

Recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) sur la mise en place des Doses Standardisées ou “Dose Banding” : gestion de projet et validation du process.



Promoteur

Société Française de Pharmacie Oncologique

Edition N°1 – Juin 2025

Membres du groupe de travail

M.L. Brandely, Pharmacie, Hôpital Cochin, APHP
N. Cormier, Pharmacie, CHU Nantes, Nantes
C. Devys, Pharmacie, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes-Angers
L. Escalup, Pharmacie, Institut Curie, Paris

N. Jourdan, Hôpital Saint Louis, Paris
B. Favier, Pharmacie, Centre Léon Bérard, Lyon
C. Legat Fagnoni, Pharmacie, CHU de Besançon, Besançon
B. Pourroy, Pharmacie, Hôpital de la Timone, (APHM), Marseille
N. Vantard, Pharmacie, Groupement Hospitalier Sud (HCL), Lyon

Groupe coordonné par C. Devys et N. Cormier

Groupe de relecture :

AZOUZA W. (H.P. A. Tzanck, Mougins), BARBIER P. (CHRU Nancy), BARDIN C. (Hôpital Cochin, AP-HP, Paris), BERTRAND C. (Centre Eugène Marquis, Rennes), CAZIN JL. (Centre Oscar Lambret, Lille), CHEVRIER R. (Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand), COLLIAT P. (ICANS, Strasbourg), DAOUPHARS M. (Centre Henry Becquerel, Rouen), DE CROZALS F. (ICAP, Avignon), DUQUESNE J. (CHU Nice, Nice), GOSSERY C. (CHU Reims, Reims), LASSALLE A. (CHD Vendée, La Roche Sur Yon), LEPAGE V. (CHU Reims, Reims), LORTAL-CANGUILHEM B. (Institut Bergonié, Bordeaux), LUCIANI L. (CHU Reims, Reims),

MADELAINE I. (Hôpital Saint Louis, AP-HP, Paris), MARLIOT G. (Centre Oscar Lambret, Lille), PERRIAT S. (IUCT, Toulouse), PINGUET F. (ICM, Montpellier), PUISSET F. (IUCT-Oncopole, Toulouse), RAINGEARD E. (CHD Vendée, La Roche Sur Yon), RANCHON F. (HCL, Lyon), RIOUFOL C. (HCL, Lyon), SEJEAN K. (Hôpital Foch, Suresnes), SLIMANO F. (CHU Reims, Reims), SORRIEUL J. (ICO, Angers), STREICHER C. (CH Brive, Brive), TOURNAMILLE JF. (Institut Bergonié, Bordeaux)

Ces recommandations ont été rédigées en respectant les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant les recommandations de Bonnes Pratiques (1).

PLAN DES RECOMMANDATIONS

PÉRIMÈTRE DES RECOMMANDATIONS	2
GLOSSAIRE	2
INTRODUCTION	3
Définitions	3
Historique	4
Objectifs	5
GESTION DE PROJET	6
CIRCUIT	8
Prescription	8
Préparation	8
Contrôle	9
Quarantaine	10
Libération	10
Stockage	10
Attribution	10
Dispensation	10
Retour – Réattribution	11
FORMATION	11
QUALITÉ	11
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	11

PÉRIMÈTRE DES RECOMMANDATIONS

Les recommandations s'appliquent aux activités de pharmacie oncologique suivantes : prescription, préparation de médicaments anticancéreux injectables dans le respect des BPP, contrôles et libération, dispensation.

La standardisation des doses ne s'applique pas aux patients présentant des variations de poids trop importantes, aux essais cliniques ni aux patients adultes ayant des poids extrêmes. De la même façon, la standardisation des doses n'est pas largement utilisée en pédiatrie mais des travaux de pharmacocinétique existent dans ce domaine (2).

Les recommandations sur la partie production portent sur les préparations non nominatives anticipées, produites en lot ou en campagne.

GLOSSAIRE

- APMC : Anticorps monoclonaux
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé
- ARS : Agence Régionale de Santé
- AUC : aire sous la courbe (*area under curve*)
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- BPP et BPPH : Bonnes Pratiques de Préparation et Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
- 3C : Centre de Coordination en Cancérologie
- Campagne : Période de production programmée et limitée dans le temps, mettant en œuvre des mesures organisationnelles et techniques limitant la contamination croisée.
- COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- DB : dose banding
- DS : doses standardisées
- EPI : Equipement de Protection Individuelle
- Lot : Quantité définie d'une MPUP, d'articles de conditionnement et de produit, permettant de réaliser une préparation en une opération ou en plusieurs séries d'opérations, telles qu'elles puissent être considérées comme homogènes (c'est-à-dire identiques les unes par rapport aux autres). Plusieurs préparations magistrales de formule identique dont la préparation est commune peuvent constituer un lot ; une préparation hospitalière ou officinale peut également correspondre à un lot.
- MPUP : matières premières à usage pharmaceutique
- NHS : National Health Institute
- PSM : Poste de Sécurité Microbiologique
- PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
- SC : surface corporelle
- UPC : Unité de Préparation Centralisée
- ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée
- ZEM : Zone à Environnement Maîtrisé

INTRODUCTION

DÉFINITIONS

Sémantique initiale :

Les termes présents dans la littérature « dose banding », « dose standard », « dose standardisée » sont synonymes.

