



HAL
open science

Évaluation économique de l'utilisation des systèmes clos de transfert de médicament lors de la préparation et l'administration des médicaments dangereux par voie parentérale au sein d'un établissement de santé

Annaelle Soubieux

► To cite this version:

Annaelle Soubieux. Évaluation économique de l'utilisation des systèmes clos de transfert de médicament lors de la préparation et l'administration des médicaments dangereux par voie parentérale au sein d'un établissement de santé. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02445575

HAL Id: dumas-02445575

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02445575>

Submitted on 20 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2019

Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et des
collectivités faisant office de

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2019 par

Soubieux Annaëlle

Née le 15 Janvier 1991 à Tours

***Évaluation économique de l'utilisation des systèmes clos de transfert de médicament lors
de la préparation et l'administration des médicaments dangereux par voie parentérale au
sein d'un établissement de santé***

Directeur de thèse et co-directeur de thèse :

Jean-François Bussièrès, Pharmacie, Hôpital Sainte-Justine, Montréal

Varin Rémi, Pharmacien PU-PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Président du jury :

Varin Rémi, Pharmacien PU-PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Membres du jury :

Dr Coquard Aude, Pharmacien, CHU Charles Nicolle, Rouen

Dr Caudron Eric, Pharmacien MCU-PH, Hôpital Georges Pompidou, Paris

Dr Chenail Catherine, Pharmacien, CHU Charles Nicolle, Rouen

Dr Gehanno Jean-François, Médecin PU-PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Remerciements :

Au Professeur Jean-François Bussières

Jean-François, je te remercie de m'avoir accueillie à l'URPP, de m'avoir formée à la recherche, de m'avoir intégrée à ce beau projet. Je te remercie pour ton soutien pendant ces mois québécois et pour ton ouverture d'esprit.

Au Professeur Rémi Varin

Je vous remercie d'accepter de présider ce jury. Je vous remercie aussi pour tout le soutien que vous m'avez apporté durant mon internat et de continuer à me faire confiance pour la suite. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance.

Au Docteur Aude Coquard

Je vous remercie d'avoir répondu à mes questions durant la rédaction de la thèse et de m'avoir guidée sur les référentiels français. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je tiens à vous exprimer ma gratitude.

Au Docteur Catherine Chenailier

Je vous remercie d'accepter de faire partie de mon jury de thèse. Je tiens également à vous remercier pour votre soutien et votre aide précieuse durant l'internat même lors de mon année québécoise. Pour toute la confiance que vous m'accordez. Soyez assurée de ma reconnaissance.

Au Docteur Eric Caudron

Je tiens à vous remercier d'accepter de faire partie de ce jury et de me faire l'honneur d'évaluer ce travail. Veuillez trouver mes sincères remerciements.

Au Professeur Jean-François Gehanno

Je vous remercie de votre présence parmi les membres du jury et de me faire l'honneur d'évaluer ce travail. Veuillez croire en ma sincère reconnaissance.

A Cynthia Tanguay

Pour ta gentillesse et ta patience, pour m'avoir appris autant.

Au groupe de l'ASSTSAS,

Pour m'avoir accueillie avec autant de gentillesse, pour votre aide durant mes travaux au Canada.

A Caroline Plante et Johann Ouellette-Frève

Pour votre aide durant mes travaux, pour tout le temps que vous m'avez accordé, pour votre gentillesse.

A Angel,

Pour ton efficacité, ta bonne humeur tous les jours.

A ma famille,

A mes parents, ma sœur et mon frère, pour votre soutien quasi-quotidien durant ces nombreuses années d'études. Pour votre écoute, vos conseils, votre patience, votre amour.

A mes amies de toujours,

A Marion, Alice, Lora, Anna, Mathilde, Ambre, Alisson pour tous les fous rires, les vacances, les bons moments partagés. Aucune phrase ne peut décrire notre amitié. Merci à vous d'être là après autant d'années.

A Raf,

Pour toutes ces années à tes côtés, pour tous ces moments passés ensemble, pour ta joie de vivre.

A toutes mes « gangs » du Canada

A toutes les filles et Sébastien sans qui Montréal et tous les périple auraient été tellement différents.

Éléonore pour ta folie douce et ton amour

Bénédicte, pour tous les moments de fou rire dans la neige, et pour la *valeur intrinsèque*

Delphine puis Marie pour avoir partagé mon bureau et pour toutes nos discussions partagées dedans, ces moments passés avec vous seront inoubliables.

A mes co-internes de pharmacie et de Rhumatologie

Pour tous ces semestres passés à vos côtés.

A Marianne, Eric, Marion B., Mathilde, Camille, pour ces bons moments passés en votre compagnie.

Et à tous les autres.

A Marion G., Baptiste, Julia et Elaïa

Ma vie à Rouen serait moins lumineuse sans vous.

A Etienne

Pour ta douceur, ton amour.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie

M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>sumombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>sumombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>sumombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES UNIVERSITAIRES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Alice MOISAN	Virologie
Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
M. Henri GONDE	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



Table des matières

Liste des tableaux	4
Liste des figures	5
Liste des annexes	6
Liste des abréviations :	7
1. Introduction et généralités	8
1.1. Les médicaments dangereux	9
1.1.1. Définition et mécanismes d'action	9
1.1.2. Risques associés à la manipulation des médicaments dangereux.....	10
1.1.2.1. Les voies d'exposition.....	10
1.1.2.2. La contamination environnementale aux médicaments dangereux.....	11
1.1.2.3. Les effets sur la santé	11
1.1.3. Cadres réglementaires et protection du personnel.....	12
1.1.3.1. La législation sur la protection du personnel	12
1.1.3.2 Les stratégies de protection du personnel.....	13
1.1.3.3. Contrôle sur la contamination environnementale des médicaments dangereux.....	14
1.2. Les systèmes clos de transfert de médicaments	14
1.2.1 Définition	14
1.2.2. Place des SCTM dans la préparation et l'administration des médicaments dangereux.....	15
1.2.2.1 Situation aux États-Unis	15
1.2.2.2. Situation au Canada	15
1.2.2.3. Situation en France et en Europe.....	16
1.2.3 Intérêts et enjeux des SCTM.....	17
1.2.3.1. Efficacité.....	17

1.2.3.2 Prolongation des dates limites d'utilisation	19
1.2.3.4. Le coût de SCTM.....	19
1.4. Contexte et objectif du projet	20
1.4.1. Contexte du projet.....	20
1.4.2. Objectif du projet	20
2. Matériels et méthodes	21
2.1. Travaux et considérations préliminaires.....	21
2.2. Revue de la littérature sur les données économiques relatives aux systèmes clos de transfert de médicament.	22
2.2.1. Sélection des études.....	22
2.2.2. Évaluation de la qualité économique	22
2.3. Revue de la littérature sur la contamination microbiologique des fioles utilisées pour les préparations faites avec un système clos de transfert de médicaments.	23
2.3.1. Sélection des études et extraction des données	23
2.3.2. Évaluation de la qualité	23
3.4. Analyse de minimisation de coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antinéoplasique en établissement de santé	24
3. Résultats.....	28
3.1 Revue de la littérature sur les données économiques relatives aux systèmes clos de transfert de médicaments - Review of economic data on closed system drug transfer devices for preparation and administration of hazardous drugs (Article)	28
3.1.1 Introduction à l'article	28
3.1.2 Article	28
3.2. Revue de la littérature sur la contamination microbiologique des fioles utilisées pour les préparations faites avec un système clos de transfert de médicaments - Review of studies examining microbial contamination of vials used for preparations done with closed-system drug transfer devices (Article).....	45

3.2.1. Introduction à l'article	45
3.2.2. Article	45
3.3 Analyse de minimisation de coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antineoplasique en établissement de santé (Article).....	64
3.3.1. Introduction à l'article	64
3.3.2. Article	64
4. Discussion	93
4.1. Les données économiques dans la littérature.....	93
4.2. Les dates limites d'utilisation	94
4.3. L'analyse économique.....	95
4.4. Les forces et les limites du projet	96
4.5. Les autres procédures à mettre en œuvre et autres questions	98
5. Conclusion.....	100
Annexes.....	108

Liste des tableaux

Tableau I : Douze scénarios pour la préparation et l'administration d'une dose intraveineuse d'antineoplasique dans un établissement de santé Québécois	25
Tableau 1 (Article 1): Economic data on closed system drug transfer devices from studies that reported actual costs	34
Tableau 2 (Article 1): Economic data on closed system drug transfer devices from studies that reported cost estimates	35
Tableau 3 (article 1): Economic data on closed system drug transfer devices from studies that reported both actual and estimated costs	36
Tableau 1 (Article 2): Microbial contamination of vials used for compounding with closed-system drug transfer device without comparator.....	52
Tableau 2 (Article 2): Microbial contamination of vials used for preparation with closed-system drug transfer device compared to a conventional system	54
Tableau 1 (Article 3): Douze scénarios pour la préparation et l'administration d'une dose intraveineuse d'antineoplasique dans un établissement de santé Québécois	79
Tableau 2 (Article 3): Répartition du nombre de fioles par scénario retenu	80
Tableau 3 (Article 3) : Analyse d'incertitude - Coût par dose pour la préparation et l'administration d'une, de deux ou de trois doses par système pour trois scénarios ciblés	81

Liste des figures

Figure 1 (Article 1) : Selection of studies for inclusion in review	43
Figure 2 (Article 1) : Evaluation of study quality according to CHEERS tool (consolidated health economic evaluation reporting standards), with data presented as number of studies meeting each criterion.....	44
Figure 1 (Article 2) : Selection of studies for inclusion in review.....	61
Figure 2 (Article 2) : Evaluation of study reporting according to Strengthening the reporting of observational study in epidemiology (STROBE) checklist for cohort study, with data presented as number of studies meeting each criterion.....	62
Figure 3 (Article 2) : Evaluation of study reporting according to (Strengthening the reporting of observational study in epidemiology (STROBE) checklist for abstract conference), with data presented as number of studies meeting each criterion.....	63
Figure 1 (Article 3) : Coûts moyens par année et par dose ainsi que le surcoût associé à un système intégrant un SCTM pour un établissement de santé type.....	83

Liste des annexes

Annexe 1 (Article 3) : Coûts et poids des fournitures retenues pour la préparation et l'administration d'une dose intraveineuse d'antineoplasique en établissement de santé par un système classique.....	84
Annexe 2 (Article 3) : Coûts des fournitures retenues pour la préparation et l'administration d'une dose intraveineuse d'antineoplasique en établissement de santé par un système intégrant un SCTM.....	85
Annexe 3 (Article 3) : Coût par dose d'antineoplasique préparée et administrée dans un établissement de santé – scénarios où la dose est prélevée à partir d'une seringue et administrée à partir d'une seringue.....	86
Annexe 4 (Article 3) : Coût par dose d'antineoplasique préparée et administrée dans un établissement de santé – scénarios où la dose est prélevée à l'aide d'une seringue et administrée à partir d'un sac.....	89
Annexe 1 : Photographies des systèmes clos de transfert de médicaments : Injecteurs de chaque fabricant inclus dans l'étude	108
Annexe 2 : Circuit d'administration des médicaments dangereux en poche IV – Méthode de soins infirmiers – Ministère de la santé et des services sociaux.....	109
Annexe 3 : Circuit d'administration des médicaments dangereux en push - seringue IV – Méthode de soins infirmiers – Ministère de la santé et des services sociaux.....	110
Annexes 4 : Comparaison de l'efficacité de décontamination de différents produits et matériels sur une surface après contamination par du cyclophosphamide – affiche présentée au congrès HOPIPHARM 2019 – Marseille...	111
Annexes 5 : Comparaison de l'efficacité de décontamination de différents scénarios de lavages après contamination par du cyclophosphamide -Affiche présentée au congrès HOPIPHARM 2019 –Marseille	112

Liste des abréviations :

ADN : Acide désoxyribonucléique

ASHP: American Society of Health-System Pharmacists

ASSTSAS : Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales

BUD: Beyond-use date

CHEERS: Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards

CHUSJ : Centre hospitalier universitaire de Sainte Justine

CSTD: Closed system drug transfer device

DLU : date limite d'utilisation

ESB : enceinte de sécurité biologique

EPI : Equipement de protection individuelle

GERPAC : Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée

IARC: International Agency for Research on Cancer

IPA : Alcool isopropylique

IV : intraveineuse

MTI : Médicaments de thérapie innovante

NAPRA: National Association of Pharmacy Regulatory Authorities

NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health

OMS : Organisation mondiale de la santé

SCTM : Système clos de transfert de médicament

SFPO : Société française de pharmacie oncologique

URPP : Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique

USP : United State Pharmacopeia

1. Introduction et généralités

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit les cancers comme « un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses principales caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent se disséminer dans d'autres organes formant ce que l'on appelle des métastases. » (1). L'OMS rappelle que c'est la deuxième cause de mortalité dans le monde et en 2015, 8.8 millions de personnes sont décédées du cancer dans le monde. Un rapport de 2013 de l'OMS et du Centre international de Recherche sur le Cancer (IARC) rapporte une augmentation des nouveaux cas de cancer dans le monde (2). Effectivement, 12.7 millions de nouveaux cas étaient recensés en 2008 contre 14.1 millions en 2012. Une projection à 19.3 millions de nouveaux cas pour 2025 a été estimée par leur base de données GLOBOCAN2012. Le coût total de la maladie a été estimé en 2010 à 1160 milliards de dollars US (1).

Les médicaments de chimiothérapies sont le principal traitement des cancers. Ceux-ci font partie des médicaments dangereux à la manipulation. Les immunothérapies sont également des médicaments dangereux retrouvés dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Les médicaments dangereux sont définis par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) comme comportant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : cancérogène, tératogène, génotoxique, toxique pour la reproduction, toxique pour un organe à faible dose ou médicaments similaires (3). L'exposition professionnelle est une préoccupation apparue dans les années 1970 et depuis plusieurs années on reconnaît l'exposition des travailleurs de la santé aux médicaments dangereux comme un risque professionnel (3). L'exposition des professionnels de santé aux médicaments dangereux se fait tout au long du circuit du médicament : à la réception, au stockage, durant la préparation et l'administration des médicaments dangereux, et lors de la gestion des déchets et des excréta des patients (4,5).

L'augmentation de l'incidence de la maladie, la protection du personnel soignant et le coût élevé de prise en charge des patients atteints de cette maladie, en font un des défis de la médecine actuelle.

Durant ce travail, nous nous sommes intéressés aux systèmes clos de transfert de médicaments (SCTM) comme mesure de prévention du risque de contamination environnementale et d'exposition des professionnels de santé aux médicaments dangereux, et plus particulièrement aux données probantes dans la littérature ainsi qu'au côté économique de ces dispositifs.

1.1. Les médicaments dangereux

1.1.1. Définition et mécanismes d'action

Les médicaments dangereux sont des composés cancérigènes, tératogènes ou présentant une toxicité pour la reproduction, les organes ou la génétique (3). Les médicaments dangereux sont classés en 3 groupes par le NIOSH (6) :

- Groupe 1 : Antinéoplasiques
- Groupe 2 : Médicaments non antinéoplasiques qui répondent à au moins un des critères du NIOSH pour un médicament dangereux.
- Groupe 3 : Médicaments qui représentent principalement un risque de reproduction pour les hommes et les femmes qui essaient activement de concevoir et les femmes enceintes ou qui allaitent, car certains de ces médicaments peuvent se retrouver dans le lait maternel.

IL est à noter que les médicaments du groupe 1 et 2 peuvent également représenter un risque pour la reproduction.

Ainsi les médicaments dangereux incluent les chimiothérapies anticancéreuses, les médicaments antiviraux, les hormones et les médicaments issus de la bio-ingénierie.

Durant le reste de ce travail, nous nous pencherons principalement sur les chimiothérapies anticancéreuses (groupe 1) administrées par voie intraveineuse (IV) et les termes médicaments dangereux ou antinéoplasiques se rapporteront à ces médicaments du groupe 1.

Concernant le mécanisme d'action des médicaments anticancéreux, ils agissent principalement sur l'acide désoxyribonucléique (ADN). En général, les médicaments cytotoxiques interfèrent avec la réplication cellulaire en endommageant l'ADN ou en empêchant la division cellulaire normale.

On retrouve différentes classes de médicaments anticancéreux comme :

- Les agents alkylants (p.ex. cyclophosphamide, chlorambucil, cisplatine) : formation de liaisons covalentes avec les nucléotides de la chaîne ADN et inhibition de la réplication des cellules. Ils sont représentés par les moutardes à l'azote, les aziridines, les nitroso-urée et les dérivés du platine.
- Les inhibiteurs de topo-isomérase (p.ex. l'irinotécan, l'étoposide, la doxorubicine) : Inhibition des topoisomérases, enzymes responsables de la structure de l'ADN. Cette inhibition provoque

une coupure définitive ou une stabilisation des brins d'ADN entraînant la mort cellulaire. Ils sont représentés par les inhibiteurs de l'ADN topoisomérase I, les inhibiteurs de l'ADN topoisomérase II et les anthracyclines.

- Les anti-métabolites (p.ex. methotrexate, 5-fluoruracile, cytarabine) : Inhibition de la synthèse de l'ADN et mort cellulaire. Il s'agit des analogues de l'acide folique, des analogues des purines et des analogues des pyrimidines.
- Les poisons du fuseau (p.ex. vinblastine, paclitaxel) : Ils interagissent avec la tubuline soit en inhibant sa polymérisation, soit en inhibant sa dépolymérisation. Dans les deux cas, ils conduisent à une mort cellulaire. On retrouve les vinca-alcaloïdes et les taxanes.

1.1.2. Risques associés à la manipulation des médicaments dangereux

1.1.2.1. Les voies d'exposition

Tout le personnel manipulant des médicaments dangereux peut être exposé aux médicaments dangereux. LE NIOSH estime à 8 millions le nombre de professionnels de la santé exposés aux médicaments dangereux aux États-Unis(7).

L'exposition aux médicaments dangereux peut se faire par différentes voies :

- La voie cutanée : c'est la principale voie d'exposition aux médicaments dangereux. Elle s'effectuerait par contact direct avec une surface ou un objet contaminé (p.ex. fioles contaminées, literie ou excréta de patients traités par des médicaments dangereux, fuites lors des préparations ou des administrations). Il est également possible d'avoir une contamination par piqûres accidentelles.
- La voie digestive : l'ingestion est possible lors d'ingestion d'aliments contaminés ou par portage de mains contaminées à la bouche ou d'objets contaminés (p.ex. crayons).
- La voie d'inhalation : par production d'aérosols lors de la reconstitution ou la préparation de médicaments dangereux. Une étude a montré que certains médicaments dangereux avaient la capacités de s'évaporer (8).

1.1.2.2. La contamination environnementale aux médicaments dangereux

De nombreuses études ont montré que les surfaces des pharmacies et des services de soins sont fréquemment contaminées par des médicaments dangereux (9–14).

D'autres études ont montré des contaminations de fioles de médicaments dangereux à la réception (4,5). Cette contamination environnementale aux médicaments dangereux est une source potentielle d'exposition professionnelle. Il est cependant difficile de corréler la contamination environnementale à l'exposition professionnelle et à des conséquences sur la santé.

