003. (Repères).
69. Boitte P. *Ethique, justice et santé. Allocation des ressources en soin dans une population vieillissante*. Artel-Fidel, Artel, membre du groupe Erasme. Namur; 1995. (Catalyse).
70. Rawls J. *A Theory of Justice*. Harvard University Press. Cambridge; 1972.
71. Vigneron J. Stability studies of drugs used in oncology: the role of the hospital pharmacist. *EJHP Pract*. 2006;12(6):75–6.
72. Vigneron J, Astier A, Trittler R, Hecq JD, Daouphars M, Larsson I, et al. SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs: an update. *Ann Pharm Fr*. 2013 Nov;71(6):376–89.
73. Benizri F, Bonan B, Ferrio AL, Brandely ML, Castagné V, Théou-Anton N, et al. Stability of antineoplastic agents in use for home-based intravenous chemotherapy. *Pharm World Sci*. 2009 Feb 1;31(1):1–13.
74. Hecq JD, Krämer I, Vigneron J. European Databases on Stability and Compatibility of Injectable Medicinal Products in Europe. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*. 2019 Sep 1;4(3–4):113–7.
75. Reinhardt H, Trittler R, Eggleton AG, Wöhrl 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.
76. Benvenuto JA, Adams SC, Vyas HM, Anderson RW. Pharmaceutical Issues in Infusion Chemotherapy Stability and Compatibility. In: Lokich JJ, editor. *Cancer Chemotherapy by Infusion* [Internet].

- Dordrecht: Springer Netherlands; 1987 [cited 2022 Dec 22]. p. 100–13. Available from: https://doi.org/10.1007/978-94-009-3193-0_7
77. Farhang-Asnafi S, Callaert S, Barre J, Tillement JP, Thebault A. Influence du solvant de dilution sur la stabilité de la nouvelle forme de 5-fluorouracile en perfusion. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2001 Mar 29;16(1):45–8.
 78. Benaji B, Faouzi MA, Dine T, Goudaliez F, Luyckx M, Brunet C, et al. Compatibility study of 5-fluorouracil with PVC bags after repackaging into two types of infusion admixtures. *Thérapie*. 1999 Oct;54(5):659–63.
 79. Closset M, Onorati S, Colsoul ML, Goderniaux N, Bihin B, Jamart J, et al. Long-term physicochemical stability of 5-fluorouracil at selected standardised rounded doses in polyolefin bags. *J Oncol Pharm Pract*. 2023 Dec;29(8):1878–83.
 80. Ponton J, Munoz C, Rey M, Val M. The stability of (lyophilized) gemcitabine in 0.9% sodium chloride injection. *EJHP*. 2002;(1):23–5.
 81. Xu Q, Zhang V, Trissel LA. Physical and Chemical Stability of Gemcitabine Hydrochloride Solutions. *Journal of the American Pharmaceutical Association (1996)*. 1999 Apr 1;39(4):509–13.
 82. Roberts S, Sewell GJ. Stability and compatibility of 5-fluorouracil infusions in the Braun Easypump®. *J Oncol Pharm Pract*. 2003 Jun 1;9(2–3):109–12.
 83. Martel P, Petit I, Pinguet F, Poujol S, Astre C, Fabbro M. Long-term stability of 5-fluorouracil stored in PVC bags and in ambulatory pump reservoirs. *J Pharm Biomed Anal*. 1996 Feb;14(4):395–9.
 84. PIC/S Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) [Internet]. [cited 2024 Oct 8]. Available from: <https://picscheme.org/en/about-introduction-in-french>
 85. Roch GL. Étude de faisabilité de l’installation d’un contrôle vidéonumérique pour les préparations d’anticancéreux au sein de la pharmacie a usage intérieur de l’Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. 2016 May 26;82.
 86. G. Herbin, E. Delbary, S. Join, G. Brunet, E. Kiep, C. Pobel. Place des poches prêtes à l’emploi de Gemcitabine dans une unité de préparation des anticancéreux pratiquant le « dose banding ». *GERPAC*. 2017;
 87. Pouplin M, Lortal B. Étude comparative de coûts entre les poches de gemcitabine prêtes à l’emploi et une fabrication en unité de reconstitution. *Bulletin du Cancer*. 2018 Jul 1;105(7):679–85.
 88. Crauste-Manciet S, Krämer I, Lagarce F, Sautou V, Beaney A, Smith J, et al. GERPAC Consensus Conference – Guidance on the Assignment of Microbiological Shelf-life for Hospital Pharmacy Aseptic Preparations. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy [Internet]*. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 24];5(1). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/ptph-2020-0001/html>
 89. Maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 1998 [cited 2024 Oct 8]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/maximum-shelf-life-sterile-products-human-use-after-first-opening-or-following-reconstitution-scientific-guideline>

90. Canal-Raffin M, Léger C, Atgé B, Moulleron C, Larrieu C, Da Silva Caçao O, et al. La robotisation des préparations des chimiothérapies anticancéreuses : vers une réduction des risques pour les personnels des Unités de Pharmacotechnie. In Hyères, France; 2019 [cited 2024 Oct 9]. Available from: <https://www.gerpac.eu/la-robotisation-des-preparations-des-chimiotherapies-anticancereuses-vers-une-reduction-des-risques-pour-les-personnels-des-unites-de-pharmacotechnie>
91. Vo N, Desmaris R, Brandely-Piat ML, Vasseur M, Rieutord A, Aboudagga H. Production robotisée des préparations d'anticancéreux injectables en pharmacie hospitalière. *Bulletin du Cancer*. 2023 Jun 1;110(6):665–75.
92. Rose N. Personalized Medicine: Promises, Problems and Perils of a New Paradigm for Healthcare. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*. 2013 Apr 22;77:341–52.
93. Sabot P. Enjeux et limites d'une médecine « *personnalisée* ». *Éthique & Santé*. 2024 Mar 1;21(1):101–7.
94. Billaud M, Guchet X. L'invention de la médecine personnalisée - Entre mutations technologiques et utopie. *Med Sci (Paris)*. 2015 Aug 1;31(8–9):797–803.
95. Guchet X. Médecine personnalisée: interroger les valeurs du soin. In: *Traité de bioéthique IV- Les nouveaux territoires de la bioéthique*. Erès. Toulouse; 2018. p. 217–26. (Espaces éthiques).