Cependant, le terme « dose arrondie », équivalent au terme anglais « dose rounding » correspond à la dose adaptée à la graduation de la seringue.

Il faut également les distinguer du terme « flat dose » qui désigne une dose unique. Exemples : pembrolizumab 200mg ; nivolumab 480 mg.

La méthode du dose-banding est décrite en 2001 par Plumridge et Sewell *et al.* (3) dans laquelle sont utilisés non des intervalles de SC, mais des intervalles de doses.

Selon Plumridge « *Le dose-banding est un système dans lequel les doses de cytotoxiques IV calculées de façon individuelle constituent des rangs ou bandes prédéfinis pour être arrondis à une dose standard prédéterminée : cette dose est la dose médiane de l'intervalle. Les intervalles construits doivent avoir une étendue limitée : l'écart entre la dose calculée et la dose standard est fixé de façon arbitraire à un max de 5%.* ».

Selon Kaestner et Sewell (4) :

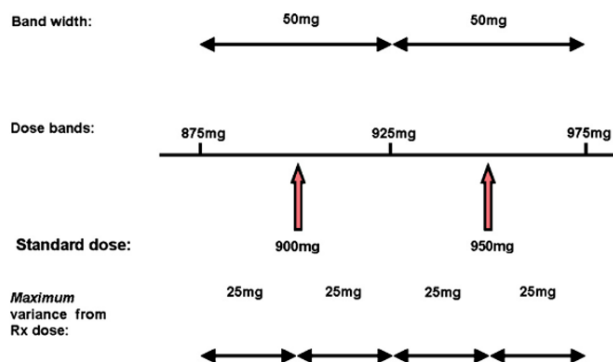


Figure 2 : Exemple d'un schéma de dose-banding avec un intervalle de dose de 50 mg.

La définition initiale fixe le pourcentage d'écart à 5 %. Les pratiques rapportées sont plus larges : le NHS recommande maintenant un écart maximal de 6 % pour les cytotoxiques et de 10 % pour les anticorps monoclonaux (5). Le HOS (*Haematology/Oncology Pharmacy Association*) va jusqu'à proposer un arrondi à $\pm 10\%$ pour les cytotoxiques et les anticorps (6). Une étude réalisée sur 6 anticancéreux a simulé les AUC obtenues avec des doses calculées selon la surface corporelle (SC) et des doses calculées selon une approche de dose standardisée (DS : avec des écarts compris entre -14% et +22% par rapport à la dose calculée selon la surface corporelle). Les AUC ont été comparées à un niveau d'AUC cible défini pour chaque molécule comme l'AUC obtenue pour un patient typique. Les différences observées entre les AUC obtenues par l'approche en DS et les AUC cibles étaient comparables aux différences observées avec les doses adaptées à la surface corporelle (7). La même équipe a appliqué cette approche en pratique courante sur le paclitaxel avec des écarts maximums autorisés de $\pm 10\%$. Une évaluation clinique rétrospective de cette pratique n'a observé aucune différence en terme d'efficacité ni de toxicité que les doses aient été calculées selon la standardisation ou selon la surface corporelle (8).

Les anticorps monoclonaux (ACMC) sont de bons candidats aux doses fixes du fait de la marge thérapeutique large et avec une faible variabilité interindividuelle de l'exposition systémique et/ou une toxicité limitée (hors anticorps conjugués et bispécifiques). Une étude compare, pour douze ACMC, l'utilisation de doses fixes vs doses calculées SC/poids et montre des variabilités comparables. Les paramètres morphologiques (poids, SC) influencent significativement les paramètres pharmacocinétiques mais avec une corrélation non linéaire : en adaptant les doses des ACMC au poids, les patients les plus corpulents sont surdosés et les plus minces sont sous-dosés. L'administration des ACMC en dose fixe amène l'effet inverse : les patients les plus corpulents sont sous-dosés et les plus minces sur-dosés. En l'absence de toxicité dose-dépendante, un surdosage n'a pas de conséquences cliniques, en revanche un sous-dosage peut être responsable d'une perte d'efficacité. Les doses fixes sont donc définies de manière à obtenir un niveau d'exposition suffisant y compris chez les patients les plus corpulents (9). De nombreux anticorps commercialisés ces dernières années sont développés à dose fixe : pertuzumab, pembrolizumab, nivolumab... (9) (10) (11).