1.1.2.3. Les effets sur la santé

Ainsi, lors de la préparation et l'administration des médicaments dangereux par voie IV, les professionnels de santé (infirmières, préparateurs en pharmacie, pharmaciens, agents de nettoyage) sont exposés à ces médicaments dangereux via les aérosols, les excréments des patients, la contamination environnementale.

Deux types de toxicité peuvent être retrouvés :

- La toxicité immédiate, relevant d'un contact court mais avec des quantités importantes (p.ex. accident de manipulation) de médicaments dangereux. On peut retrouver des réactions cutanées (p.ex. rougeurs, rash, prurit) et des réactions des voies aériennes (ulcérations de la muqueuse buccale, réactions asthmatiformes, nausées) (15).
- La toxicité retardée, relevant d'une exposition sur le long terme de faibles doses de médicaments dangereux. Cette toxicité reste plus délicate à établir et on retrouverait des toxicités mutagènes, carcinogènes, toxicités pour la reproduction (15).

Comme le rappelle le NIOSH : « Travailler avec ou à proximité des médicaments dangereux dans les établissements de santé peut causer des éruptions cutanées, de l'infertilité, des fausses couches, des malformations congénitales et possiblement des leucémies ou autres cancers » (3).

L'IARC classe les médicaments cancérigènes en différentes catégories selon les risques pour la santé, soit le groupe 1, évidence de carcinogénéité chez l'homme, le groupe 2A, risque probable de carcinogénéité chez l'homme et le groupe 2B risque possible de carcinogénéité chez l'homme (16).

Plusieurs études ont démontré les effets de l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux sur la santé :

- L'exposition professionnelle aux médicaments dangereux prédisposerait le personnel exposé au développement du cancer (17–19). Les résultats des études sur la relation exposition professionnelle et cancers sont variables mais des études sur les lésions chromosomiques retrouvées chez les professionnels exposés à ces médicaments renforcent la conclusion sur la dangerosité de cette exposition (20,21).
- L'exposition professionnelle des femmes enceintes aux médicaments dangereux peut entraîner une augmentation des anomalies fœtales, des fausses couches et la naissance d'enfants de faible poids ou diminuer la fertilité chez les femmes (22–26).

Beaucoup de personnel de santé peuvent être concernés par l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux et cela à toutes les étapes du circuit du médicament : préparation, administration, réception, transport, gestion des déchets et soins patients. Une étude citée par l'American Society of Health-system Pharmacists (ASHP) montre que des personnes non responsables de la préparation et l'administration des médicaments dangereux (p.ex. oncologues, diététiciens, aide de service) avaient des échantillons d'urines contaminés par du cyclophosphamide (27). Une revue de la littérature de 1992 à 2011 a montré une contamination urinaire chez les professionnels de santé dans 17 des 20 études (28).

1.1.3. Cadres réglementaires et protection du personnel.

1.1.3.1. La législation sur la protection du personnel

La loi au Canada oblige l'employeur à protéger son personnel (29). L'employeur doit par exemple, fournir un équipement de protection adapté, s'assurer que l'émission d'un contaminant ou l'utilisation d'une matière dangereuse ne porte pas atteinte à la santé ou à la sécurité de quiconque sur un lieu de travail, et mettre en place des normes d'hygiène et de sécurité dans l'établissement.

Il n'existe cependant pas de seuil de sécurité connu pour les médicaments dangereux, ainsi la prudence invite à réduire les expositions autant qu'il est techniquement possible de le faire comme le recommande le guide de l'ASSTSAS (30). Le terme ALARA (As Low As Reasonably Achievable) est souvent retrouvé pour les médicaments dangereux (31).

En France, la Circulaire 18 août 2015 relative aux modalités du suivi médical post professionnel des agents de l'État exposés à une substance cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction (32) souligne que si la substitution d'une substance classée cancérogène, mutagène ou toxique, est techniquement impossible, il faut réduire le risque d'exposition au minimum.

Les déclarations européennes de pharmacie hospitalière préconisent que les médicaments dangereux soient être préparés dans des conditions aptes à minimiser le risque de contamination du produit et d'exposition du personnel hospitalier et des patients, ainsi que celui d'atteinte à l'environnement (33).

1.1.3.2 Les stratégies de protection du personnel

Afin de protéger le personnel face à ces médicaments dangereux, des mesures de protections doivent être mises en place et de nombreuses lignes directrices ont été publiées.

Diverses stratégies sont décrites dans les recommandations aux États-Unis, au Canada et en France pour limiter la contamination de surface et l'exposition des travailleurs (3,30,34–37) :

- Utiliser une enceinte de sécurité biologique à type d'isolateur ou de hotte à flux laminaire
- Éviter les systèmes de reconstitution avec aiguille
- Amorcer les tubulures à la pharmacie
- Utiliser des équipements de protection individuelle (EPI) comme le port de gant, blouse, le port de masque
- Certaines stratégies (3,34) recommandent l'utilisation de systèmes clos de transfert de médicaments (SCTM). Ce point sera revu dans le chapitre 1.2.
- Former le personnel : formation initiale et formation continue

1.1.3.3. Contrôle sur la contamination environnementale des médicaments dangereux

Aux États-Unis, le chapitre 800 de l'USP recommande une surveillance environnementale de la contamination aux médicaments dangereux (34). Des prélèvements d'échantillons de surfaces doivent être effectués en routine (au moins tous les 6 mois ou plus si nécessaire). Ces échantillons doivent être réalisés dans l'ESB, les zones adjacentes aux ESB, les zones d'administration des médicaments dangereux aux patients. L'USP rappelle qu'il n'existe actuellement aucune norme concernant les limites acceptables pour la contamination des surfaces aux médicaments dangereux.

Au Québec, le guide de l'ASSTSAS, recommande la surveillance de la contamination environnementale par les médicaments dangereux (30). Cette surveillance est à faire de façon annuelle ou lors de changements importants au niveau des aménagements.

En France, la circulaire DGT 2010/03 du 13 avril 2010 relative au contrôle du risque chimique sur le lieu de travail souligne l'importance de réaliser des contrôles des valeurs limites d'exposition professionnelle. Cependant la valeur seuil des médicaments dangereux n'est à ce jour pas définie. Une nouvelle version datant de juillet 2019 des recommandations sur les adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique 2019, intègre la notion de surveillance des surfaces aux médicaments dangereux dans la recommandation n°25 : « il est souhaitable de mettre en place un suivi longitudinal des contaminations chimiques de surface, de préférence annuel, sur les mêmes points et la ou les mêmes molécules traceuses. Les prélèvements seront réalisés a minima dans les locaux et les équipements (y compris de contrôle)» (38).

1.2. Les systèmes clos de transfert de médicaments

1.2.1 Définition

Les systèmes clos de transfert de médicament (SCTM) ou en anglais les « Closed system drug transfer device » (CSTD), sont définis par le NIOSH comme « un système qui interdit mécaniquement le transfert de contaminants environnementaux dans le système et la fuite de concentrations de médicaments ou de vapeurs dangereuses à l'extérieur du système » (3). Ces dispositifs permettraient ainsi de protéger le personnel préparant et administrant les médicaments dangereux en empêchant la formation d'aérosols de médicaments dangereux et en limitant la contamination de surface.

1.2.2. Place des SCTM dans la préparation et l'administration des médicaments dangereux

En plus des mesures de protection du personnel énumérées plus haut dans le mémoire, certaines lignes directrices recommandent l'utilisation de ces SCTM comme protection supplémentaire pour le personnel.

1.2.2.1 Situation aux États-Unis

- Dans le chapitre 800 de l'United States Pharmacopeia (USP) concernant la préparation de médicaments dangereux, il est mentionné que les SCTM devraient être utilisés pour la préparation des médicaments dangereux (34). Concernant l'administration de ces médicaments le terme anglais « must be used » est utilisé par l'USP. Le chapitre 800 de l'USP précise que les SCTM ne remplacent pas les enceintes de sécurité biologique (ESB). Cependant, l'USP rappelle que rien ne garantit que tous les SCTM fonctionnent correctement. Aucune norme de performance ne permet d'évaluer le confinement des médicaments dangereux par ces dispositifs. Les utilisateurs doivent évaluer avec soin les performances des SCTM basées sur des études indépendantes et examinées par les pairs.

- L'alerte de 2004 du NIOSH mentionne les SCTM comme une protection supplémentaire à envisager lors de la préparation et l'administration des médicaments dangereux (3). Pour la préparation, les SCTM sont cités comme un équipement de protection limitant les aérosols de médicament dangereux. Le NIOSH rappelle également que les SCTM ne sont pas un substitut aux ESB et aux équipements de protection individuel (EPI). Pour une administration en toute sécurité, le NIOSH recommande d'utiliser des dispositifs médicaux de protection, en donnant pour exemple les SCTM ou les dispositifs sans aiguille.

- L'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) (39) reprend les recommandations de l'USP.

1.2.2.2. Situation au Canada

Au Canada, les recommandations des États-Unis sont très présentes (NIOSH, USP) de par la proximité géographique. Cependant des recommandations Québécoises – Canadiennes existent :

- L'Ordre des Pharmaciens du Québec (OPQ) dans la norme 2014.02 sur la préparation de produits stériles dangereux en pharmacie mentionne que les SCTM peuvent être une mesure de protection, en plus d'une ESB et d'un EPI, à utiliser au besoin (36).
- Le guide de l'ASSTSAS (30) mentionne qu'il existe des SCTM pour la préparation et l'administration qui se sont avérés efficaces pour réduire de façon significative le niveau de contamination de l'environnement de travail et du personnel. Bien que l'utilisation de ces dispositifs ait démontré qu'elle réduit la contamination lors des tâches de préparation et d'administration, leur utilisation ne permet pas de réduire le risque de contamination à zéro en raison des limites propres à ces systèmes et parce que d'autres sources peuvent contribuer à la contamination (p.ex. fioles dont l'extérieur est contaminé, produits ne pouvant être préparés avec ces dispositifs). L'ASSTSAS rappelle que le principal obstacle à l'utilisation de ces systèmes est leur coût élevé. Le rapport coût/efficacité de ces systèmes n'est pas connu, particulièrement dans le contexte des soins au Québec. L'ASSTSAS encourage la réalisation de recherches évaluatives pour situer la place de ce type de technologie dans la pratique au Québec.

1.2.2.3. Situation en France et en Europe

- Les Bonnes pratiques de préparations (37) mentionnent le terme de système clos comme « Procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement. ». Cette définition ne concerne pas spécifiquement les SCTM et les BPP mais ne donne pas de position particulière concernant les SCTM.
- Le Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée (Gerpac) ne fait pas de recommandation particulière sur la place des SCTM pour la préparation et l'administration des médicaments dangereux.
- Lors des recommandations sur le circuit des médicaments de thérapies innovantes (MTI), la Société française de pharmacie oncologique (SFPO) recommande des techniques et dispositifs utilisés évitant la dispersion, l'exposition du MTI à l'air ambiant, l'aérosolisation et les accidents d'exposition

professionnelle. Elle incite les industriels à tester la compatibilité des SCTM ou dispositifs sans aiguille avec les MTI (40).

- La haute autorité de santé dans un document sur l'hospitalisation à domicile, recommande l'utilisation du dispositif Phaseal® (marque de SCTM commercialisé par le laboratoire Carmel Pharma initialement, repris par Becton Dickinson) pour la reconstitution des chimiothérapies non centralisées au domicile du patient (41). Elle précise cependant que la reconstitution à domicile est une pratique qui tend à devoir disparaître (non sécuritaire).

Les recommandations françaises intègrent moins la notion d'utilisation de SCTM dans la préparation et l'administration que les recommandations aux États-Unis et au Canada.

1.2.3 Intérêts et enjeux des SCTM

L'obligation légale de protection du personnel, les contaminations de surfaces et l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux, nous ont amenés à nous pencher sur le sujet des SCTM et particulièrement sur le coût de ces dispositifs.

1.2.3.1. Efficacité

Le NIOSH mentionne que les SCTM limitent le potentiel de contamination par les médicaments en aérosol et peuvent réduire l'exposition des travailleurs aux objets tranchants, ce qui réduit le risque d'exposition professionnelle à des médicaments dangereux (3).

Cependant, les preuves relatives à l'efficacité de ces dispositifs et la comparaison de l'efficacité des SCTM disponibles sur le marché semblent insuffisantes.

Ainsi, depuis 2004, le NIOSH mentionne qu'il existe plusieurs SCTM et types de SCTM sur le marché mais qu'aucune norme de performance de ces systèmes ne régit la conception et l'évaluation de l'efficacité de ces dispositifs. Devant ce manque de standardisation, le NIOSH a proposé et publié en 2015 un protocole afin d'évaluer l'efficacité des SCTM à contenir les médicaments dangereux (sous forme de gouttelettes ou d'aérosols) lors des manipulations (42). Ce protocole proposait une évaluation des SCTM à contenir les vapeurs d'alcool isopropylique (IPA). De nombreux commentaires publics, entre autres sur le choix de l'IPA comme marqueur d'efficacité de confinement (non représentatif d'un médicament dangereux), et le fait qu'il n'intègre pas le SCTM à purification d'air, font que le protocole est en révision et aucune version définitive n'a été publiée. Récemment (Janvier 2019), le NIOSH a précisé que le protocole était valide pour évaluer les SCTM utilisant la technologie « barrière mécanique » mais pas comme protocole

d'évaluation des SCTM à purification d'air sur l'épuration de l'air. Au vu de cela un nouveau protocole « unifié » est en cours de rédaction. Dans cette précision sur le protocole publiée en janvier 2019, le NIOSH mentionne qu'un protocole évaluant les SCTM sur les capacités de purification de l'air et sur la barrière mécanique est en cours et qu'« il est au courant d'articles et de publicités faisant état de résultats de performances des SCTM indiquant qu'ils sont basés sur le protocole de test unifié du NIOSH (protocole de 2015-2016). Cependant, un protocole de test unifié n'a pas encore été finalisé. »(7) Ainsi, il n'existe toujours aucune norme universelle permettant de comparer l'efficacité réelle d'un SCTM par rapport à un autre.

La Food and Drug Administration (FDA) a désigné ces dispositifs comme une classe II ne nécessitant pas d'approbation préalable avant mise sur le marché. Cependant un code ONB spécifique aux SCTM a été créé mais les tests ne sont pas faits indépendamment par la FDA. L'ASHP rappelle que le protocole du NIOSH n'est pas publié et reprend les conclusions de l'USP qui dit qu'aucun protocole pour évaluer l'efficacité et le confinement des SCTM n'existe à l'heure actuelle. L'ASHP incite les utilisateurs à s'appuyer sur études indépendantes examinées par des pairs (39).

De plus, une revue Cochrane publiée au printemps 2018 a conclu qu'il n'existe pas d'éléments de preuve de haute qualité pour appuyer (ou réfuter) l'utilisation courante de ces dispositifs en plus d'une manipulation sûre (43). Même si certaines études ont montré une réduction de la contamination de surface aux médicaments dangereux par l'utilisation de SCTM (44,45), d'autres ne démontrent pas de différence de traces de surface entre les utilisateurs de SCTM ou de systèmes classiques ; des études mettent également en évidence la présence de traces de médicaments dangereux à des valeurs égales ou inférieures à des utilisateurs de SCTM (46).

Bien que le chapitre 800 de l'USP utilise le terme « must be used » concernant l'utilisation des SCTM pour l'administration des médicaments dangereux, cette organisation souligne également qu'il n'y a, à ce jour, aucune garantie sur la performance des SCTM (34).

Au vu de la controverse sur l'efficacité des SCTM et du manque de protocole permettant d'évaluer les SCTM présents sur le marché, il semble étonnant que les recommandations américaines se positionnent de façon aussi claire sur l'utilisation de ces dispositifs dans la préparation et l'administration des médicaments dangereux par voie IV. Toutefois, en appliquant le principe de précaution, il peut être raisonnable de suggérer l'utilisation des SCTM dans les services où le personnel soignant n'est pas toujours protégé adéquatement contrairement à la pharmacie où le lieu, les équipements utilisés, les

modalités de pratique et le nombre limité d'intervenants permet peut-être d'atteindre plus facilement un respect de les mesures de protection limitant davantage le risque d'exposition professionnelle.

1.2.3.2 Prolongation des dates limites d'utilisation

Le chapitre 797 de l'USP (préparations magistrales stériles) recommande de jeter les flacons entamés 6 heures après leur première utilisation (47). Cette recommandation peut engendrer des coûts additionnels importants pour les structures hospitalières. Les antinéoplasiques sont des traitements qui peuvent être extrêmement coûteux pour les hôpitaux et la recommandation de l'USP 797 est susceptible d'entraîner des pertes importantes en médicaments. Les fabricants de SCTM et certains établissements hospitaliers soutiennent le fait que les SCTM pourraient permettre de prolonger la date limite d'utilisation (DLU) de plusieurs heures jusqu'à plusieurs jours (p.ex. 7 jours) après l'ouverture des flacons d'antineoplasiques en préservant la stérilité de ceux-ci. Cette prolongation des DLU pourrait permettre aux hôpitaux de faire des économies, compensant en partie les coûts d'acquisition de ces dispositifs (48–51). Cependant, il n'existe pas, à notre connaissance d'organisations scientifiques qui soutiennent la prolongation de la DLU liée à l'utilisation des SCTM à l'heure actuelle.

En France, il n'existe pas de recommandations précises sur les DLU des flacons à dose unique utilisés pour les préparations stériles et perforés. Chaque centre définit ses DLU en fonction des pratiques utilisées et du risque de contamination microbiologique. Au CHU de Rouen, les flacons à température ambiante restent à l'intérieur de l'isolateur stérile et sont conservés 7 jours, si la stabilité physico-chimique le permet. Pour les flacons à conserver à température entre 2 et 4°C, ceux-ci sont sortis de l'isolateur et sont conservés durant 3 jours au réfrigérateur, si la stabilité microbiologique le permet.

1.2.3.4. Le coût de SCTM

Le coût d'implantation de ces dispositifs au sein d'un établissement de santé n'est pas clairement défini dans la littérature. Certains établissements rapportent un coût important. Par exemple, un établissement estime le coût annuel d'implantation de ces dispositifs à 1,5 millions de dollars américain (52). Un autre centre rapporte un coût 75% supérieur à ce qui avait été estimé par le fabricant (53). Dans une étude sur les SCTM, il est mentionné l'arrêt de la participation d'un centre au vu des coûts trop importants de ces dispositifs (54).

À l'inverse d'autres études rapportent des économies grâce à la prolongation des DLU avec les SCTM (48–51).

1.4. Contexte et objectif du projet

1.4.1. Contexte du projet

Le projet a été réalisé au sein de l'unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) à Montréal. Durant l'année 2018, au Québec, plusieurs guides de recommandation sur les pratiques de préparation et d'administration des médicaments dangereux étaient en révision :

- Guide de l'ASSTSAS (30)
- Guide de Méthode de soins infirmiers - administration d'agents antinéoplasiques par voie intraveineuse (55).

De plus, les pratiques d'administration des médicaments dangereux sont en cours de changement au sein de l'hôpital Sainte-Justine.