Plusieurs types de préparations standardisées peuvent coexister au sein d'une organisation : (12)

1. Préparations nominatives au fil de l'eau,
2. Préparations à l'avance nominatives,
3. Préparations non nominatives à l'avance en lots/campagne.

Le statut des préparations en DS n'est pas clairement défini par les autorités de Santé. Actuellement, la définition du statut dépend de l'interprétation des ARS en charge de l'autorisation. Les BPP de 2023 ne permettent pas de clarifier ces différents statuts. Néanmoins, les préparations DS, non nominatives, réalisées à l'avance par campagne peuvent être assimilées à des préparations magistrales en attente d'attribution à un patient avec étiquetage nominatif approprié.

HISTORIQUE

Utilisation de la Surface Corporelle

Les anticancéreux sont dans la majorité des cas des médicaments avec une forte toxicité et une marge thérapeutique étroite. Tout l'enjeu du calcul des posologies en oncologie repose sur cette problématique : avoir une efficacité thérapeutique optimale tout en évitant la zone de toxicité.

D'abord utilisée en pédiatrie pour le calcul des posologies d'électrolytes et fluides pour perfusion, la surface corporelle (SC) reste aujourd'hui encore la base des calculs de doses d'anticancéreux.

En effet en 1958, Pinkel (13) observe que pour 5 anticancéreux, les doses administrées chez l'homme étaient plus comparables à celles administrées lors des études précliniques chez les animaux lorsqu'elles étaient normalisées sur la surface corporelle plutôt que sur le poids. De cette observation est née la recommandation d'utiliser la surface corporelle pour normaliser les doses d'anticancéreux en phases précliniques et cliniques. Cette recommandation s'appuyait notamment sur le fait qu'il avait été observé une meilleure corrélation entre la SC et divers paramètres physiologiques qu'entre ces derniers paramètres et le poids, comme le volume sanguin, le débit cardiaque, la taille des organes. De plus, la fonction rénale et la SC seraient liées.

Une décennie plus tard, en 1966, Freireich (14) effectue une étude rétrospective des données de toxicités des petits et grands animaux afin de prédire les doses toxiques chez l'homme. Il vient conforter les conclusions de Pinkel et conclut que les valeurs des doses toxiques d'un agent anticancéreux sont similaires pour différentes espèces lorsque les doses administrées ont été calculées sur la base de la SC. Pour ces deux auteurs, la SC est un bon outil de calcul des doses d'anticancéreux. Toutefois, ils émettent des réserves et précisent que ce mode de calcul est adapté uniquement dans le cadre des études cliniques de phase I, lorsque la DL10 (Dose Létale) sur animaux est disponible et qu'est recherchée la première dose à administrer à l'homme.

Les limites de la SC

La variabilité interindividuelle de l'exposition (Aire sous la courbe ou AUC, clairance) pour la plupart des cytotoxiques est de l'ordre de 25 à 70 %, malgré la normalisation par la surface corporelle. De nombreux facteurs interviennent sur la dose systémique (15) (16) :