Ainsi la question de la place des SCTM dans la préparation et l'administration des médicaments dangereux est omniprésente au Québec. Ce travail d'évaluation économique de ces dispositifs s'intègre dans ce contexte de changement des pratiques.

1.4.2. Objectif du projet

Devant les données actuellement disponibles et les coûts inhérents à l'implantation et l'utilisation des SCTM, il apparaît pertinent d'évaluer les coûts associés à ce type de dispositif.

Les objectifs de ce travail de recherche sont :

- d'identifier les données économiques relatives aux SCTM dans la littérature.
- d'identifier les données sur la contamination microbienne des fioles utilisées pour les préparations faites avec un SCTM dans la littérature, le but étant de comprendre si des économies de coût sont vraiment réalisables avec la prolongation de la DLU.
- Enfin, de réaliser une analyse de minimisation de coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antineoplasiques dans un établissement de santé québécois.

2. Matériels et méthodes

2.1. Travaux et considérations préliminaires.

Ce travail a été effectué dans l'unité de recherche en pratique pharmaceutique de l'hôpital Sainte Justine à Montréal durant l'année 2018-2019.

Dans un premier temps, deux revues de la littérature ont été réalisées. Ces revues ont permis de faire un état des lieux des connaissances sur les données économiques de ces dispositifs. Elles ont également permis d'orienter sur le type d'analyse économique à effectuer.

Dans un second temps, un répertoire des SCTM commercialisés au Canada a été établi et les fabricants de chaque SCTM ont été contactés. Nous avons identifié les SCTM disponibles au Canada en date du 1er juillet 2018. Une commande payée d'échantillons a été faite pour tous les systèmes commercialisés au Canada afin de pouvoir comprendre au mieux les SCTM et pouvoir les manipuler.

Des photos des différents systèmes ont été prises. Des exemples de ces photos sont présentés dans l'annexe 1. Chaque fabricant a été contacté par courriel afin de confirmer la disponibilité de ces produits et l'inviter à participer à une présentation structurée et filmée de 60 minutes aux membres du groupe d'experts sur les médicaments dangereux de l'ASSTSAS à l'été 2018.

Dans un troisième temps, une réflexion sur les circuits optimaux d'administration des médicaments dangereux a été faite avec une infirmière de l'hôpital de Sainte-Justine et le groupe d'expert de l'ASSTSAS. Pour l'évaluation économique des SCTM, le circuit adulte de d'administration de médicaments dangereux en poche IV et le circuit d'administration de seringue en push IV des méthodes de soins infirmiers du ministère de la santé et des services sociaux du Québec ont été choisis (55).

L'annexe 2 et 3 présente les photos de ces circuits d'administration.

Pour la suite du projet, nous avons défini les systèmes classiques comme tous les systèmes autres que les SCTM permettant la préparation et l'administration des médicaments dangereux (p.ex. aiguilles, spike, systèmes luer-lock)

2.2. Revue de la littérature sur les données économiques relatives aux systèmes clos de transfert de médicament.

La première partie du travail a été de réaliser une revue de la littérature sur les données économiques relatives aux SCTM.

2.2.1. Sélection des études

Toutes les références de l'étude Cochrane publiée en mars 2018 ont été considérées pour inclusion dans la revue de la littérature (43). En supplément, une revue de la littérature a été réalisée le 12 mars 2018 sur PubMed, sur Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), sur les bases de données de thèses HAL, ERUDIT et Thèses.fr, sur cost-effectiveness analysis registry (56) et sur The Economic Evaluation Database of the National Health Service (UK) (57). Les termes de recherche utilisés étaient les suivants : « Closed system transfer device » OR « CSTD ». Une recherche manuelle a également été menée.

Pour les articles sélectionnés sur la base des initiales des titres, le texte intégral a été lu pour identifier les articles pertinents pour cette revue. Toutes les études comportant des données économiques sur l'utilisation des SCTM ont été incluses, même si l'évaluation économique n'était pas l'objectif principal de l'étude. Un tableau détaillant les éléments suivants a été réalisé : auteur, année et pays de chaque étude, le SCTM décrit dans l'étude, les coûts et les économies, et les limites de l'étude.

2.2.2. Évaluation de la qualité économique

Pour toutes les études incluses dans la revue de la littérature, la check-list de Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) a été appliquée (n = 24 critères) (58). Pour chaque étude, chaque critère de la grille a été évalué et classé comme oui, non ou non applicable. Cette évaluation a été effectuée indépendamment par deux membres de l'équipe de recherche (C.Tanguay, A.Soubieux). Les discordances ont été résolues par consensus.

2.3. Revue de la littérature sur la contamination microbiologique des fioles utilisées pour les préparations faites avec un système clos de transfert de médicaments.

2.3.1. Sélection des études et extraction des données

La revue de la littérature a été réalisée le 31 décembre 2018 sur PubMed, EMBASE et CINAHL. Les termes de recherche étaient : « Closed-system-transfer-device », « Closed system drug transfer device », « CSTD » et « Beyond-use date ». Une recherche manuelle dans les archives des congrès pharmaceutiques pertinents a été faite pour trouver des résumés : Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée (GERPAC) (période 2013-2017), Professional

Practice Conference of the Canadian Society of Hospital Pharmacists (PPC) (2013–2019), Canadian Association of Pharmacy in Oncology (CAPHO) (2016–2018), et les rencontres de mi-années (2012–2018) et les rencontres d'été (2013–2018) de American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). Une recherche manuelle a également été effectuée. Les études écrites en anglais, français ou espagnol ont été incluses. Les études ont d'abord été sélectionnées en fonction de leurs titres, puis le texte intégral de ces articles a été lu. Toutes les études qui ont présenté des résultats sur la contamination microbienne des flacons perforés avec un SCTM ou des résultats à propos de l'extension DLU ont été incluses. Toutes les études qui ont présenté le dispositif utilisé en tant que SCTM ont été conservées. Tous les modèles d'étude ont été inclus. Les études réalisées par les fabricants qui n'ont pas été publiés dans un journal indexé ou non indexé ont été exclus. Les études dont la contamination a été faite volontairement ont été exclues. Les méthodes autre que l'utilisation d'un SCTM ont été appelées « méthodes classiques ». Les données ont été extraites dans un tableur Excel ; l'extraction des données était indépendamment validée par un deuxième membre de l'équipe de recherche (C.Tanguay, A. Soubieux). Les auteurs des études n'ont pas été contactés.

2.3.2. Évaluation de la qualité

Pour toutes les études incluses dans la revue de la littérature, la check-list Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) pour les études de cohorte a été appliquée (n = 34 critères)(59). Pour tous les résumés, la check-list STROBE pour les conférences (n = 12 critères) a été appliquée(60). Pour chaque étude, chaque critère de la grille a été évalué et classé comme oui, non ou non applicable. Cette évaluation a été effectuée indépendamment par deux membres de l'équipe de recherche (C.Tanguay, A.Soubieux). Les discordances ont été résolues par consensus.

3.4. Analyse de minimisation de coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antineoplasique en établissement de santé

L'évaluation économique réalisée est une analyse de minimisation de coûts. L'objectif principal était de calculer le coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antineoplasique avec un système classique et avec un système intégrant un SCTM. L'objectif secondaire était de comparer le coût d'un système classique à celui d'un système intégrant différents SCTM disponibles au Canada et d'estimer le coût annuel moyen dans un établissement de santé type.

L'analyse cible les fournitures utilisées pour la préparation et l'administration de doses d'antineoplasiques par voie IV en établissement de santé pour une clientèle adulte (≥ 18 ans). Les systèmes classiques et les systèmes intégrant un SCTM pour la préparation et l'administration de doses d'antineoplasiques ont été établis en tenant compte des exigences en vigueur (36,55) des recommandations des membres du groupe d'experts sur les médicaments dangereux de l'ASSTSAS et d'observations directes.

La perspective retenue est celle de l'établissement de santé. Concernant l'horizon temporel, il s'agit d'une analyse transversale selon les coûts en date du 1er septembre 2018.

Aucune actualisation du coût n'a été faite car l'évaluation ne porte que sur le coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antineoplasique IV.

Modélisation de scénarios :

Nous avons identifié un total de 12 scénarios pouvant inclure certaines des 11 étapes possibles de la préparation et de l'administration d'une dose IV d'antineoplasique (Tableau I). Ces scénarios découlent des caractéristiques des contenants commerciaux de médicaments disponibles au Canada, des différentes fournitures disponibles au Canada, des protocoles et procédures cliniques et de 11 prémisses (voir article présenté en 3.3 Analyse de minimisation de coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antineoplasique en établissement de santé).

Tableau I : Douze scénarios pour la préparation et l'administration d'une dose intraveineuse d'antineoplasique dans un établissement de santé Québécois

Scénarios	Étapes										
	Diluer/prélever				Compléter le conditionnement de la seringue (contenant final)	Injecter le contenu dans un contenant final (sac)	Connecter et administrer le contenant final au patient (sac ou seringue)		Déconnecter le contenant final du patient		
	Poudre 13 mm	Poudre 20 mm	Solution 13 mm	Solution 20 mm			Seringue	Sac	Seringue	Sac rince en rétrograde	Sac rince avec seringue
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	x				x		x		x		
2		x			x		x		x		
3			x		x		x		x		
4				x	x		x		x		
5	x					x		x		x	
6	x					x		x			x
7		x				x		x		x	
8		x				x		x			x
9			x			x		x		x	
10			x			x		x			x
11				x		x		x		x	
12				x		x		x			x

Modélisation du coût annuel

Trois chefs de département de pharmacie de centres hospitaliers universitaires adultes au Québec ont été sondés afin d'obtenir les données de consommation et les méthodes d'administration de toutes les fioles d'antineoplasiques utilisées pour la préparation et l'administration IV de dose de l'exercice financier 2017-2018. La consommation moyenne de ces établissements a été utilisée pour estimer les

coûts moyens par année et par dose de préparation et d'administration d'antinéoplasiques IV dans un établissement de santé.

Efficacité clinique

Pour les fins de notre analyse, tous les SCTM ont été considérés équivalents entre eux en terme d'efficacité.

Mesure et évaluation sur la santé

Notre étude de minimisation de coûts n'a pas tenu compte des retombées potentielles de l'utilisation des différentes fournitures considérées sur la santé des travailleurs, compte tenu de l'absence de preuves sur leur effet sur la santé (43).

Utilisation et coût des ressources

L'étude a porté sur les coûts d'acquisition des fournitures utilisées spécifiquement pour la préparation et l'administration de dose d'antinéoplasique par voie IV. Toutefois, les coûts d'acquisition de certains produits complémentaires n'ont pas été pris en compte (p.ex. diluants, solutés primaires, secondaires, contenant final utilisé pour le médicament antinéoplasique à moins qu'il ne s'agisse de la seringue utilisée pour la préparation) dont les choix varient selon les pratiques de chaque établissement. Les coûts d'aménagement (p.ex. locaux), de formation, de gestion (p.ex. approvisionnement), de manipulation par le personnel de la pharmacie et le personnel soignant, de formation ou de certification du personnel n'ont pas été évalués.

Les coûts d'acquisition des fournitures pour le système classique étaient ceux provenant de l'entente d'approvisionnement en commun des fabricants à contrat avec SigmaSanté en date du 1/9/2018 tandis que les coûts des SCTM ont été fournis par écrit par les fabricants pour un prix valide au même moment.

Les coûts d'incinération (\$CAD/kg) en date du 1^{er} septembre 2018 ont également été pris en compte.

Tous les prix sont en dollars canadiens (\$CAD).

Analyse

Dans un premier temps, le profil des coûts d'acquisition des fournitures retenues pour la préparation et l'administration d'antinéoplasiques a été établi par système (chaque SCTM et classique). Les fournitures ont été pesées sans emballage afin de pouvoir calculer le coût d'incinération. À partir de ces coûts et des

scénarios établis, le coût et le poids par dose pour la préparation et l'administration d'antinéoplasiques par système a été calculé.

Dans un deuxième temps, le profil d'un établissement type a été élaboré à partir des données du sondage effectué auprès des trois chefs de département de pharmacie. Le nombre total moyen de fioles utilisées par établissement par année a été calculé. La proportion moyenne de fioles par diamètre et la proportion moyenne de fioles destinées à des doses administrées en seringue ou sac ont été calculées. Ces données ont permis d'établir la proportion de chacun des 12 scénarios applicables à un établissement type adulte.

Dans un troisième temps, le coût annuel par système pour un établissement type donné a été estimé en prenant le coût par dose de chaque scénario et en appliquant les proportions du profil d'établissement type. À partir du coût annuel par système, le coût moyen par dose a été calculé en divisant le coût moyen par année par le nombre moyen de dose par année. De plus, le surcoût des systèmes intégrant un SCTM par rapport au système classique a été calculé en divisant le coût annuel estimé du système intégrant un SCTM en particulier par le coût annuel estimé du système classique applicable. Compte tenu que le rinçage avec la seringue est jugé non sécuritaire pour le système classique, tous les surcoûts ont été calculés en divisant par le coût annuel estimé du système classique avec rinçage rétrograde.

Dans un quatrième temps, le poids annuel des fournitures par système pour un établissement type donné a été estimé en prenant le poids par dose de chaque scénario et en appliquant les proportions du profil d'établissement type. Ce poids annuel moyen a été multiplié par le coût d'incinération pour obtenir le coût moyen annuel d'incinération par système.

Incertitude

Les fournitures utilisées pour la préparation et l'administration de doses d'antinéoplasiques sont jetables mais peuvent être utilisées pour plus d'une dose (p.ex. un adaptateur de fiole peut servir à prélever la dose de plus d'un patient, la tubulure peut être installée, selon les pratiques de l'établissement, pour une période pouvant aller de 24 à 96 heures) lorsqu'applicable. Une analyse complémentaire a été menée afin de tenir compte de la préparation et de l'administration d'une 2ème et 3ème dose en réutilisant les fournitures applicables, lorsque possible.

Des statistiques descriptives (moyennes, écarts-types) ont été calculées.

3. Résultats

Les résultats sont présentés avec les articles écrits et publiés ou soumis durant l'année au Canada. Les articles sont présentés sous la forme du manuscrit soumis (même pour les articles publiés pour des raisons de droit de publication).

3.1 Revue de la littérature sur les données économiques relatives aux systèmes clos de transfert de médicaments - Review of economic data on closed system drug transfer devices for preparation and administration of hazardous drugs (Article)

3.1.1 Introduction à l'article

Dans une première partie des travaux et avant de commencer l'évaluation économique des SCTM, il nous a semblé pertinent de faire un état des lieux sur les données économiques, disponibles dans la littérature, relatives à ces dispositifs. La revue de la littérature a été effectuée sur les références de l'étude Cochrane publiée en 2018 (43) et sur les bases de données suivantes : PubMed, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), les bases de données de thèses HAL, ERUDIT et Thèses.fr, cost-effectiveness analysis registry (56) et The Economic Evaluation Database of the National Health Service (UK) (57). Toutes les études comprenant des données économiques sur les SCTM ont été incluses (même si ce n'était pas le sujet principal de l'étude). Une évaluation des données économiques de ces études a été réalisée grâce à la Checklist (CHEERS) (58).

Les résultats sont présentés sous forme du manuscrit soumis. La police utilisée est différente du manuscrit de la thèse pour plus de compréhension.

Les figures et la bibliographie de l'article se trouve à la fin de l'article pour plus de compréhension.

L'article est publié dans le journal European Journal of Hospital Pharmacy (61).

3.1.2 Article

Title: Review of economic data on Closed System Drug Transfer Device for preparation and administration of hazardous drugs

Authors:

Annaelle Soubieux¹ D. Pharm. candidate, Cynthia Tanguay¹ M.Sc , Jean Lachaine² Ph.D. Jean-François Bussières^{1,2}
B. Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P., F.O.P.Q

¹ Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, 3175 Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Qc), Canada, H3T 1C5

² Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada, H3C 3J7

Corresponding author:

Jean-François Bussières

Head, Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, Canada

Phone: +1 514 345-4603

Email: jean-francois.bussieres.hsj@ssss.gouv.qc.ca

Word count: 1693

ABSTRACT

Objectives:

The objectives of this study were to review economic data on the use of closed system drug transfer devices (CSTDs) for preparing and administering hazardous drugs, and to evaluate the quality of data reporting as defined by the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS).

Methods:

All references from a recent Cochrane review about CSTDs were evaluated for inclusion. A literature review was also conducted. Articles containing economic data about the use of CSTDs were retained for analysis. Two researchers independently graded the articles according to the 24-item CHEERS checklist.

Results:

Of the 138 articles identified initially, 12 were retained for analysis. Nine of these studies did not report acquisition costs or did not detail acquisition costs. Six studies reported economic benefits associated with the used of CSTDs, all related to extending the beyond-use date. The mean number of CHEERS criteria fulfilled by the included articles was 9.2 (standard deviation 2.4).

Conclusions:

CSTDs are costly to acquire. However, few studies have examined the economic impact of these devices, and the existing studies are incomplete. As a result, hospitals planning to implement these devices will be unable to make a sound economic evaluation. Robust economic evaluation of CSTDs is needed.

Key words: closed system drug transfer device; hazardous drug; economic evaluation; compounding; preparation; drug administration.

Key Messages

- What is already known on this subject
- There is no high-quality evidence to support (or refute) the routine use of these devices in addition to safe handling regarding the reduction of surface contamination
- In a context of budgetary constraint, economic evaluations on the use of CSTDs appear to be incomplete

CSTDs are an expensive technology

What this study adds

- This is the first review of the literature on the economic data of CSTDs and evaluation of the quality of data reporting as defined by the CHEERS criteria
- This literature review identified a lack of properly conducted economic evaluations of CSTDs, despite their high acquisition costs

Title: Review of economic data on closed system drug transfer devices for the preparation and administration of hazardous drugs

Introduction

Hazardous drugs are compounds that are carcinogenic or teratogenic, or that present reproductive, organ, or genetic toxicity [1]. Healthcare workers, especially nurses and pharmacy personnel, experience occupational exposure to these hazardous drugs. Various strategies are used to limit surface contamination and workers' exposure, such as using biological safety cabinets, priming IV tubing in the pharmacy, using personnel protective devices, and providing training [1].

Closed system drug transfer devices (CSTDs) can be used for preparing and administering hazardous drugs, in conjunction with other safe handling techniques. These devices create a "closed" environment that prevents aerosols from escaping [1]. Although CSTDs provide additional protection, they must nonetheless be used inside a safety cabinet for the preparation of hazardous drugs [2].

A recent Cochrane review concluded that there is no high-quality evidence to support (or refute) the routine use of these devices in addition to safe handling [3]. Even though some studies have shown a reduction in contamination with use of CSTDs [4,5], others have reported lower surface contamination without their use [6]. Some of these CSTD studies had observation biases and lacked an adequate control group. Many groups have shown a reduction in surface contamination over time, without using CSTDs [7,8]. Certain technical flaws have also been reported (e.g. spills, trouble handling the devices) [9–11].

A key impediment to use of CSTDs is their high cost [12]. One hospital estimated a yearly cost of US\$1.5 million to implement CSTDs [12]. Another center stopped its participation in a study because of the high acquisition costs [13]. Yet another center reported spending 75% more in implementation costs than what had been estimated by the vendor [14]. To make an informed decision about CSTDs, healthcare organizations must be able to adequately evaluate the costs involved, especially considering the uncertainty regarding the health benefits for workers.

To date, economic evaluations on the use of CSTDs appear to be incomplete [3]. The Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) can be used to design and evaluate economic data in healthcare settings to insure adequate reporting of all key variables [15].

The objectives of this study were to review economic data on the use of CSTDs for preparing and administering hazardous drugs and to evaluate the quality of data reporting as defined by the CHEERS criteria [15].

Methods

Study selection

All references from the Cochrane study were considered [3] for inclusion. In addition, a literature review was conducted on March 12, 2018 using the PubMed, CINAHL, HAL, ERUDIT, and these.fr databases, as well as a cost-effectiveness analysis registry [16] and the Economic Evaluation Database of the National Health Service (UK) [17]. The following search terms were used: "closed system transfer device" OR "CSTD". A manual search was also conducted.

For articles selected on the basis of initial screening of titles, the full text was read to identify articles relevant for this review. All studies that presented economic data on the use of CSTDs were included, even if economic evaluation was not their main goal. A spreadsheet with the following elements was created: author, year, and country of each study, the CSTD evaluated; costs and cost savings; and study limitations.

Quality of reporting

For all included studies, the CHEERS checklist was applied (n = 24 criteria). For each study, each criterion was reviewed (and categorized as yes, no, or not applicable) independently by two members of the research team (A.S., C.T.). Differences were resolved by consensus.

Results

Economic data on the use of CSTDs

A total of 12 studies were included (Figure 1) [10,11,18–27]: 10 original articles, 1 thesis, and 1 poster presentation. Studies were conducted in six countries: United States (n = 4), Spain (n = 3), France (n = 2), Malaysia (n = 1), Hungary (n = 1), and Turkey (n = 1). All but one of the studies took place in a hospital setting; the single exception was conducted in a veterinary setting [23]. The PhaSeal® device (Becton Dickinson) was the CSTD most frequently evaluated (in 9 of the 12 studies).

Six of the studies presented economic data about preparing and administering hazardous drugs, four examined the costs of preparation only, and two did not provide details of the economic evaluation.

Two studies presented actual costs (Table 1), six showed estimated costs (Table 2), and four used a combination of actual and estimated costs (Table 3). Five studies concluded that there were cost savings associated with using CSTDs, whereas seven showed that costs increased. Among the five studies that reported cost savings, two did not calculate the acquisition costs. Notably, acquisition cost was the direct cost that was most frequently evaluated (n = 10). However, seven of these studies did not provide detailed itemization of costs. Other direct costs included workers' time (n = 2) and drug costs (n = 5). One study evaluated the additional waste generated by the CSTDs [10], and another evaluated the cost of drugs lost in the “dead space” of these devices [18]. Of the eight studies evaluating the costs, four did not detail costs per dose prepared (CSTDs or conventional system). Six studies evaluated cost savings in terms of being able to extend the beyond-use date beyond that specified by United States Pharmacopeia standards (from 6 hours to 7 days), hypothesizing that the CSTD could prolong sterility up to 7 days.

Table 1: Economic data on closed system drug transfer devices from studies that reported actual costs

Reference	CSTD	Costs		Cost savings		CHEERS criteria	Limitations
		Type	Values	Type	Values		
Ozyaman 2016[19] Turkey	PhaSeal® (compared with conventional system)	Not evaluated	Not evaluated	Extension of BUD	€36137/ 3 months	NA	Acquisition costs not evaluated. Partial data reported (as a poster).
Kicenuik 2017[23] USA	Equashield® PhaSeal® (compared with conventional system)	Acquisition costs, administration time	Equashield®: US\$15.73/dose 24 seconds/dose PhaSeal®: US\$24.09/dose 29.1 seconds/dose Conventional: 26.9 seconds/dose	Not evaluated	Not evaluated	12/24	Phaseal® sold by the unit and Equashield® sold in bulk. Simulated administrations. Acquisition costs not evaluated for conventional system. Conflicts of interest: CSTDs provided free of charge by the manufacturers

BUD beyond-use date, *CHEERS* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards, *CSTD* closed system transfer device, *NA* not applicable

Table 2: Economic data on closed system drug transfer devices from studies that reported cost estimates

Reference	CSTD	Costs		Costs saving		CHEERS criteria	Limitations
		Type	Values	Type	Values		
Massoomi 2008[20] USA	PhaSeal®	Estimated costs	US\$16/dose	Not evaluated	Not evaluated	NA	Costs not detailed. No control group. Conflicts of interest not specified.
Mullot 2008[10] France	Tevadaptor® Phaseal®	Estimated costs: acquisition costs, sterilisation costs, volume of waste, preparation time	Phaseal®: €3000/week €156000/year (for~24400 preparations) Tevadaptor®: €3180/week €160000/year (for 24400 preparations)	Not evaluated	Not evaluated	8/24	Costs and costs per dose not detailed. No control group without CSTD.
Rowe 2012[21] United States	PhaSeal®	Not evaluated	Not evaluated	Extension of BUD	US\$38544 4/6 months	10/24	Costs not detailed Theoretical reported savings. No control group. Conflict of interest: Carmel Pharma
Juhasz 2016[22] Hungary	Tevadaptor® (compared with conventional system)	Not evaluated	Not evaluated	Estimated savings by extension of BUD	Centre 1: €13529/3 months Centre 2: €4199.82/3 months	13/24	Acquisition costs not evaluated.
Forte Pérez-Minayo 2016[11] Spain	SmartSite® Vented Vial Access Device SmartSite® VialShield Closed Access Device	Estimated costs	€105600/year (if CSTD used for all preparations, ~24000 preparations) €42560/year (if CSTD used for selected preparations 4300 preparations)	Not evaluated	Not evaluated	6/24	Costs and costs per dose not detailed. Use of a single component of the CSTD (awl) No comparison with a conventional system.
Calzado-Gómez 2017[18] Spain	Phaseal®, Smartsite®, Carefusion VM04®, Hospira Clave CH70®, Hospira Clave CH74®, Fresenius Extraspikes®, Chemo V Minispikes®, ChemoAide®	Estimated acquisition costs, drug loss	Between €5.57 (Carefusion) and €8.44/preparation (Hospira) Between €255668/year (Phaseal®) and €544808/year (Chemo V Minispikes®) Up to 0.78 mL lost/vial	Not evaluated	Not evaluated	12/24	No control group without CSTD. Conflicts of interest not specified.

BUD beyond-use date, *CHEERS* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards, *CSTD* closed system transfer device, *NA* not applicable

Table 3: Economic data on closed system drug transfer devices from studies that reported both actual and estimated costs

Reference	CSTD	Costs		Costs saving		CHEERS criteria	Limitations
		Type	Values	Type	Values		
Edward 2013[24] USA	Phaseal®	Acquisition cost	US\$106557/year	Extension of BUD Estimated annual cost	US\$96349 /50 days US\$703047 /year The average waste avoidance per vial was 29%.	10/24	Acquisition costs and costs per dose not detailed. Conventional system: drugs discarded immediately after first use (overestimates savings). Conflicts of interest: funding from Celgene, Millennium and Seattle Genetics.
Barny 2015[25] France	Phaseal® (compared with conventional system)	Acquisition costs, preparation time, ganciclovir costs	Phaseal®: €39.04±37.26 /preparation Conventional system: €34.19±11.39 /preparation	Estimated savings by extension of BUD	€4.62 (2 days extension) €11.64/preparation (7 days extension),	10/24	Costs not detailed. Conflict of interest: thanks to Becton Dickinson.
González-Haba 2016[29] Spain	ChemoClave® (8 combinations tested)	Acquisition costs, preparation time, estimated annual cost	Between €4.46 and €8.52/dose Between 41.0 and 77.0 seconds/dose €300000/year	Estimated savings if not all parts of the system are used	€1.03/dose €39069/year	6/24	Acquisition costs not detailed. No control group without CSTD. Simulated preparations. Conflicts of interest not specified
Chan 2016[26] Malaysia	Phaseal® (compared with conventional system)	Acquisition costs (CSTD + other consumables), drug costs, estimated cost per dose, estimated annual cost Estimated costs for conventional system.	Phaseal®: US\$92072/3 months US\$23106/3 months (acquisition costs only) US\$40.92/preparation US\$368289/year Conventional system: US\$83155/3 months US\$6988/3 months (acquisition costs only)	Extension of BUD	10.5% of drug costs	11/24	Costs per dose for conventional system not detailed Conflict of interest: Becton Dickinson provided information.

BUD beyond-use date, *CHEERS* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards, *CSTD* closed system transfer device

Quality of reporting

Two studies were excluded from the CHEERS analysis: the poster presentation, which lacked detailed results [19], and one study that contained only a brief mention of costs and no formal economic evaluation [20]. Among the remaining 10 studies, the mean number of CHEERS criteria fulfilled was 9.2 (standard deviation 2.4) out of 24. The maximum number of criteria observed in a single study was 12. In most studies, key elements were lacking, notably an abstract with structured economic data, a control group (or details about selection of controls), the study perspective, the choice of outcome measures and their efficacy, an uncertainty analysis, and sources of funding (Figure 2). None of the studies included a sensitivity analysis. In only four studies did the authors declare no conflicts of interest; five others declared conflicts of interests related to the manufacturers, and three studies failed to mention potential conflicts.

Discussions

CSTD costs

Only 12 studies that presented results on costs associated with the use of CSTDs were found, and all were of low quality. This dearth of data is unfortunate, considering the high costs of these devices. In addition, no study presented a thorough economic evaluation that met most or all of the CHEERS criteria, and key results were lacking from all of the studies. Only one study took into account actual acquisition costs. Actual acquisition costs ranged between \$15.73 and \$24.09 per dose. However, costs were not detailed, and acquisition costs were often the only costs used. In four of the eight studies evaluating the costs, the costs per dose were not detailed. The number of preparations varied from one hospital to another, so cost per dose is probably the most relevant outcome for readers to position themselves on the economic impact of CSTDs in their hospital. Economic evaluations on the use of CSTDs should also consider storage, elimination of waste [14], implementation and training time, and the quantity of drugs lost in the devices.

Cost savings

There was marked inconsistency in the conclusions: some studies presented high costs, and others reported important cost savings. The savings were based mainly on extending the beyond-use date. The United States Pharmacopeia requires a preparation to be used within 6 hours. Some authors claim that using a CSTD can preserve the sterility and that preparations can be kept up to seven days [21,28]. Studies supporting this claim have methodological flaws and lack a control group to evaluate the level of contamination when compounding without CSTD. It could be argued that the sterility of most antineoplastic drug preparations would be kept when compounded in a biological safety cabinet by a properly trained technician. For instance, Rowe et al [21] found 1.86 % of samples contaminated, but attributed this to an outside contamination. No tests were conducted without using a CSTD. In addition, costs saving were mostly theoretical and failed to take into account that the entire volume of a vial would not necessarily be used in the seven days following its preparation.

Quality of reporting

The majority of the CHEERS criteria were not reported. In the included studies, the reported methods for calculating costs lacked details, and cost data were incomplete. Future studies should detail all costs (and cost savings) to allow generalization and reproducibility. Sensitivity analyses should also be conducted. Authors of future studies are encouraged to review the CHEERS checklist to improve the quality of the results reported; the criteria should also be reviewed when designing the study. In addition to comparing several CSTDs, authors should make sure to include the costs of the conventional system for preparing and administering hazardous drugs and determine the quantity of devices needed per dose and overall. None of the included studies involved a formal economic evaluation. Such a study should also be free from any conflict of interest. Ideally, economic studies should also include efficacy criteria. Although the United States Pharmacopeia [2] recommends use of CSTDs for the administration of hazardous drugs, this organization also emphasizes that there is no guarantee that all CSTDs will perform adequately. A performance protocol for CSTDs is needed, in addition to well conducted studies designed to evaluate if their use can lead to measurable health benefits for workers.

A center looking to implement CSTDs should critically review the literature to support their choice. It should first include an evaluation of their current working practices to identify other safe handling practices that could be applied. It is recommended to perform environmental monitoring twice per year to identify the current state of surface contamination; it would be ideal to have at least one year of data before implementing a change to avoid confusing the effect of an increase in workers' awareness with the effect of the change implemented. Centers should make sure that they consider all costs incurred, which in addition to acquisition costs include additional workload, training resources, storage, incineration of material and potential drug loss in the device.

Strength and limitations

Two authors independently rated the studies according to the CHEERS checklist. Given the general lack of economic data in the literature, we included all studies that presented costs, even though none of the include studies presented a formal economic evaluation. In the CHEERS analysis, we rated a criterion as “present” if the study fulfilled any aspect (not necessarily all aspects) of the relevant CHEERS statement (i.e. minimal level). Even so, the CHEERS scores were low, and the analysis was conservative.

Conclusions

This literature review identified a lack of properly conducted economic evaluations of CSTDs, despite their high acquisition costs. As a result, hospitals that are considering implementation of these devices will be unable to make a sound and informed decision.

We advocate for a robust and complete economic evaluation of the use of CSTDs for the preparing and administration of hazardous drugs.

Acknowledgments:

None

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest: none

Funding: none

References

- 1 National Institute for Occupational Safety and Health. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care setting. 2004.<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf> (accessed 10 Apr 2018).
- 2 US Pharmacopeial Convention (USP). General chapter <800> Hazardous drugs - handling in healthcare settings. 2017.<http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/healthcare-quality-safety/general-chapter-800.pdf> (accessed 10 Apr 2018).
- 3 Gurusamy KS, Best LM, Tanguay C, *et al.* Closed-system drug-transfer devices in addition to safe handling of hazardous drugs versus safe handling alone for reducing healthcare staff exposure to infusional hazardous drugs. 2018.
- 4 Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2006;**63**:1736–44.
- 5 Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson JA, *et al.* Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* 2011;**17**:39–48.
- 6 Poupeau C, Tanguay C, Caron NJ, *et al.* Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 48 Canadian hospitals. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* 2018;**24**:9–17.
- 7 Sottani C, Porro B, Comelli M, *et al.* An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010;**878**:2593–605.
- 8 Chauchat L, Tanguay C, Caron NJ, *et al.* Surface contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian centers. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* 2018;:1078155218773862. 9 Guillemette A, Langlois H, Voisine M, *et al.* Impact and appreciation of two methods aiming at reducing hazardous drug environmental contamination: The centralization of the priming of IV tubing in the pharmacy and use of a closed-system transfer device. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* 2014;**20**:426–32.
- 10 Mullot H, Blondeel S, Escalup L, *et al.* Intérêt et faisabilité des systèmes Tevadaptor® et Phaseal® dans une unité centralisée de préparation des anticancéreux. *Pharm Hosp* 2008;**43**:189–99. 11 Forte Pérez-Minayo M, Castillo Bazán E, Hernández Segurado M, *et al.* Use of closed systems in the Hospital Pharmacy. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp* 2016;**40**:102–10.
- 12 Furlow B. How to improve the safety of chemotherapy administration. *Oncol Nurse Advis* 2010;:21–5.
- 13 Siderov J, Kirsas S, McLaughlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* 2010;**16**:19–25.
- 14 Lowry F. Closed-System Transfer Devices Lessen Worker Contamination—at a Cost. *Pharm Pract News* 2009;**36**.

- 15 Husereau D, Drummond M, Petrou S, *et al.* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2013;**16**:231–50.
- 16 Cost-effectiveness analysis registry.
<http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/SearchingtheCEARegistry/SearchtheCEARegistry.aspx>
 (accessed 11 Jul 2018).
- 17 University of York - NHS EED. <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ResultsPage.asp> (accessed 11 Jul 2018).
- 18 Calzado-Gómez G, Nazco-Casariago GJ, Viña-Romero MM, *et al.* Cost-effectiveness study of closed system transfer devices for the preparation of antineoplastic agents. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp* 2017;**41**:575–82.
- 19 Ozyaman A. Drug savings realised by use of a right closed system transfer device in the preparation of antineoplastic drugs. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2016;**23**:A202.
- 20 Massoomi FF, Neff B, Pick A, *et al.* Implementation of a safety program for handling hazardous drugs in a community hospital. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2008;**65**:861–5.
- 21 Rowe EC, Savage SW, Rutala WA, *et al.* Economic and microbiologic evaluation of single-dose vial extension for hazardous drugs. *J Oncol Pract* 2012;**8**:e45-49.
- 22 Juhász Á, Batka G, Szűcs A. Responding to drug shortages and rising costs: IV chemotherapy drug use optimization achieved by closed safety devices in hospital pharmacies. *Drugs Ther Perspect* 2016;**32**:170–6.
- 23 Kicenuik K, Northrup N, Dawson A, *et al.* Treatment time, ease of use and cost associated with use of Equashield™, PhaSeal®, or no closed system transfer device for administration of cancer chemotherapy to a dog model. *Vet Comp Oncol* 2017;**15**:163–73.
- 24 Edwards MS, Solimando DA, Grollman FR, *et al.* Cost savings realized by use of the PhaSeal(®) closed-system transfer device for preparation of antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* 2013;**19**:338–47.
- 25 Barny M, Blond ML. Economic evaluation of a closed-system drug transfer device for the preparation of IV ganciclovir within care units. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01205347/document> (accessed 10 Apr 2018).
- 26 Chan HK, Lim YM. Cost Analysis of Using a Closed-System Transfer Device (CSTD) for Antineoplastic Drug preparation in a Malaysian Government-Funded Hospital. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2016;**17**:4951–7.
- 27 Gonzalez R, Massoomi FF. Manufacturers' recommendations for handling spilled hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2010;**67**:1985–6.
- 28 González-Haba Peña E, Manrique Rodríguez S, Herranz Alonso AM, *et al.* Comparative study of preparation of hazardous drugs with different closed-system drug transfer devices by means of simulation with fluorescein. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp* 2016;**40**:496–503.

29 De Prijck K, D'Haese E, Vandenbroucke J, *et al.* Microbiological challenge of four protective devices for the reconstitution of cytotoxic agents. *Lett Appl Microbiol* 2008;**47**:543–8.