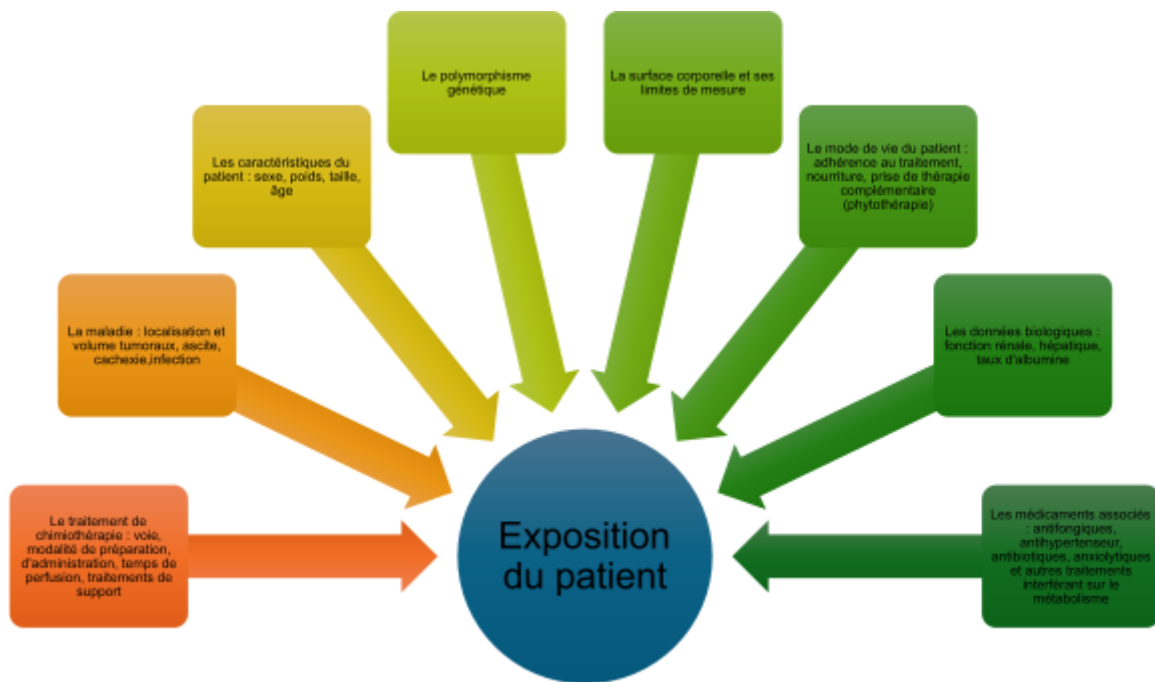


Figure 1 : Qu'est ce qui joue sur la dose systémique reçue par le patient ?
d'après Mathijssen, R.H.J. *et al.* Oncologist 2007 ;12 :913-23

Aussi de nombreux travaux viennent contredire les études précédentes démontrant que la SC ne permet pas de réduire la variabilité inter-patients de la réponse aux anticancéreux et qu'il n'existe pas de lien clairement établi entre cette surface corporelle et les paramètres pharmacocinétiques de métabolisation et d'élimination. Ainsi, il est mis en évidence que :

- la clairance hépatique n'est pas corrélée au débit sanguin hépatique, elle-même liée à la SC, mais dépendante des capacités métaboliques des enzymes et d'élimination. (17).
- la clairance d'élimination est soit mal, soit non corrélée avec la SC pour la plupart des cytotoxiques. Cette corrélation n'a en fait été démontrée que pour un nombre restreint de DCIs : exemple du paclitaxel. (18)
- Enfin, la SC n'est pas une valeur calculée mais estimée par la formule de Du Bois et Du Bois datant de 1916 partant de 9 patients avec un intervalle de poids allant de 25 à 90 kg (19) :

$$\text{Surface Corporelle (m}^2\text{)} = 0.007184 \times \text{Taille (cm)}^{0.725} \times \text{Poids (kg)}^{0.425}$$

Plusieurs autres formules de calcul de la SC existent mais la formule de Du Bois et Du Bois reste en France la plus utilisée.

En 1996, à l'hôpital universitaire NHS Trust de Birmingham est né le concept de dose-banding depuis largement utilisé au Royaume Uni (3). Le réseau du NHS est à l'initiative de tables de doses arrondies d'une soixantaine de DCI avec calcul de la variance maximale et minimale. (5) (6)

Le modèle anglais initial s'appuyait sur des doses fixées de telle façon que le patient reçoive jusqu'à trois seringues/poches de chimiothérapie pour parvenir à la dose standardisée prescrite.

OBJECTIFS

Le concept de doses standardisées (DS) est utilisé pour optimiser le process de fabrication.

Dans la littérature, la standardisation des doses présente plusieurs objectifs (21) (22)

- Faciliter l'anticipation des préparations,
- Diminuer le temps d'attente du patient (23),

- Réduire le travail en flux tendu,
- Planifier la charge de travail sous forme de campagne,
- Optimiser le temps du personnel (24),
- Sécuriser la production : contrôles qualité anticipés, disponibilité d'un stock de DS en cas de problèmes perturbant la production.
- Réduire des coûts (25) (26) en facilitant :
 - o La réattribution des préparations non administrées (24),
 - o La gestion des reliquats.
- Prérequis souhaitable à la robotisation de la préparation des chimiothérapies (27).

GESTION DE PROJET

RECOMMANDATION N°1

Il appartient à la direction de l'établissement de donner les moyens informatiques, techniques (locaux et équipements), humains nécessaires à cette activité.

Afin de faciliter la mise en œuvre des doses standardisées, des investissements informatiques (traçabilité, préparation, attribution, etc...), matériels (stockage froid, stockage ambiant) et humains spécifiques peuvent être nécessaires.

RECOMMANDATION N°2 :

La mise en place de doses standardisées nécessite un accord entre prescripteurs et pharmaciens.

La validation de l'utilisation du concept de doses standardisées est faite au sein d'une instance de l'établissement de santé regroupant les spécialités d'oncologie et d'hématologie concernées et est consignée dans un compte-rendu (CR). A cette occasion, des référents médicaux par pathologie et des référents pharmaceutiques sont identifiés au sein de l'établissement pour sa mise en œuvre. Un modèle de présentation d'un projet de doses standardisées est proposé en annexe de ce document. (Annexe 1).