Fig 1: Selection of studies for inclusion in review

Figure 1: Selection of studies for inclusion in review

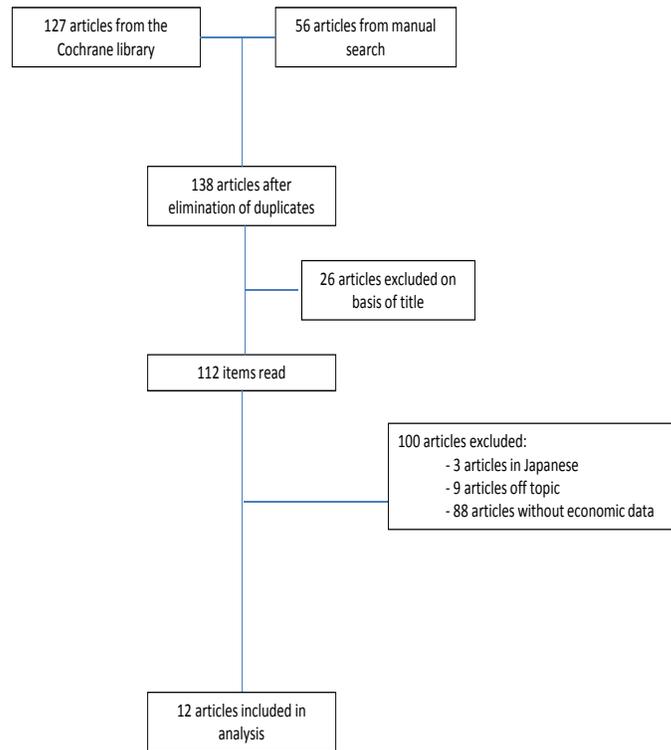
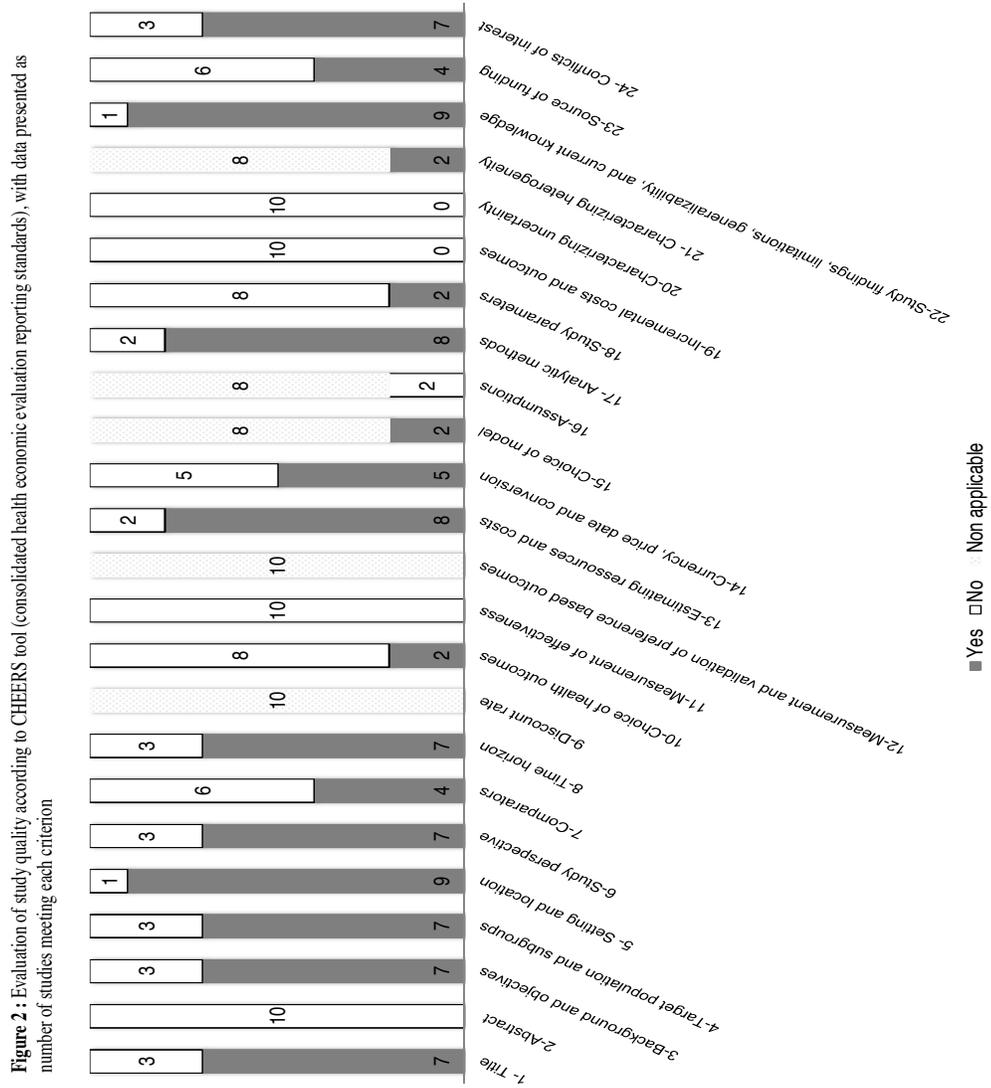


Fig 2: Evaluation of study quality according to CHEERS tool (consolidated health economic evaluation reporting standards), with data presented as number of studies meeting each criterion



3.2. Revue de la littérature sur la contamination microbiologique des fioles utilisées pour les préparations faites avec un système clos de transfert de médicaments - Review of studies examining microbial contamination of vials used for preparations done with closed-system drug transfer devices (Article)

3.2.1. Introduction à l'article

Lors de la réalisation de la revue de la littérature sur les données économiques relatives aux SCTM, il a été régulièrement mis en avant les « cost-savings » fait sur les économies de médicaments dangereux grâce à la prolongation des DLU(61). Ainsi, il nous est apparu pertinent de faire une revue de la littérature concernant les données existantes sur la contamination microbiologique des fioles utilisées pour les préparations faites avec un SCTM et de voir si les SCTM sont plus performants que des systèmes classiques à conserver la stérilité des fioles. La revue de la littérature a été faite sur les bases de données suivantes : PubMed, EMBASE et CINAHL. Une recherche manuelle dans les archives des congrès pharmaceutiques pertinents a été faite pour trouver des résumés pertinents : Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée (GERPAC) (période 2013-2017), Professional Practice Conference of the Canadian Society of Hospital Pharmacists (PPC) (2013–2019), Canadian Association of Pharmacy in Oncology (CAPHO) (2016–2018), et les rencontres de mi-années (2012–2018) et les rencontres d'été (2013–2018) de American Society of Health-System Pharmacists (ASHP).

Les études incluses dans la revue de la littérature, ont été évaluées à l'aide des check-lists Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) pour les études de cohorte (n=34 critères) et la check-list STROBE pour les conférences (n = 12 critères) pour les résumés (59,60).

Les résultats sont présentés sous forme du manuscrit soumis. La police utilisée est différente du manuscrit de la thèse pour plus de compréhension.

Les figures et la bibliographie de l'article se trouve à la fin de l'article pour plus de compréhension.

L'article est publié dans le journal European Journal of Hospital Pharmacy (62).

3.2.2. Article

Title: Review of studies examining microbial contamination of vials used for preparations done with closed-system drug transfer devices

Authors:

Annaelle Soubieux¹ D. Pharm. candidate, Cynthia Tanguay¹ M.Sc., Jean-François Bussières^{1,2} B. Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P., F.O.P.Q

¹ Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, 3175 Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Qc), Canada, H3T 1C5

² Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada, H3C 3J7

Corresponding author:

Jean-François Bussières

Head, Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Pharmacy Department, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5

Phone: +1 514 345-4603

Email: jean-francois.bussieres.hsj@ssss.gouv.qc.ca

Word count: 2158

ABSTRACT

Objectives:

The main objective was to identify all studies that present data regarding microbial contamination of vials used for preparation with CSTDs. Our secondary objective was to compare the reported contamination of vials punctured with a CSTD versus no CSTD and to evaluate the quality of data reporting as defined by the Strengthening the reporting of observational study in epidemiology (STROBE) criteria.

Methods:

A literature review was conducted on Dec 31st, 2018 on PubMed, EMBASE, and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINALH). A manual search of the archives of relevant pharmaceutical conferences was made. All studies that presented data about microbial contamination of vials punctured with a CSTD or about BUD extension were included. Two researchers independently graded the articles according to the STROBE criteria.

Results:

Of the 280 articles identified initially, 12 were retained for analysis. Studies evaluated microbial contamination according to different incubation times and different culture media. Nine studies did not use any comparator group. Five studies found no contamination of vials punctured with CSTDs. For the others, the contamination was between 0.3% and 27%. Three studies compared the contamination of vials punctured with a CSTD and with a conventional system and did not show a significant difference between the groups. Seven studies declared an appearance of conflict of interest. The mean number of STROBE criteria fulfilled was 12.2 ± 4.1 out of 34 (seven not applicable) for studies and the mean number was $5 \pm$ out of 12 for abstracts.

Conclusions:

Vials punctured in ISO5 conditions with a CSTD presented a low frequency of microbial contamination. No study showed a significant difference between vials punctured with a CSTD and with a conventional method. Center-specific sterility testing is needed to reflect the variability of handling procedures and equipment.

Key words: beyond-use date; closed-system drug transfer device; conventional system, hazardous drugs; compounding; preparations

Key Messages

What is already known on this subject?

- Single-dose vials used for sterile preparation that are punctured under ISO5 conditions must have a beyond-use date (BUD) of 6 hours in order to limit the risk of microbial contamination.
- When applying the 6-hour BUD, some opened vials are wasted and this has a financial impact for healthcare centers
- In the literature, some authors argues that closed-system drug transfer devices (CSTDs) maintain the sterility of vials, which potentially increases their BUD and lead to cost-savings.

What this study adds:

- This is the first review of the literature on the microbial contamination of vials used for preparation with CSTDs
- Vials punctured under in ISO5 conditions with a CSTD presented a low frequency of microbial contamination, but no study showed a significant difference between vials punctured with a CSTD and those with a conventional method.

Introduction

Sterile preparations must be done in controlled conditions to avoid preparation errors and microbial contamination. Contaminated sterile preparations have been linked to serious meningitis outbreaks[1]. Thus, many organizations elaborated sterile preparation standards. These standards may vary per region; for instance, there are many national standards in Europe. In Canada, the pharmacy regulatory authority from each province can adopt their own standards, but the National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA) provided model standards[2]. The United States Pharmacopeia (USP) developed many standards for the United States and they also have an international influence.

According to USP <797> and NAPRA, single-dose vials used for sterile preparation that are punctured under ISO5 conditions must have a beyond-use date (BUD) of 6 hours in order to limit the risk of microbial contamination[3]. This limit was established considering the exponential growth of bacteria after 6 hours of incubation[4]. Microbial growth is possible even in antineoplastic solutions and it varies depending on the drug[5]. Briceland et al., showed growth of *S. epidermidis* at 35°C in doxorubicine, cytarabine for up to 21 days and in 5-fluorouracile for up to 5 days[5]. Growth in cytarabine was dose-dependent.

Compounding in a cleanroom minimizes the risk of microbial contamination. One author showed a striking difference of 16% (78/500) contaminated preparations that were done on the ward and 0% (0/500) that were done in a cleanroom[6]. A meta-analysis of 34 studies published between 1946-2014 concluded that 0.5% (CI 95%: 0.1-1.6, n = 6,280) of doses prepared at the pharmacy showed microbial contamination [7], which was lower than the contamination of doses prepared in a clinical environment (3.7% CI95%: 2.2, 6.2; n= 10,272 doses). Another meta-analysis of 16 studies published between 2000-2018 concluded that 0.08% (CI95%: 0.00-0.00) of doses prepared at the pharmacy showed microbial contamination versus 7.47% (CI95%: 5.16, 9.79) when doses were prepared in a clinical environment [8]. Indeed, 4/5 studies showed 0% of preparations contaminated at the pharmacy [8]. Another author concluded that if aseptic techniques were used and doses were prepared in a laminar airflow hood, very little contamination was observed independently of the location (traditional pharmacy room 0.30% (6/2027) vs cleanroom 0.34% (7/2030), p=1.0) [9]. Indeed, the simple introduction of isopropyl alcohol disinfected non-sterile gloves or sterile gloves greatly reduced the contamination of preparations, showing the importance of touch contamination (bare hands or non-sterile gloves 5.2% (28/539), sterile gloves 0.34% (1/296))[10].

However, when applying the 6-hour BUD, some opened vials are wasted and this has a financial impact for healthcare centers [11,12]. Some centers use closed-system drug transfer devices (CSTD) to prepare hazardous drugs in order to increase workers protection. They are « (...) device[s] that does not exchange unfiltered air or contaminants with the adjacent environment » [13]. Some authors argues that by maintaining a closed environment, sterility is maintained and the BUD can be increased [14–19]. BUD extension should be supported by center-specific sterility tests conducted with the same compounding protocol. The savings obtained by extending the BUD might offset their high acquisition cost [20,21].

The main objective was to identify all studies that present data regarding microbial contamination of vials used for preparation with CSTDs. Our secondary objective was to compare the reported contamination in vials punctured with a CSTD versus no CSTD and to evaluate the quality of data reporting as defined by the Strengthening the reporting of observational study in epidemiology (STROBE) criteria [22,23].

Methods

Study selection and data extraction

A literature review was conducted on 31/12/2018 on PubMed, EMBASE, and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINALH). The search terms were: « Closed-system-transfer-device », « Closed system drug transfer device» « CSTD », « Beyond-use date ». A manual search of the archives of relevant pharmaceutical conferences was made for relevant abstracts : Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée (2013-2017 period), Professional Practice Conference of the Canadian Society of Hospital Pharmacists (2013-2019), Canadian Association of Pharmacy in Oncology (2016-2018) and Midyear clinical meeting (2012-2018) and Summer clinical meeting (2013-2018) of the American Society of Health-System Pharmacists. A manual search was also conducted. Articles written in English, French or Spanish were included.

Studies were first selected based on their titles, and then full-texts were read. All studies that presented outcomes about microbial contamination of vials punctured with a CSTD or about BUD extension were included. Any study that presented their device as a CSTD was kept. All study designs were included. Studies performed by the manufacturers that were not published in an indexed or non-indexed pharmacy journal were excluded. Studies with voluntary contamination were excluded. Vials punctured with anything other than a CSTD were called “conventional method”. Data was extracted in an Excel spreadsheet; data extraction was independently validated by a second member of the research team. The investigators of the studies were not contacted.

Quality of reporting

For all included studies, we applied the STROBE checklist for cohort study (n = 34 criteria) and the STROBE checklist for abstract conference (n=12 criteria). For each study, each criterion was reviewed (and categorized as yes, no, or not applicable) independently by two members of the research team (A.S., C.T.). Differences were resolved by consensus.

Results

Microbial contamination

A total of 280 articles were identified and 12 were included: 8 original research [18,24–30], one thesis [17], two poster presentation [31,32] and one abstract [33,34] (Figure 1). A study published in two articles and one abstract was counted as one study [30,34] The English article was used for the STROBE criteria evaluation [35]. The studies were conducted in five different countries: United States (n = 5), France (n = 3), Canada (n = 3) and Spain (n = 1). PhaSeal® was the CSTD the most frequently reported (8/12). Seven studies declared an appearance of conflict of interest with a CSTD manufacturer, three did not specify and two declared no conflict of interests.

All studies evaluated microbial contamination according to different incubation times, 24 hours (n = 10), 48 hours (n = 10), 72 hours (n = 11), 7 days (n = 9) and 14 days (n = 5) [17,18,24–33]. A total of 1658 vials were tested, including 1586 vials punctured with a CSTD (between 6 and 332 vials per study, n = 12 studies) and 72 vials were punctured with a conventional system (12 to 30 vials, n = 3). Nine studies did not use any comparator group (Table 1). One study compared the microbial contamination with two conventional systems and two compared both with a conventional system and another CSTD (Table 2). Most (9/12) studies were conducted under ISO 5 conditions.

Five studies found no contamination of vials punctured with CSTDs. For the other studies, the contamination was between 0.3% and 27%. Most contaminations reported were deemed to be caused by handling errors and external contamination. The three studies that compared the contamination of vials punctured with a CSTD and with a conventional system did not show a significant difference between the groups. Two studies showed no contamination and one study showed 5/12 (41.7%) of contamination.

Table 1: Microbial contamination of vials used for compounding with closed-system drug transfer device without comparator

References	Manipulations	Culture and detection techniques	Incubation times	Global contamination	Comments
Charbonneau 2019	ISO5 BSC (n=4) + LAFH (n=1) CSTD (Equashield®) 100 vials of TSB	Incubation at 37°C 14 days Macroscopic evaluation	0, 48, hours 7, 9, 11, 13, 14 days	0/100 (0%) vials	Poster Conflict of interest: None
Wall 2018 [31]	Not fully USP<797> compliant in ISO5 BSC + CSTD (Phaseal®) 121 vials of antineoplastic drugs from daily production	Incubation at 35°C 14 days CFU count	24, 48, 72, 96 hours 5, 6, 8 days	5/765 (0.65%) vials	Poster Conflict of interest: Unspecified
Perks 2016 [33]	ISO5 BSC + CSTD (Equashield®) 192 vials of TSB	Incubation at 37°C 14 days Macroscopic evaluation	1, 2, 3, 4, 5 days	0/192 (0%) vials	Abstract Conflict of interest: Unspecified
Ho 2016 [26]	According to USP <797> in ISO5 class IIB2 BSC + CSTD (Phaseal®) 12 vials of 5-fluorouracil in conditions similar to actual practice	Incubation of 100mL TSB IV bags at 35°C 14 days Macroscopic evaluation	0, 6, 24, 48, 72 hours 5, 7, 14 days	0/96 IV bags	Conflict of interest: Celgene, Millenium, SeattleGenetics, Merck, Astellas, Onyx
Barny 2015 [17]	Class 2 BSC + CSTD (Phaseal®) A-160 vials of TSB B-30 ganciclovir stock solutions	A-Incubation of syringes at 37°C 7 days B-Incubation of Schaedler tubes and sheep blood plates Macroscopic evaluation and CFU count and subsequent culture plates	0, 72 hours 7 days	A-0/480 syringes A-19/960 plates B-1/65 tubes B-2/65 plates	Conflict of interest: Thanks to Becton Dickinson
Sanchez Rubio Fernandez 2013 [30,34]	ISO5 class IIB BSC + CSTD (Phaseal®) 80 vials of TSB	Incubation of vials, IV bags and syringes at 25-35°C 14 days Macroscopic evaluation	0, 24, 96 hours 7 days	0/740 vials	Conflict of interest: Unspecified
Rowe 2012 [18]	According to USP <797> in ISO5 BSC + CSTD (Phaseal®) 56 vials of leftover antineoplastic drugs 45 vials of TSB	Incubation at room temperature 48 hours 0.5mL on blood agar 0.5mL of TSB agar Macroscopic evaluation and CFU count	6, 24, 48, 72 hours 7, 14 days	6/332 antineoplastic vials 5/270 TSB vials 11/592 (1.8%)	Conflict of interest: Carmel pharma
McMichael 2011[24]	According to USP <797> + CSTD (Phaseal®) 332 vials of TSB	Incubation of 2mL-syringes at 37°C 14 days Macroscopic and microscopic evaluation and subsequent culture plates	24, 48, 72, 96 hours 7 days	17/1328 syringes 6/332 (1.8%)	Conflict of interest: Carmel pharma
Carey 2011[25]	According to USP <797> in ISO5 BSC or CACI + CSTD (Phaseal®) 332 vials of TSB	Incubation of 100mL-IV bags at 35°C 14 days Macroscopic evaluation	24, 48, 72, 96 hours 7 days	1/1660 IV bags 1/332 (0.3%) vials	Conflict of interest: Carmel pharma

Legend: BSC (Biological safety cabinet), CACI (compounding aseptic containment isolator), CFU (colony forming unit), CSTD (Closed-system drug-transfer device, LAFH (Laminar airflow hood) TSB (Tryptic Soy Broth), USP (United States Pharmacopia)

Table 2: Microbial contamination of vials used for preparation with closed-system drug transfer device compared to a conventional system

References	Manipulations	Culture and detection techniques	Incubation times	Global contamination	Comments
Whitehead 2018 [27]	According to USP <797> in ISO5 clean room + one CSTD (brand not specified) and two conventional systems (one NCDP spike and one syringe) 22 vials of alfalaxone without preservative	Incubation of tubes at 36°C 18-24 hours Macroscopic evaluation and subsequent blood agar plates	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 days	6/22 (27%) tubes (1 CSTD, 1 NCDP and 4 syringes)	CSTD unspecified Conflict of interest: Lurox Pty Ltd
Garrigue 2016 [29]	Outside the isolator in an ISO7 cleanroom + classical spike and two CSTD (Phaseal®, Viashield®/Texium®) 3 media-fill tests of TSB	Incubation at 30-35° 14 days Macroscopic evaluation	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 days	0/30 Phaseal ® 0/30 Viashield ®/ Texium ® 0/30 Classical spike	Conflict of interest: CSTDs provided by Becton Dickinson and Care fusion
Savry 2014[28]	Outside the isolator in an ISO7 cleanroom + classical spike and two CSTD (Phaseal® and Spiros/Genie) 3 media-fill tests of TSB	Incubation at 30-35° 14 days Macroscopic evaluation	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 days	0/30 conventional 0/30 Phaseal ® 1/40 (2.5%) Spiros/Genie®	Conflict of interest: None

Legend: NCDP (Non closed dispensing pin), CSTD (Closed-system drug-transfer device), TSB (Tryptic Soy Broth), USP (United States Pharmacopia)

Quality of reporting

Nine studies were evaluated with the STROBE checklist for cohort study and three abstracts/posters with the STROBE checklist for abstract conference. The mean number of STROBE criteria fulfilled per study was 12.2 (standard deviation 4.1) out of 34 criteria. For abstracts, the mean number was 5 (standard deviation 0) out of 12. There was a maximum of 17/34 criteria reported in the studies and 5/12 in the abstracts. In most studies, key elements were lacking, notably a clear study design, the setting (dates, locations), a clear explanation of the number of participant (vials), a mention of the risk of bias, an explanation of the study size, a discussion of limitations, a cautious interpretation of results and their generalisability (Figure 2). In the abstracts/ posters, the key elements lacking were a clear study design, a complete setting, a clear list of participants (vials), and an explanation of statistical methods (Figure 3).

Discussion

Microbial contamination

Twelve studies that presented data regarding microbial contamination of vials used for preparation with CSTDs were found. Seven showed microbial contamination of vials, but this contamination was mostly attributed to handling errors. This low contamination is used in support of extending the BUD of punctured vials up to seven days. Most studies were done in a laboratory setting with culture broth, but some used leftover drug vials or replicated actual working conditions. Three concluded that extending the BUD would lead to savings [14,17,19]. Most studies reported conflict of interests with CSTD manufacturers.

Sterility tests need to be center specific to account for the differences in handling procedures. In addition, the potential for microbial growth varies depending on the antineoplastic drug, so tests for each drug, would be warranted. Different culture media should be tested to account for the different microorganisms. Roy and al. tested 25 antineoplastic drugs and showed that they did not behave in the same way. Eight of the studied drugs did not allow growth in any of the conditions tested [36]. They did not notice any bacterial growth, but approximately 10% of their tests had mycological growth. There are many brands of CSTDs, but currently no universal protocol is approved to test their capacity to maintain a closed environment, so the generalization of results is limited.

Comparison with conventional methods

Only three studies compared CSTDs and conventional methods, and none showed a significant difference between both groups. In three studies, between 6 and 10 vials were punctured in each group. This small sample size is not sufficient to show a statistically significant difference. If 0.5% is used as the baseline level of microbial contamination of doses prepared at the pharmacy [7], in order to prove the superiority of CSTDs in reducing this contamination to 0.1%, a study with 2311 vials in each group would be needed (alpha 0.05, power 0.8). Even though many studies showed no microbial contamination of vials punctured with a CSTD under ISO5 conditions, no study was able to demonstrate that adding a CSTD improved this outcome (and no study was powered to do so).

Considering the low level of microbial contamination of vials punctured under ISO5 conditions, it is our opinion that a convincing study should compare vials punctured with CSTDs and with a conventional method, be adequately powered and free from conflict of interests. Perhaps CSTDs could offer an added benefit of maintaining sterility when drugs are prepared outside the pharmacy, as preparations done in these areas are known to be more prone to microbial contamination [6,7]. However, CSTDs are not a replacement to using biological safety cabinets [3]. A group evaluated the transfer of microorganisms in sterile preparations after voluntarily introducing contamination either on the rubber stopper of the vial or at the top of the inlet of the CSTDs [37]. None of the devices evaluated maintained sterility (i.e. Chemoprotect spike®, Clave connector®, Phaseal®, Securmix® and conventional system) and the contamination risk increased with the number of couplings. The authors note that the low inoculum probably represented a higher contamination risk than real life contamination (the low inoculum magnitude was estimated per their tests representing potential contamination scenarios). Vials punctured with Phaseal® were less contaminated, but it should be noted that even the addition of a two-step decontamination of the vials and the use of a Phaseal® CSTD did not succeed in reducing the bacteria count to zero viable cells for all strains tested, thus highlighting the need of excellent handling practices in a controlled environment.

Quality of reporting

The majority of the STROBE criteria were not reported in the studies. Key elements for data interpretation were missing, such as study design, setting, date of study and risk of bias. The quantity of vials at each step of the study was often hard to grasp. The discussions lacked a limitation section, a cautious interpretation of results and an adequate statement about the generalisability of results.

Strengths and limitations

This is the first literature review about the microbial contamination of vials used for preparation with CSTDs. Considering the emerging literature on this topic, we considered three published abstracts from two Canadian meetings to have a better literature scan. Further review could eventually consider only published studies in indexed journal. Few studies compared the use of CSTDs with conventional methods, limiting the possibility of concluding on the added benefit. The methods used in each study were variable, which limited the interpretation of data. Only three different CSTD brands were represented in the studies.

Conclusion

Following the implementation of high compounding standards, the majority of vials punctured in ISO5 conditions with an aseptic technique were not contaminated. Vials punctured under the same conditions with a CSTD also presented a low frequency of microbial contamination. No study showed a significant difference between vials punctured with a CSTD and with a conventional method. Center-specific sterility testing is needed to reflect the variability of handling procedures and equipment.

Funding

None

Conflict of interest

None

References

- 1 Gudeman J, Jozwiakowski M, Chollet J, *et al.* Potential risks of pharmacy compounding. *Drugs RD* 2013;**13**:1–8.
- 2 National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA). Model standards for pharmacy compounding of hazardous sterile preparation. https://napra.ca/sites/default/files/2017-09/Mdl_Stnds_Pharmacy_Compounding_Hazardous_Sterile_Preparations_Nov2016_Revised_b.pdf (accessed 4 Apr 2019).
- 3 United States Pharmacopeial Convention (USP). 〈797〉 Pharmaceutical compounding—Sterile preparations. <https://www.sefh.es/fichadjuntos/USP797GC.pdf> (accessed 4 Apr 2019).
- 4 Ordre des pharmaciens du Québec. Préparation de produits stériles non dangereux en pharmacie. Norme 2014.01. Tableau 9. https://www.opq.org/doc/media/1827_38_fr-ca_0_norme201401_prod_steriles_non_dang_oct2017.pdf (accessed 4 Apr 2019).
- 5 Briceland L, Fudin J, Johnston K. Evaluation of Microbial growth in select inoculated antineoplastic solutions. *Hosp Pharm* 1990;**25**:338-340,359.
- 6 Stucki C, Sautter A-M, Favet J, *et al.* Microbial contamination of syringes during preparation: The direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality. *Am J Health Syst Pharm* 2009;**15**:2032–6.
- 7 Austin PD, Hand KS, Elia M. Systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of parenteral doses prepared under aseptic techniques in clinical and pharmaceutical environments: an update. *J Hosp Infect* 2015;**91**:306–18.
- 8 Larmené-Beld KHM, Frijlink HW, Taxis K. A systematic review and meta-analysis of microbial contamination of parenteral medication prepared in a clinical versus pharmacy environment. *Eur J Clin Pharmacol* 2019.
- 9 Thomas M, Sanborn MD, Couldry R. I.V. admixture contamination rates: Traditional practice site versus a class 1000 cleanroom. *Am J Health Syst Pharm* 2005;**62**:2386–92.
- 10 Trissel LA, Gentempo J, Saenz L, *et al.* Effect of two work practice changes on the microbial contamination rates of pharmacy-compounded sterile preparations. *Am J Health Syst Pharm*; **64**:837–41.
- 11 Redwood E, Vu K, Fung R, *et al.* Understanding the financial impact of beyond use date in a publicly funded cancer system. *J Clin Oncol* 2017;**35**:suppl.
- 12 Cancer Care Ontario (CCO). Cancer Care Ontario Beyond-Use Date Recommendations Report March 2018. https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/BUD%20Recommendations%20Report%20final_0.pdf (accessed 4 Apr 2019).
- 13 National Institute for Occupational Safety and Health. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care setting. 2004. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf> (accessed 4 Apr 2019).

- 14 Juhász Á, Batka G, Szűcs A. Responding to drug shortages and rising costs: IV chemotherapy drug use optimization achieved by closed safety devices in hospital pharmacies. *Drugs Ther Perspect* 2016;**32**:170–6.
- 15 Ozyaman A. Drug savings realised by use of a right closed system transfer device in the preparation of antineoplastic drugs. *Eur J Hosp Pharm* 2016;**23**(suppl 1):A202.
- 16 Chan HK, Lim YM. Cost Analysis of Using a Closed-System Transfer Device (CSTD) for Antineoplastic Drug preparation in a Malaysian Government-Funded Hospital. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;**17**:4951–7.
- 17 Barny M, Blond ML. Economic evaluation of a closed-system drug transfer device for the preparation of IV ganciclovir within care units. 2015.<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01205347/document> (accessed 4 Apr 2019).
- 18 Rowe EC, Savage SW, Rutala WA, *et al.* Economic and microbiologic evaluation of single-dose vial extension for hazardous drugs. *J Oncol Pract* 2012;**8**:45–9.
- 19 Edwards MS, Solimando DA, Grollman FR, *et al.* Cost savings realized by use of the PhaSeal® closed-system transfer device for preparation of antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract* 2013;**19**:338–47.
- 20 Furlow B. How to improve the safety of chemotherapy administration. *Oncology Nurse Advisor* 2010;21–5.
- 21 Lowry F. Closed-System Transfer Devices Lessen Worker Contamination—at a Cost. *Pharmacy Practice News* 2009;**36**.
- 22 Vandembroucke JP, Elm E von, Altman DG, *et al.* Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *PLOS Med* 2007;**4**:e297.
- 23 STROBE Statement—Items to be included when reporting observational studies in a conference abstract. https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_conference_abstract_DRAFT.pdf (accessed 4 Apr 2019).
- 24 McMichael DM, Jefferson DM, Carey ET, *et al.* Utility of the PhaSeal Closed System Drug Transfer Device. *Am J Pharm Benefits* 2011;**3**:9–16.
- 25 Carey ET, Forrey RA, Haughs D, *et al.* Second Look at Utilization of a Closed-System Transfer Device (PhaSeal). *Am J Pharm Benefits* 2011;**3**:311–8.
- 26 Ho KV, Edwards MS, Solimando DA, *et al.* Determination of Extended Sterility for Single-Use Vials Using the PhaSeal Closed-System Transfer Device. *J Hematol Oncol Pharm* Published Online First: 2016.<http://jhponline.com/jhop-issue-archive/2016-issues/jhop-june-2016-vol-6-no-2/16798-determination-of-extended-sterility-for-single-use-vials-using-the-phaseal-closed-system-transfer-device> (accessed 4 Apr 2019).
- 27 Whitehead MC, Vanetten CL, Jacob ME, *et al.* Microbial integrity of preservative-free alfaxalone in a multiple-use system for two storage conditions and three handling techniques. *Am J Vet Res* 2018;**79**:704–10.
- 28 Savry A, Correard F, Bennis Y, *et al.* Aseptic simulation test for cytotoxic drug production in isolators. *Am J Health Syst Pharm* 2014;**71**:476–81.

- 29 Garrigue P, Montana M, Ventre C, *et al.* Safe Cytotoxic Drug Preparation Using Closed-system Transfer Device: Technical and Practical Evaluation of a New Device (Vialshield/TeXium) Comparatively to a Reference One (Phaseal). *Int J Pharm Compd* 2016;**20**:148–54.
- 30 Sánchez-Rubio Fernández J, del Carmen Lozano Iglesias M, Iglesias Peinado I. Estabilidad microbiológica de medicamentos elaborados en cabina de flujo laminar vertical mediante un sistema cerrado de transferencia de fármaco. *Real Acad Nac Farm* 2013;**79**:465–80.
- 31 Wall A, Abbott R. Microbiologic Evaluation of Single Use Vial Extension using PhaSeal in a non-NAPRA Compliant Environment. CAPHO. 2018.https://www.capho.org/sites/default/files/page-files/Microbiologic%20Evaluation%20of%20Single%20Dose%20Vial%20Extension%20Using%20PhaSeal%20in%20a%20Non-NAPRA%20Compliant%20Environment_Alicia.pdf (accessed 4 Apr 2019).
- 32 Charbonneau L, Carating H, Mascioli M, *et al.* Development of an On-going Sterility Monitoring Program for Single-Use Vials Undergoing Multiple Access Following Application of a Closed System Transfer Device. *CJHP* 2019;**72**:97.
- 33 Perks W, Carating H, Iazzetta J, *et al.* Evaluation of the Sterility of Single-Use Vials Undergoing Multiple Access Following Application of a Closed System Transfer Device. *CJHP* 2016;**69**:79.
- 34 Sanchez-Rubio Ferrández J, Lozano Esteban M., Iglesias Peinado I, *et al.* Microbiological stability of vials used in cytostatic compounding. *Eur J Hosp Pharm* 2012;**19**.<https://ejhp.bmj.com/content/19/2/144.3> (accessed 4 Apr 2019).
- 35 Sanchez-Rubio Ferrandez J, Rodriguez Vargas B, Sanchez-Rubio Ffrandez L, *et al.* CSTDs and microbiological stability of cytostatics. 2013.<http://www.hospitalpharmacyeurope.com/closed-system-devices/cstds-and-microbiological-stability-cytostatics> (accessed 4 Apr 2019).
- 36 Roy J, brault. J, P J, *et al.* Study of microbiological safety of 25 oncology drugs after multiple uses in aseptic conditions. *J Pharm Compd* 2011;**15**:428–34.
- 37 De Prijck K, D’Haese E, Vandenbroucke J, *et al.* Microbiological challenge of four protective devices for the reconstitution of cytotoxic agents. *Lett Appl Microbiol* 2008;**47**:543–8.

Figure 1: Selection of studies for inclusion in review

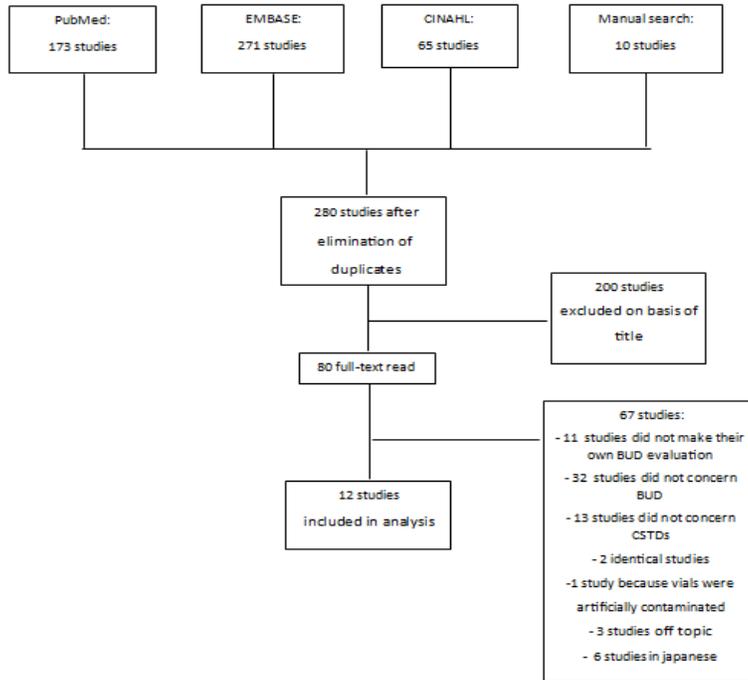


Figure 2: Evaluation of study reporting according to Strengthening the reporting of observational study in epidemiology (STROBE) checklist for cohort study, with data presented as number of studies meeting each criterion

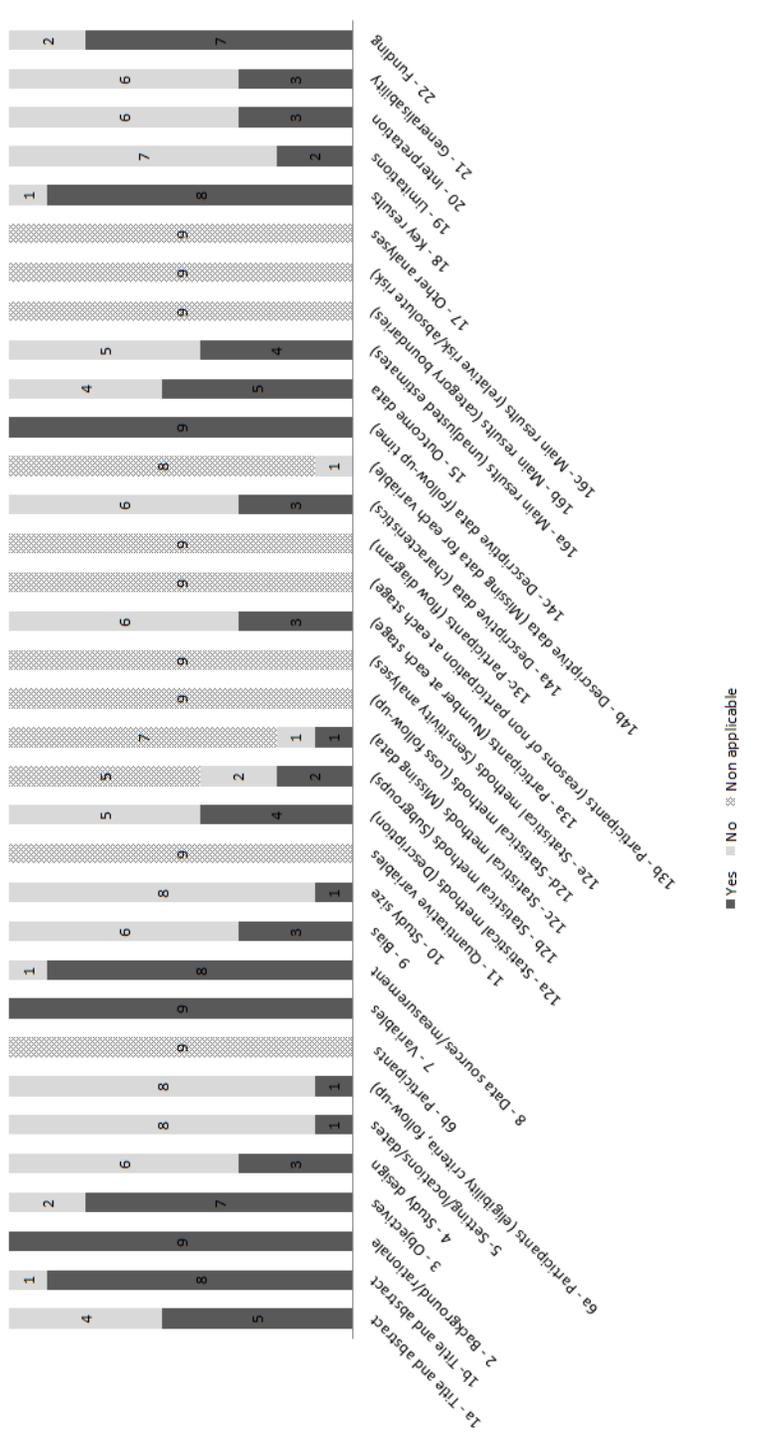
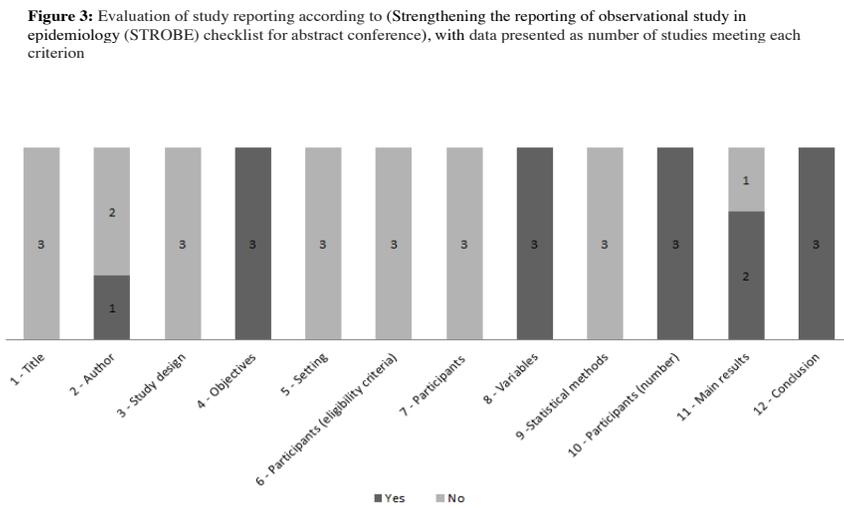


Figure 3: Evaluation of study reporting according to (Strengthening the reporting of observational study in epidemiology (STROBE) checklist for abstract conference), with data presented as number of studies meeting each criterion



3.3 Analyse de minimisation de coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antineoplasique en établissement de santé (Article)

3.3.1. Introduction à l'article

Suite aux deux revues de la littérature, l'évaluation économique sous la forme d'une analyse de minimisation de coût a été réalisée.