RECOMMANDATION N°3 :

Le pharmacien responsable des préparations, ou désigné par ce dernier, identifie les médicaments éligibles, calcule les intervalles, propose le pourcentage d'écart et établit les DS avant présentation et validation par les référents médicaux.
Les étapes pharmaceutiques du circuit des DS sont réalisées sous la responsabilité du pharmacien responsable des préparations.

- Les critères d'éligibilité des médicaments sont :
 - La fréquence de production,
 - La stabilité de la préparation,
 - La répartition des doses prescrites,
 - Le coût de la préparation,
 - La complexité de la préparation ou la possibilité d'automatisation.
- La sélection des doses

L'extraction et l'analyse des doses préparées par DCI sont réalisées sur une période d'intérêt. Une proposition du pourcentage de variation entre la borne haute et la borne basse est réalisée. Un objectif de rationalisation est à atteindre et doit être proposé par le pharmacien et validé par les référents médicaux (ex : 4 doses standardisées d'une DCI représentent 80 % des doses préparées).

Les tableaux d'analyse des doses de chaque DCI sont versés aux CR de la réunion de validation (COMEDIMS, comité de paramétrage, comité par pathologie, 3C, etc...).

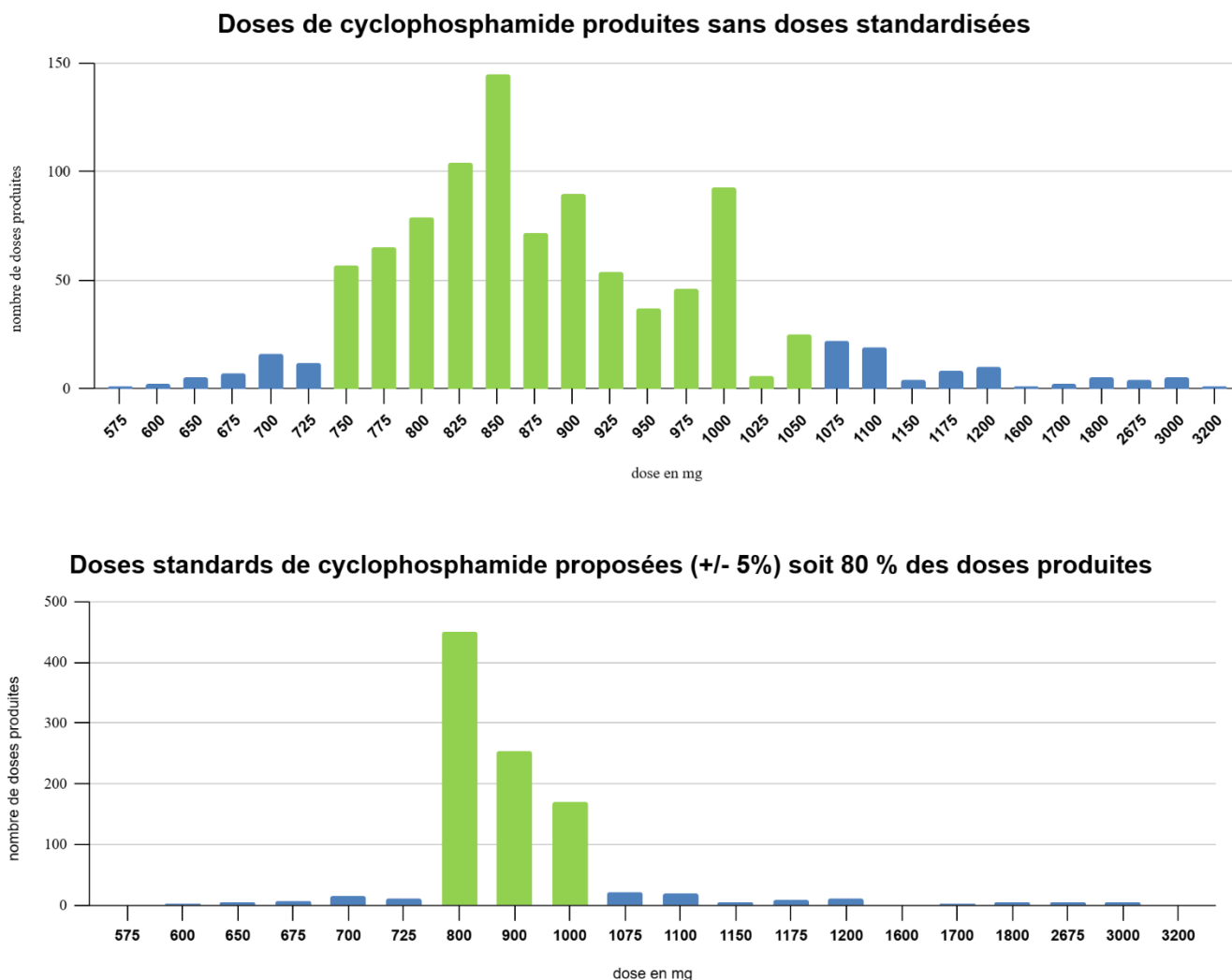


Figure 3 : exemple de représentation des doses non standardisées vs doses standardisées pour une molécule donnée.