Les résultats sont présentés sous forme du manuscrit soumis. La police utilisée est différente du manuscrit de la thèse pour plus de compréhension.

Les figures, la bibliographie et les annexes de l'article se trouvent à la fin de l'article pour plus de compréhension.

L'article a été soumis en avril 2019. Il est en attente d'une réponse par le journal.

3.3.2. Article

Analyse de minimisation de coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antinéoplasique en établissement de santé

Résumé

Introduction : Il existe de nombreuses stratégies visant à réduire les risques d'exposition professionnelle aux médicaments dangereux pour les travailleurs dans le domaine de la santé incluant les systèmes utilisés pour la préparation et l'administration des médicaments.

Méthode : Il s'agit d'une analyse de minimisation de coûts. L'objectif principal était de calculer le coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antinéoplasique par voie intraveineuse (IV) dans un établissement de santé canadien adulte avec un système classique et un système intégrant un système clos de transfert de médicament (SCTM). La perspective est celle de l'établissement de santé. L'évaluation ne porte que sur le coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antinéoplasique IV. Il n'est pas nécessaire de procéder à l'actualisation. Nous avons identifié un total de 12 scénarios pouvant inclure certaines des 11 étapes possibles de la préparation et de l'administration d'une dose IV d'antinéoplasique.

Résultats : Les coûts des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antinéoplasique varie de 9,89\$/dose à 22,37\$/dose pour le système classique et de 12,34\$/dose à 64,19\$/dose pour les systèmes intégrant un SCTM. Le surcoût moyen annuel des systèmes intégrant un SCTM par rapport au système classique varie de 1,63 fois à 3,15 fois et il représente une dépense annuelle additionnelle de 363 566\$ à 1 238 072\$ par année pour un établissement de santé adulte type.

Conclusion : Cette analyse de minimisation de coûts présente des données originales entourant la préparation et l'administration IV d'antinéoplasiques. Compte tenu des coûts importants associés à la préparation et l'administration des antinéoplasiques, les décideurs devraient mener des analyses complètes des coûts et des conséquences afin d'assurer une prise de décision éclairée.

Mots-clés : médicaments dangereux, préparation, administration, système clos de transfert de médicament

Nombre de mots du résumé : 282

Nombre de mots du manuscrit : 4743

Nombre de tableaux : 4

Nombre de figures : 1

Nombre de références : 37

INTRODUCTION

Depuis déjà plusieurs années, on reconnaît l'exposition des travailleurs de la santé aux médicaments dangereux <1>. Ces médicaments dangereux sont définis par le National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) comme comportant une des caractéristiques suivantes : cancérigène, tératogène, génotoxique, toxique pour la reproduction, toxique pour un organe à faible dose et sont catégorisés en trois groupes (Groupe 1 : antinéoplasique, groupe 2 : les médicaments non antinéoplasiques répondant à au moins une des caractéristiques du NIOSH, groupe 3 : représentant un risque pour la reproduction) <2>. Les travailleurs de la santé peuvent être exposés à ces risques à différentes étapes du circuit du médicament, tant à la pharmacie que dans les zones de traitement des patients <3–5>.

Plusieurs lignes directrices encadrent la préparation et l'administration des antinéoplasiques et autres médicaments dangereux afin de diminuer les risques d'exposition des travailleurs. Ces dernières incluent différentes stratégies incluant le choix de fournitures utilisées pour la préparation et l'administration des médicaments <1,6–14>.

Plusieurs fournitures sont utilisées lors des différentes étapes du circuit du médicament, incluant des systèmes classiques ou des systèmes intégrant un système clos de transfert de médicament (SCTM). Les SCTM sont des « dispositifs de transfert de médicament qui empêchent mécaniquement le transfert de contaminants de l'environnement dans le système et la fuite du médicament dangereux ou des concentrations de vapeurs dangereuses vers l'extérieur du système » <1>. Les SCTM diffèrent des systèmes classiques en permettant une connexion sèche lors des transferts de médicaments (p.ex adaptation sur les fioles, les seringues, les tubulures) et permettrait d'empêcher la formation d'aérosols ou de gouttelettes de médicaments dangereux et donc de mieux protéger le personnel des expositions à ces médicaments. Il n'existe pas de protocole universel d'évaluation de l'efficacité des SCTM <15>. Cependant, vu le risque d'exposition et de contamination croisée, quelques sociétés savantes suggèrent ou recommandent l'utilisation de SCTM lors de la préparation et de l'administration des médicaments dangereux <6,11>.

Certaines études ont démontré des réductions de contamination des surfaces suite à l'implantation de SCTM à la pharmacie <16–20>. Toutefois, une méta-analyse du groupe Cochrane conclut qu'à « l'heure actuelle, aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant à l'effet de SCTM associés à une manipulation sans danger par rapport à une manipulation sans danger sans SCTM en raison de preuves de très faible qualité pour les principales études évaluées. Des essais contrôlés randomisés multicentriques peuvent être réalisables en fonction de la proportion de personnes exposées. Une série chronologique interrompue devrait être réalisée. Les futures études devraient également évaluer l'exposition à une sélection pertinente de médicaments dangereux utilisés à l'hôpital et ils devraient mesurer les effets directs sur la santé à court terme » <21>. Comme le soulignent les auteurs de la revue Cochrane, une série chronologique interrompue permet une évaluation dans un contexte réel en utilisant un devis quasi-expérimental.

En outre, il existe très peu d'études économiques portant sur les coûts associés à la préparation et l'administration des doses d'antineoplasiques avec des systèmes intégrant des SCTM <22, 23, 24>. Compte tenu des différents types de SCTM disponibles, des coûts additionnels associés à l'utilisation de ces fournitures spécifiques et des ressources disponibles en santé, il nous apparaît utile de comparer le coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration de doses d'antineoplasiques en établissement de santé.

MÉTHODE

Type d'évaluation

Il s'agit d'une analyse de minimisation de coûts. Les données sont rapportées selon les critères CHEERS <25> et les lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé <26>.

Objectif

L'objectif principal était de calculer le coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antinéoplasique avec un système classique et avec un système intégrant un SCTM. L'objectif secondaire était de comparer le coût d'un système classique à celui d'un système intégrant différents SCTM disponibles au Canada et d'estimer le coût annuel moyen dans un établissement de santé type.

Population cible

L'analyse cible les fournitures utilisées pour la préparation et l'administration de doses d'antinéoplasiques par voie IV en établissement de santé pour une clientèle adulte (≥ 18 ans).

Perspective

La perspective retenue est celle de l'établissement de santé.

Comparateur

Différentes techniques de préparation et d'administration des médicaments dangereux sont possibles, modifiant les fournitures utilisées (p.ex. purge de la tubulure à la pharmacie ou dans les services de soins, arbres d'administration différents selon les établissements de santé). Pour l'étude, les systèmes classiques et les systèmes intégrant un SCTM pour la préparation et l'administration de doses d'antinéoplasiques ont été établis en tenant compte des exigences en vigueur <12,14>, des recommandations des membres du groupe d'experts sur les médicaments dangereux de l'ASSTSAS et d'observations directes.

Nous avons identifié les SCTM disponibles au Canada en date du 1^{er} juillet 2018. Chaque fabricant a été contacté par courriel afin de confirmer la disponibilité de ces produits et invité à participer à une présentation structurée et filmée de 60 minutes aux membres du groupe d'experts sur les médicaments dangereux de l'ASSTSAS à l'été 2018. Les présentations avaient pour objectif de présenter les caractéristiques des fournitures par système, d'en faire la démonstration, de permettre aux participants de les manipuler et de répondre aux questions du groupe d'experts. Les fabricants étaient avisés que les données recueillies allaient être utilisées à des fins de publication et ont signé un consentement. L'équipe de recherche a acheté auprès de chaque fabricant un certain nombre de fournitures au prix usuel de vente au Canada. Aucun échantillon n'a été reçu ou utilisé.

Horizon temporel

Il s'agit d'une analyse transversale selon les coûts en date du 1^{er} septembre 2018.

Actualisation

L'évaluation ne porte que sur le coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antinéoplasique IV. Il n'est pas nécessaire de procéder à l'actualisation.

Modélisation des scénarios de préparation et d'administration

Il existe différentes options pour préparer et administrer un médicament dangereux. Les fioles peuvent être avec des diamètres différents, le médicament peut être une poudre à reconstituer ou une solution prête à l'emploi. Les médicaments dangereux peuvent être administrés en seringue ou en sac et le rinçage peut être différent selon les habitudes d'un établissement de santé (p.ex. rétrograde ou à partir d'une seringue de rinçage). Fonction de ces différents choix les fournitures à utiliser sont différentes. Nous avons ainsi identifié un total de 12 scénarios pouvant inclure certaines des 11 étapes possibles de la préparation et de l'administration d'une dose IV d'antineoplasique (Tableau 1). Ces scénarios découlent des caractéristiques des contenants commerciaux de médicaments disponibles au Canada, des différentes fournitures disponibles au Canada, des protocoles et procédures cliniques et de 11 prémisses :

- 1) **Diamètre des fioles** – Le diamètre varie de 13 mm, 20 mm et 28 mm; le diamètre des fioles peut faire varier les fournitures utilisées (p.ex. adaptateur de fiole de tailles différentes pour la préparation); seuls les contenants de 13 et 20 mm ont été retenus (28 mm pas utilisé dans les établissements de santé sondés).
- 2) **Contenant utilisé par dose** – Les doses varient pour plusieurs raisons (p.ex. indication, poids, surface corporelle, état clinique, protocole); nous avons considéré qu'un contenant n'était utilisé que pour une dose. Une fiole préparée = une dose.
- 3) **Préparation à partir d'une fiole de 13 mm** – Il n'existe pas d'adaptateur classique (spike) pour le prélèvement de doses dans les fioles de 13 mm; il en existe toutefois pour les SCTM. Une aiguille a été retenue pour le prélèvement d'une dose dans le système classique et un adaptateur pour le système intégrant un SCTM.
- 4) **Préparation à partir d'une fiole de 20 mm** – Un adaptateur classique ou SCTM a été retenu pour le prélèvement d'une dose.
- 5) **Préparation de la dose** – Une seringue de 10 mL a été retenue pour la préparation de la dose.
- 6) **Amorçage de la tubulure à la pharmacie** – L'amorçage était effectué à la pharmacie.
- 7) **SCTM – adaptateur pour dilution/prélèvement à partir d'une fiole** - Nous avons retenu un adaptateur avec ballon et un adaptateur sans ballon, lorsqu'applicable.
- 8) **SCTM – adaptateur avec seringue « classique »** - Lorsque disponible, nous avons retenu l'adaptateur avec seringue « classique » et non avec seringue intégrée (dispositif SCTM fusionné avec une seringue spécifique).
- 9) **SCTM – adaptateur avec tubulure « classique »** - Nous avons retenons l'adaptateur (bag spike) avec utilisation de tubulure « classique » et non avec tubulure intégrée (dispositif SCTM fusionné avec une seringue spécifique).
- 10) **Administration de la dose – dispositifs** – Aucune aiguille n'a été utilisée pour la connexion du contenant final et de la tubulure au patient.

11) Rinçage post-administration – Le rinçage avec injection d'une solution compatible avec seringue et aiguille pour le système classique était considéré non sécuritaire. Tous les rinçages étaient effectués de manière rétrograde pour le système classique. Le rinçage était effectué en injectant une solution compatible directement dans le sac d'antineoplasique avec une seringue intégrant un SCTM ou de manière rétrograde pour les systèmes intégrant un SCTM.

Modélisation du coût annuel

Trois chefs de département de pharmacie de centres hospitaliers universitaires adultes au Québec ont été sondés afin d'obtenir les données de consommation et les méthodes d'administration de toutes les fioles d'antinéoplasiques utilisées pour la préparation et l'administration IV de dose de l'exercice financier 2017-2018. Les établissements choisis ont un volume important de préparation de médicament dangereux. Ils sont représentatifs des centres universitaires adultes du Québec. La consommation moyenne de ces établissements a été utilisée pour estimer les coûts moyens par année et par dose de préparation et d'administration d'antinéoplasiques IV dans un établissement de santé.

Efficacité clinique

Pour les fins de notre analyse, tous les SCTM ont été considérés équivalents entre eux en termes d'efficacité.

Mesure et évaluation de la santé

Notre étude de minimisation de coûts n'a pas tenu compte des retombées potentielles de l'utilisation des différentes fournitures considérées sur la santé des travailleurs, compte tenu de l'absence de preuves sur leur effet sur la santé <21>.

Utilisation et coût des ressources

L'étude a porté sur les coûts d'acquisition des fournitures utilisées spécifiquement pour la préparation et l'administration de dose d'antinéoplasique par voie IV. Toutefois, les coûts d'acquisition de certains produits complémentaires, similaires entre les SCTM et les systèmes classiques, n'ont pas été pris en compte (p.ex. diluants, solutés primaires, secondaires, contenant final utilisé pour le médicament antinéoplasique à moins qu'il ne s'agisse de la seringue utilisée pour la préparation) dont les choix varient selon les pratiques de chaque établissement. Les coûts d'incinération ont été pris en compte car les SCTM sont des dispositifs volumineux. Les coûts d'aménagement (p.ex. locaux), de formation, de gestion (p.ex. approvisionnement), de temps de manipulation par le personnel de la pharmacie et le personnel soignant, de formation ou de certification du personnel n'ont pas été évalués.

Les coûts d'acquisition des fournitures pour le système classique étaient ceux provenant de l'entente d'approvisionnement en commun des fabricants à contrat avec SigmaSanté (groupement d'achat des hôpitaux Québécois) en date du 1/9/2018 tandis que les coûts des SCTM ont été fournis par écrit par les fabricants pour un prix valide au même moment. Les fabricants ont été prévenus que les coûts seraient utilisés pour la publication et ont signé un consentement.

Les coûts d'incinération (\$CAD/kg) en date du 1^{er} septembre 2018 ont également été pris en compte.

Tous les prix sont en dollars canadiens (\$CAD).

Analyse

Dans un premier temps, le profil des coûts d'acquisition des fournitures retenues pour la préparation et l'administration d'antinéoplasiques a été établi par système (chaque SCTM et classique). Celles-ci ont été pesées sans emballage et sans liquide dedans afin de pouvoir calculer le coût d'incinération. À partir de ces coûts et des scénarios établis, le coût et le poids par dose pour la préparation et l'administration d'antinéoplasique par système a été calculé.

Dans un deuxième temps, le profil d'un établissement universitaire type a été élaboré à partir des données du sondage effectué auprès des trois chefs de département de pharmacie. Le nombre total moyen de fioles utilisées par établissement par année a été calculé. La proportion moyenne de fioles par diamètre et la proportion moyenne de fioles destinées à des doses administrées en seringue ou sac ont été calculées. Ces données ont permis d'établir la proportion de chacun des 12 scénarios applicables à un établissement type adulte.

Dans un troisième temps, le coût annuel des fournitures par système pour un établissement type donné a été estimé en prenant le coût par dose de chaque scénario et en appliquant les proportions du profil d'établissement universitaire type. À partir du coût annuel par système, le coût moyen par dose a été calculé en divisant ce coût annuel par système par le nombre moyen de dose par année de l'établissement universitaire type. De plus, le surcoût des systèmes intégrant un SCTM par rapport au système classique a été calculé en divisant le coût annuel estimé du système intégrant un SCTM par le coût annuel estimé du système classique. Compte tenu que le rinçage avec injection d'une solution compatible avec seringue et aiguille est jugé non sécuritaire pour le système classique, tous les surcoûts ont été calculés en divisant par le coût annuel estimé du système classique avec rinçage rétrograde.

Dans un quatrième temps, le poids annuel des fournitures par système pour un établissement universitaire type donné a été estimé en prenant le poids par dose de chaque scénario et en appliquant les proportions du profil d'établissement universitaire type. Ce poids annuel moyen a été multiplié par le coût d'incinération pour obtenir le coût moyen annuel d'incinération par système.

Incertitude

Les fournitures utilisées pour la préparation et l'administration de doses d'antinéoplasiques sont jetables mais peuvent être utilisées pour plus d'une dose (p.ex. adaptateur de fiole peut servir à prélever la dose de plus d'un patient, la tubulure peut être installée, selon les pratiques de l'établissement, pour une période pouvant aller de 24 à 96 heures) lorsqu'applicable. Une analyse complémentaire a été menée afin de tenir compte de la préparation et de l'administration d'une 2^{ème} et 3^{ème} dose en ré-utilisant les fournitures applicables, lorsque possible.