Il existe des outils de calcul des intervalles et leur utilisation est conseillée. A titre d'exemples, un outil d'aide à la mise en place du dose banding en UCPC est disponible sur le site du GERPAC - Octobre 2016, ou le calculateur NHS (12).

Une évaluation des coûts évités (réattribution des préparations retournées, optimisation des temps de production, optimisation de la gestion des reliquats de flacons, etc...) est recommandée et complémentaire de l'argumentaire proposé aux prescripteurs.

RECOMMANDATION N°4 :

La mise en place de doses standardisées nécessite une information préalable auprès des équipes médicales, soignantes et pharmaceutiques.

Dans la mesure du possible, tout nouvel arrivant des équipes médicales, soignantes et pharmaceutiques dans l'établissement ou tout nouveau donneur d'ordre doit être informé de la possibilité de prescription en doses standardisées et de son circuit de prescription/préparation/administration.

RECOMMANDATION N°5 :

Le pharmacien et les référents médicaux révisent les doses standardisées à fréquence définie et en fonction de l'évolution des pratiques cliniques.

La révision est notamment déclenchée si des péremptions sont identifiées et que des doses standardisées doivent être détruites.

CIRCUIT

Prescription

RECOMMANDATION N°6 :

Le système informatisé doit permettre de proposer automatiquement une DS à partir d'une dose théorique calculée. Le prescripteur doit être informé du changement de la dose théorique calculée en DS et du pourcentage d'arrondi. Le prescripteur a la possibilité d'approuver ou de refuser la DS.

Le calcul de l'écart entre la dose théorique et la dose standardisée exprimé en % doit être objectif dans le logiciel de prescription. Si possible, le % d'écart est distinct du % d'adaptation de dose voulue par le prescripteur sur des critères cliniques ou biologiques. Toute modification de dose doit être visible lors de la validation pharmaceutique.

Les rangs ou intervalles de doses doivent être bornés et le logiciel ne doit proposer qu'une dose à l'intérieur de ces bornes.

Le paramétrage dans le logiciel des DS disponibles pour chaque DCI sélectionnées nécessite une validation pharmaceutique.

Dans le cas où le logiciel de prescription ne propose pas les doses standardisées, le pharmacien alloue la dose standardisée la plus proche de la dose prescrite selon les décisions institutionnelles. Une vigilance doit cependant être mise en œuvre car cette pratique peut être source d'erreurs : un double contrôle pharmaceutique de l'attribution de la dose peut s'avérer nécessaire.

Préparation

Comme vu dans la partie définition, il existe plusieurs types de préparations standardisées qui peuvent coexister au sein d'une organisation : (19)

- 1/ Nominatives au fil de l'eau,
- 2/ Nominatives à l'avance,
- 3/ Non nominatives à l'avance en lots ou campagne.

Pour les préparations nominatives anticipées ou non, le mode de fabrication ne diffère pas du mode de fabrication « classique » et des contrôles inhérents à celui-ci. Leur circuit pharmaceutique ne sera pas évoqué par la suite.

Le circuit pharmaceutique des préparations non nominatives anticipées par lot ou par campagne sera quant à lui détaillé dans les recommandations 7 à 19.

Mode de production des préparations, non nominatives, anticipées, par lot ou par campagne

RECOMMANDATION N°7 : Les modalités de production doivent être réfléchies avec l'ensemble de l'équipe pharmaceutique et doivent être testées, qualifiées et validées.

Les préparations standardisées peuvent être réalisées par:

- **lot** : la réalisation de poche mère contenant le principe actif dilué à la concentration voulue ensuite répartie en X préparations filles. X représente la taille du lot. Dans ces conditions, la préparation est obligatoirement hospitalière impliquant l'application de la réglementation en vigueur.

- **campagne** : le pharmacien responsable des préparations, en fonction des modalités de contrôles disponibles, définira la composition de la campagne (une DCI/ Une dose ou une DCI /plusieurs doses) la réalisation de Y préparations selon le RCP : dans ce cas, les Y préparations représentent une campagne. Elle n'est pas considérée ici comme préparation hospitalière.

RECOMMANDATION N°8 : La production peut être réalisée de façon manuelle, semi automatisée ou automatisée.

Les outils automatisés ou semi-automatisés d'aide à la préparation sont à promouvoir afin de limiter le risque de TMS. La production des DS peut s'insérer dans la production lorsque l'activité le permet ou sur un temps programmé dédié. Pour plus d'information sur l'automatisation, l'ANAP a produit le document ci-dessous :

<https://anap.fr/s/article/ka0Jv00000010Z3IAI>

RECOMMANDATION N°9 : La préparation se réalise selon un mode opératoire défini, avec du personnel formé et habilité, affecté à ce moment à cette production.

En cas de production dans un équipement multipostes, il est conseillé de le dédier temporairement à la production des DS afin d'éviter le risque de contamination croisée.

RECOMMANDATION N°10 : Que ce soit en lot ou en campagne, la préparation des DS ne doit pas subir d'interruption de tâches. Lors de sa programmation, il faudra s'assurer de pouvoir mener la production à son terme.

La taille des lots ou campagnes doit être calculée en fonction de

- l'analyse des consommations,
- la rotation du stock ,
- la stabilité de la préparation finie,

- la capacité de production manuelle ou automatisée (en tenant compte de la pénibilité de réalisation),
- la capacité de stockage des préparations finies.

Etiquetage

RECOMMANDATION N°11 : Les préparations en DS en attente d'attribution doivent être étiquetées selon la réglementation en vigueur.

En cas d'utilisation d'une poche mère, celle-ci doit également être étiquetée. Le logiciel de prescription des doses standardisées doit permettre une gestion des lots et dates de péremption en lien avec les modalités de préparation des poches mères.

Contrôle

RECOMMANDATION N°12 : Chaque préparation, y compris les produits intermédiaires (ex: poches mères), doivent être préférentiellement contrôlées par des méthodes analytiques et/ou gravimétriques et/ou vidéo.

A défaut les contrôles visuels in process sont tracés et enregistrés par une tierce personne sur le support *ad hoc*.

Quarantaine

RECOMMANDATION N°13 : Les préparations finies sont placées dans une zone de quarantaine distincte de la zone de stockage et identifiée, adaptée à la température de conservation en attendant la libération pharmaceutique.

Libération

RECOMMANDATION N°14 : La libération pharmaceutique des DS est réalisée en accord avec les BPP applicables selon le type de préparation (magistrale ou hospitalière).

Du fait du stockage des DS, une vigilance particulière est apportée aux résultats des contrôles environnementaux des équipements de production.

Stockage

RECOMMANDATION N°15 : La capacité de stockage doit être dimensionnée pour permettre le stockage de lots/campagnes de préparations terminées à température ambiante, entre

2-8°C ou congelé. En cas de congélation, il sera nécessaire de recourir à un procédé de décongélation validé.

Une attention particulière sera apportée au rangement des préparations afin que les péremptions les plus courtes soient utilisées en premier, ainsi qu'à l'étiquetage des rangements afin d'éviter des confusions.

Il est nécessaire d'anticiper et de dimensionner les besoins en équipements de stockage en conséquence.

Les réfrigérateurs, les congélateurs, la zone de stockage ambiant doivent être équipés de systèmes de surveillance et enregistrement continus informatisés.

Attribution

La préparation non nominative en lot ou campagne fait apparaître de nouveaux risques. L'étape d'attribution est une étape à sécuriser.

RECOMMANDATION N° 16 : L'attribution d'une dose standardisée à un patient doit être informatisée.

RECOMMANDATION N°17 : La préparation attribuée doit comporter un contre-étiquetage avec l'identification du patient.

L'étiquetage de la dose standardisée attribuée au patient doit laisser apparent (entièrement ou en partie) les éléments importants du premier étiquetage dont le numéro d'ordonnancier. Cette correspondance doit être tracée.

L'utilisation de code barre ou Datamatrix pour réaliser l'attribution physique de la préparation est fortement conseillée. A minima, un double contrôle visuel de l'attribution est réalisé.

Dispensation

En France, le concept anglais de préparation en seringues de différents dosages qui seront réconciliées au lit du patient pour réaliser la dose prescrite n'est pas recommandé du fait des risques d'erreurs de la dose administrée, mais également pour éviter les risques de contaminations bactériologique et chimique dans les services de soins.

RECOMMANDATION N°18 : Il est recommandé de dispenser aux unités de soins une seule préparation prête à l'emploi par DS prescrit pour un patient.

Retour – Réattribution

RECOMMANDATION N°19 : Pour une meilleure gestion des péremptions, pour la traçabilité des actes pharmaceutiques et maîtriser le risque d'erreur, le circuit des réattributions doit être informatisé.

Les prérequis nécessaires à la remise en stock des préparations standardisées non administrées sont :

- s'assurer du maintien des conditions de conservation
 - contrôler l'intégrité de la préparation.
- Une analyse de risque de l'étape de réattribution sera réalisée selon les BPP.

FORMATION

RECOMMANDATION N°20 : Le plan de formation théorique et pratique de l'UPC comprend une habilitation à la gestion du circuit des doses standardisées et est destiné à l'ensemble de l'équipe pharmaceutique.

QUALITE

RECOMMANDATION N°21 : Le système d'assurance qualité de l'UPC intègre le circuit des DS.

RECOMMANDATION N°22 : Une analyse de risque est réalisée sur l'ensemble du circuit, de la détermination des doses standardisées à l'administration au patient.

Les champs concernés par l'analyse de risques sont : (28)

- La prescription,
- L'analyse pharmaceutique,
- La préparation,
- Le contrôle libératoire,
- Le stockage, y compris dans les services de soins,
- L'attribution et la dispensation,
- La gestion des retours et des réattributions,
- La gestion des risques sociétaux et environnementaux
- La gestion des risques liés à l'administration.

Les BPP 2023 intègrent dans son périmètre des auto-inspections. Il est judicieux d'appliquer ces auto-inspections au circuit des DS

Pour les unités de production certifiées ISO 9001, le processus audité intégrera la production en DS.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(1) Haute Autorité de Santé. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « recommandations par consensus formalisé ». V2015. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_consensus_for_malise.pdf. (Consulté le 15 janvier 2015).

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

(3) 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.

- (4) Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy dosing part II: alternative approaches and future prospects. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19(2):99-107.
- (5) National Health Service England introduces dose banding. www.thelancet.com/oncology Vol 17 July 2016. [En ligne]
- (6) Fahrenbruch R, Kintzel P, Bott AM, Gilmore S, Markham R. Dose Rounding of Biologic and Cytotoxic Anticancer Agents: A Position Statement of the Hematology/Oncology Pharmacy Association. *J Oncol Pract*. 2018;14(3):e130-e136.
- (7) Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RH, Puisset F, Baker SD, Sparreboom A. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer*. 2012;107(7):1100-1106.
- (8) Puisset F, Le Louedec F, Dalenc F, et al. Investigating the clinical impact of dose-banding for weekly paclitaxel in patients with breast cancer: A retrospective and monocentric study. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(7):2283-2294.
- (9) Wang DD, Zhang S, Zhao H, Men AY, Parivar K. Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(9):1012-1024.
- (10) Hendriks JJMA, Haanen JBAG, Voest EE, Schellens JHM, Huitema ADR, Beijnen JH. Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology. *Oncologist*. 2017;22(10):1212-1221.
- (11) Ogungbenro K, Patel A, Duncombe R, Nuttall R, Clark J, Lorigan P. Dose Rationalization of Pembrolizumab and Nivolumab Using Pharmacokinetic Modeling and Simulation and Cost Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(4):582-590.
- (12) Sauvaget L. Standardisation des doses "dose banding" des médicaments injectables : application à 2 principes actifs : aciclovir et infliximab. Université de Bordeaux : These, 2016, n°48.
- (13) 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.
- (14) Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother Rep*. 1966 May;50(4):219-44.
- (15) Mathijssen RH, de Jong FA, Loos WJ, van der Bol JM, Verweij J, Sparreboom A. Flat-fixed dosing versus body surface area based dosing of anticancer drugs in adults: does it make a difference? *Oncologist*. 2007 Aug;12(8):913-23.
- (16) 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.
- (17) R. Farinotti. standardisation des doses : aspects pharmacocinétiques. GERPAC : communication orale, 2005.
- (18) Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer*. 2002 Sep;38(13):1677-84.
- (19) Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989 Sep-Oct;5(5):303-11; discussion 312-3.

- (20) <https://www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/npc-crg/group-b/b02/chemotherapy-dose-banding/>. [En ligne]
- (21) Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, Cottu P, Faure P, Madelaine-Chambrin I. Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(2):221-228.
- (22) Lambert C, Rey-Rubio B, Mugnier , Cogulet V. État des lieux des pratiques du dose banding en France. s.l. : GERPAC, 2018
- (23) Moine M, Hachon L, Sankhare D, Ade A, Madelaine I, Jourdan N. Préparations hospitalières d'anticancéreux : mise en place et évaluation d'un circuit [Implementation and assessment of anticancer drugs batch preparation circuit in a teaching hospital]. *Ann Pharm Fr*. 2018;76(4):306-320.
- (24) Hachon L., Moine M., Martinet A.*et al*. Doses arrondies : intérêt pour optimiser le circuit des retours des préparations d'anticancéreux. Hopipharm, Nancy, 2017. n°473
- (25) Moore DC, McVey GN. Cost savings analysis and toxicity audit of a bevacizumab dose rounding policy at a community cancer center. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(1):42-46.
- (26) Chiumente M, Russi A, Todino F, 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.
- (27) Vaillant M., Friou M.,Lafay M.,Escalup L. Evaluation du dispositif d'aide à la manipulation Romeo® et impact sur la prévention des troubles musculo-squelettiques. E-poster, GERPAC, 2021.
- (28) Itoua-Gassaye K., Friou M., Lafay M, Cordary A, Escalup L (sous presse). Dose standardization of intravenous anticancer drugd : risk analysis and implementation in a French cancer center. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*.