Des statistiques descriptives (moyenne, écart-type) ont été calculées.

RÉSULTATS

Comparateur

Sept systèmes intégrant des SCTM provenant de quatre fabricants ont été identifiés comme étant disponibles sur le marché canadien en date du 1^{er} septembre 2018 : Phaseal®, Phaseal optima® et Texium®(Beckon Dickinson), Chemoclave® et Chemolock®(ICU Medical), Equashield®(Equashield) et Onguard®(B.Braun). Les sept systèmes intégrant des SCTM ont été comparés au système classique défini pour l'étude.

Coût pour la préparation et l'administration d'une dose d'antinéoplasique dans un établissement de santé et comparaison des coûts selon les SCTM évalués

L'annexe 1 présente les coûts et les poids des fournitures retenues pour la préparation et l'administration d'une dose IV d'antinéoplasique en établissement de santé par un système classique. Certaines de ces fournitures sont également utilisées pour les systèmes intégrant un SCTM (p.ex. tubulures, seringues).

L'annexe 2 présente les coûts des fournitures retenues pour la préparation et l'administration d'une dose IV d'antinéoplasique en établissement de santé par un système intégrant un SCTM.

En ce qui concerne le système classique, le coût des fournitures de préparation et d'administration d'une dose IV d'antinéoplasique variait entre 9,89\$/dose et 22,37\$/dose selon les 12 scénarios (annexes 3-4).

En ce qui concerne le système intégrant un SCTM, le coût des fournitures de préparation et d'administration d'une dose IV d'antinéoplasique variait de 12,34\$/dose à 64,19\$/dose pour les 12 scénarios évalués (annexes 3-4).

Profil de l'établissement de santé universitaire type

En moyenne, 32 767±11 234 fioles d'antinéoplasiques étaient utilisées par année par établissement. La majorité des fioles utilisées (80,9%, 26 509/32 767) avaient un diamètre de 20 mm et les autres avaient un diamètre de 13 mm (19,1%, 6 256/32 767). La majorité des doses IV étaient administrées en sac (81,6%, 26 742/32 767) vs. en seringue (18,4%, 6 024/32 767). Les scénarios 11 et 12 représentaient la majorité des doses utilisées dans un établissement de santé type (47,8%) (Tableau II). Nous avons regroupé les scénarios qui incluent un rinçage rétrograde et par seringue.

Estimation du coût annuel

Le coût annuel estimé des fournitures pour la préparation et l'administration des doses IV d'antinéoplasiques dans un établissement de santé universitaire type pour le système classique était de 574 778 CAD\$. Le coût annuel estimé des fournitures pour la préparation et l'administration des doses IV d'antinéoplasiques dans un établissement de santé type pour le système intégrant des SCTM variait de 938 346 à 1 812 861 CAD\$ (Figure 1).

Incinération des fournitures utilisées

En date du 1/9/2018, le coût d'incinération de déchets des antinéoplasiques est de 1,07\$/CAD/kilogramme selon l'entente en vigueur à Sigmasanté. Pour un établissement universitaire type, le poids annuel des fournitures du système classique était de 4 190 kilogrammes représentant un coût moyen annuel d'incinération de 4 483,30 CAD\$/an. De plus, le poids annuel des fournitures des systèmes intégrant un SCTM (comprenant des fournitures classiques applicables) variait de 4 655 à 5 622 kilogrammes, représentant un coût moyen annuel d'incinération variant de 4 980,85 à 6 015,54 CAD\$/an.

Incertitude

L'analyse d'incertitude a été réalisée avec les trois scénarios les plus représentatifs de la pratique, soit en seringue (scénario 4) et en sac (scénarios 11 et 12), de l'établissement de santé universitaire type. Le coût par dose des fournitures pour la préparation et l'administration de une, de deux ou de trois doses d'antinéoplasiques par système pour trois scénarios ciblés varie de 3,49\$ à 17,44\$ par dose pour le système classique et de 6,32\$ à 60,69\$ par dose pour un système intégrant un SCTM (Tableau III).

DISCUSSION

À notre connaissance, il s'agit de la première analyse de minimisation des coûts de préparation et d'administration d'antinéoplasiques et comparaison des systèmes intégrant les SCTM au Canada. Le coût annuel estimé des fournitures pour la préparation et d'administration des doses d'antinéoplasiques dans un établissement de santé universitaire type pour le système intégrant des SCTM variait de 938 346 à 1 812 861 CAD\$ représentant un coût moyen variant de 28,64 à 55,32\$/dose selon le SCTM. Le surcoût moyen annuel des systèmes intégrant un SCTM par rapport au système classique variait de 1,63 fois à 3,15 fois soit respectivement une dépense additionnelle minimale de 363 568\$ par année et maximale de 1 238 083\$ par année. Les coûts liés aux fournitures requises pour la préparation et l'administration d'une dose IV d'antinéoplasique varie grandement. Le coût annuel moyen d'incinération des fournitures représente un coût négligeable par rapport aux coûts d'acquisition des fournitures. En outre, en tenant compte de la possibilité de préparer ou d'administrer deux ou trois doses d'antinéoplasiques avec les mêmes fournitures, la variation des coûts peut être importante. La ré-utilisation des fournitures, lorsque qu'applicable, permet de diminuer les coûts à la fois dans le groupe des systèmes classiques que dans celui des SCTM.

Une revue de la littérature publiée récemment recense seulement 12 articles présentant les coûts associés à un système intégrant un SCTM <22>. Ceux-ci étaient souvent incomplets (moyenne de 9,2/24 critères CHEERS rapportés). Les coûts rapportés dans la littérature concernaient majoritairement le système Phaseal®. Nous avons cependant répertorié sur le marché canadien sept SCTM potentiels. Les coûts retrouvés dans les études sont hétérogènes et difficilement comparables (i.e. devises différentes, barème de coût utilisé variable incluant le coût annuel, le coût par dose, le coût pour la préparation seulement, etc.). Mullot et coll. rapportaient des coûts annuels estimés pour la préparation de doses d'antinéoplasiques de 160 000€ pour le système Phaseal® pour environ 24 400 préparations <27>. Edward et coll. rapportaient des coûts annuels de 106 557 US\$ pour la pharmacie ayant recours au SCTM de type Phaseal® <28>. Ces estimations de coûts sont inférieures à nos calculs, mais elles ne prennent pas en compte les coûts liés à l'administration des doses. Une autre étude ayant évalué les coûts d'acquisition pour la préparation en utilisant un système intégrant le Phaseal® rapporte des coûts de 40,92 US\$/dose <29>. Ce coût par dose se rapproche davantage du coût moyen par dose d'un système intégrant Phaseal® (55,32\$/dose) dans notre analyse. Par ailleurs, un hôpital nord américain a estimé le coût annuel d'implantation d'un SCTM à 1,5 millions US\$, ce qui se rapproche davantage des intervalles calculés dans notre étude <23>.

Selon le chapitre 797 de l'USP, les fioles à dose unique utilisées pour les préparations stériles effectuées dans des conditions ISO5 doivent comporter une date limite d'utilisation (DLU) de six heures pour limiter le risque de contamination microbienne <30>. L'ANORP recommande également une DLU de six heures <11>. L'OPQ recommande une DLU de 24h <12>. Quelques auteurs ont suggéré que les coûts d'acquisition associés aux systèmes intégrant un SCTM pourraient être compensés par une économie associée à la prolongation de la DLU envisagée lorsqu'on utilise un système intégrant un SCTM <28,31,32>. Peu d'études ont comparé la stérilité des fioles percées à l'aide d'un système classique et de systèmes intégrant un SCTM <33–35>. Une revue de littérature sur le sujet confirme cette lacune <36>. De plus, aucun organisme ne supporte actuellement la prolongation de la DLU avec l'utilisation de systèmes intégrant un SCTM <6,12,30>. En outre, une méta-analyse récente montre un faible taux de contamination (0,08%) des fioles préparées à la pharmacie (IC95-0,00-0,00) et cela sans mention d'utilisation de SCTM <37>. Chaque établissement de santé devrait évaluer son risque de base. Il n'est peut-être pas possible de démontrer la réduction accrue de la contamination en utilisant un système intégrant un SCTM, compte tenu du taux de contamination de base très faible. La décision de prolonger la DLU devrait être discutée avec l'organisme réglementaire applicable.

Différentes mesures contribuent à limiter les risques liés à l'exposition professionnelle des travailleurs aux antinéoplasiques (p.ex. nettoyer les fioles contaminées à leur réception à la pharmacie, porter des équipements de protection individuelle, respecter les bonnes pratiques de préparation) <1,8,38>. Les SCTM font partie de ces mesures. Les professionnels de la santé et particulièrement ceux qui exercent au chevet des patients sont exposés à des traces de médicaments dangereux lors de l'administration d'une dose d'antineoplasique. Toutefois, l'exposition aux excréta des patients est une source de contamination non négligeable qui ne peut pas être réduite par les systèmes intégrant un SCTM. Dans la revue Cochrane portant sur l'efficacité des systèmes intégrant un SCTM, les auteurs ont calculé une réduction limitée des traces, à la pharmacie, de cyclophosphamide (50 picogrammes/cm²) et d'épirubicine (110 picogrammes/cm²) mais pas pour les autres antinéoplasiques étudiés, et ce en dépit de l'utilisation de systèmes intégrant un SCTM. La revue systématique ne permet pas non plus de confirmer la provenance des traces (i.e. contenant de médicament, tubulure, excréta) <21>. Ainsi, compte tenu des coûts élevés associés à l'utilisation des SCTM, la décision de les utiliser doit se faire en s'assurant de recourir à toutes les autres mesures de protection des travailleurs et de réduction du risque. Il convient de préciser que les systèmes intégrant un SCTM sont une option permettant de retirer les aiguilles pour la préparation et l'administration des doses d'antineoplasiques par voie parentérale.

Du fait des coûts élevés associés aux systèmes intégrant un SCTM, la sélection d'un SCTM en particulier devrait se faire en tenant compte des données probantes, de l'évaluation de la mise en place adéquate des autres mesures de protection des travailleurs, de l'analyse des contaminations de surface actuelles de l'établissement, d'une analyse économique comparative des pratiques actuelles et des systèmes intégrant un SCTM envisagés. Il apparaît également utile que la sélection d'un système intégrant un SCTM se fasse dans le cadre d'un appel d'offre régional ou national afin d'obtenir les meilleurs prix.

Dans le chapitre 800 de l'United States Pharmacopeia (USP), les experts recommandent l'utilisation systématique d'un système intégrant un SCTM pour l'administration de doses d'antinéoplasiques lorsque possible (critère 5.4) tout en évoquant leur utilité pour la préparation, sans en exiger l'usage. Il est possible de réduire les coûts associés à l'utilisation de SCTM en retenant que les fournitures utilisées pour l'administration (i.e. adaptateur permettant à l'infirmière de connecter de façon étanche une seringue ou un sac aux tubulures utilisées pour l'administration) et en excluant les fournitures spécifiques à la préparation (p.ex. adaptateur de fiole). Notre analyse ne comporte pas de tels scénarios.

Cette analyse de minimisation de coûts ne cible que les fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose IV d'antinéoplasique au 1/9/0218. Dans l'étude, une fiole correspond à une dose pour un patient, ce qui représente une analyse conservatrice car une fiole peut être utilisée pour d'autres doses de patients. Une future analyse devrait prendre en compte le nombre de doses fait par un établissement et non un nombre de fioles afin de faire une analyse plus fine des consommations. Pour cette analyse, nous avons interrogé 3 établissements de santé qui sont représentatifs des établissements universitaires du Québec mais qui ne reflètent pas à eux seuls les pratiques de la province. Ces deux éléments entraînent ainsi des incertitudes dans notre modèle. De plus, l'analyse ne tient pas compte des coûts liés aux infrastructures, à l'achat de médicaments, à l'utilisation d'autres fournitures, aux ressources humaines et de gestion. D'autres scénarios pourraient être envisagés compte tenu des pratiques locales. L'analyse ne tient pas compte des avantages et des inconvénients associés à chaque système. Chaque fabricant de SCTM met en valeur les avantages de ses produits et il existe des différences entre les systèmes qui peuvent influencer les préférences des utilisateurs en terme d'ergonomie et de temps de manipulation. Compte tenu des différents concepts de SCTM, des données publiées et de l'absence d'un protocole valide permettant de comparer l'efficacité de chaque SCTM, nous avons choisi de considérer les systèmes équivalents. D'autres travaux pourraient permettre de comparer les coûts associés aux manipulations des divers SCTM (i.e. temps-mouvement).

CONCLUSION

Les coûts des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antinéoplasique varie de 9,89\$/dose à 22,37\$/dose pour le système classique et de 12,34\$/dose à 64,19\$/dose pour les systèmes intégrant un SCTM. Le surcoût moyen annuel des systèmes intégrant un SCTM par rapport au système classique varie de 1,63 fois à 3,15 fois et il représente une dépense annuelle additionnelle de 363 566\$ à 1 238 072\$ par année pour un établissement de santé adulte type. Compte tenu des coûts importants associés à la préparation et l'administration des antinéoplasiques, les décideurs devraient mener des analyses complètes des coûts et des conséquences afin d'assurer une prise de décision éclairée.

Conflits d'intérêt : Aucun

Financement : Aucun

Références

1. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Alert - Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care. [cited 2019 Apr 1st]; Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
2. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016 [Internet]. [cited 2019 Apr 1st]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf>
3. Hedmer M, Georgiadi A, Bremberg ER, Jönsson B a. G, Eksborg S. Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. *Ann Occup Hyg.* 2005 Oct;49(7):629–37.
4. Fleury-Souverain S, Nussbaumer S, Mattiuzzo M, Bonnabry P. Determination of the external contamination and cross-contamination by cytotoxic drugs on the surfaces of vials available on the Swiss market. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(2):100–11.
5. Connor TH, Sessink PJM, Harrison BR, Pretty JR, Peters BG, Alfaro RM, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(5):475–84.
6. US Pharmacopeial Convention (USP). General chapter <800> Hazardous drugs - handling in healthcare settings [Internet]. [cited 2019 Apr 1st]. Available from: <http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/healthcare-quality-safety/general-chapter-800.pdf>
7. Power L, Coyne J. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(24):1996–2031.
8. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on handling hazardous drugs. Drug distribution and control: preparation and handling – cytotoxics. 2018 [cited 2019 Apr 6]; Available from: <https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/guidelines/handling-hazardous-drugs.ashx>
9. Bernabeu-Martínez M, Ramos Merino M, Santos Gago J, Álvarez Sabucedo L, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Guidelines for safe handling of hazardous drugs: A systematic review. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197172.
10. Easty A, Coakley N, Cheng R, Cividino M, Savage P, Tozer R, et al. Safe handling of cytotoxics: guideline recommendations. *Curr Oncol.* 2015;22(1):e27-37.
11. National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA). Model standards for pharmacy compounding of hazardous sterile preparation [Internet]. [cited 2019 Apr 1st]. Available from: https://napra.ca/sites/default/files/2017-09/Mdl_Stnds_Pharmacy_Compounding_Hazardous_Sterile_Preparations_Nov2016_Revised_b.pdf
12. Ordre des pharmaciens du Québec. Préparation de produits stériles dangereux en pharmacie [Internet]. [cited 2019 Apr 1st]. Available from: https://www.opq.org/doc/media/1847_38_fr-ca_0_norme201402_prod_striles_dang_oct2017.pdf

13. ASSTSAS. Guide de prévention - Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux [Internet]. [cited 2019 Apr 1st]. Available from:
http://asstsas.qc.ca/sites/default/files/publications/documents/Guides_Broch_Depl/GP65_medicaments_dangereux.pdf
14. Ministère de la santé et des services sociaux- direction générale de cancérologie. Méthode de soins infirmiers - administration d'agents antinéoplasiques par voie intraveineuse [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 1st]. Available from: <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-902-11W.pdf>
15. National Institute for Occupational Safety and Health. A Vapor Containment Performance Protocol for Closed System Transfer Devices Used During Pharmacy Compounding and Administration of Hazardous Drugs [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 1st]. Available from:
<https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket288a/pdfs/apperformancetestprotocolforclosedsystemtransferdevices.pdf>
16. Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63(18):1736–44.
17. Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(1):39–48.
18. Sessink PJM, Trahan J, Coyne JW. Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm.* 2013;48(3):204–12.
19. Simon N, Vasseur M, Pinturaud M, Soichot M, Richeval C, Humbert L, et al. Effectiveness of a Closed-System Transfer Device in Reducing Surface Contamination in a New Antineoplastic Drug-Compounding Unit: A Prospective, Controlled, Parallel Study. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159052.
20. Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M. Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. *SpringerPlus.* 2013;2(1):273.
21. Gurusamy K, Best LM, Tanguay C, Lennan E, Korva M, Bussières J-F. 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;3.
22. Soubieux A, Tanguay C, Lachaine J, Bussières J-F. Review of economic data on closed system transfer drug for preparation and administration of hazardous drugs. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;1–6.
23. Furlow B. How to improve the safety of chemotherapy administration. *Oncology Nurse Advisor.* 2010;21–5.
24. Lowry F. Closed-System Transfer Devices Lessen Worker Contamination—at a Cost. *Pharm Pract News.* 2009;36.

25. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health*. 2013;16(2):231–50.
26. ACMTS. Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada – 4ème édition [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 1st]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed_f.pdf
27. Mullot H, Blondeel S, Escalup L, Negellen S, Chenailler C, Pelloquin A, et al. Intérêt et faisabilité des systèmes Tevadaptor® et Phaseal® dans une unité centralisée de préparation des anticancéreux. *Pharm Hosp*. 2008;43(175):189–99.
28. Edwards MS, Solimando DA, Grollman FR, Pang JL, Chasick AH, Hightman CM, et al. Cost savings realized by use of the PhaSeal ® closed-system transfer device for preparation of antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract*. 2013;19(4):338–47.
29. Chan HK, Lim YM. Cost Analysis of Using a Closed-System Transfer Device (CSTD) for Antineoplastic Drug preparation in a Malaysian Government-Funded Hospital. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(11):4951–7.
30. United states Pharmacopeial Convention (USP). <797> Pharmaceutical compounding-Sterile preparations [Internet]. [cited 2019 Apr 1st]. Available from: <https://www.sefh.es/fichadjuntos/USP797GC.pdf>
31. Rowe EC, Savage SW, Rutala WA, Weber DJ, Gergen-Teague M, Eckel SF. Economic and microbiologic evaluation of single-dose vial extension for hazardous drugs. *J Oncol Pharm Pract*. 2012 Jul;8(4):45–9.
32. Juhász Á, Batka G, Szűcs A. Responding to drug shortages and rising costs: IV chemotherapy drug use optimization achieved by closed safety devices in hospital pharmacies. *Drugs Ther Perspect*. 2016;32(4):170–6.
33. Whitehead MC, Vanetten CL, Jacob ME, Harrison TM. Microbial integrity of preservative-free alfaxalone in a multiple-use system for two storage conditions and three handling techniques. *Am J Vet Res*. 2018;79(7):704–10.
34. Savry A, Correard F, Bennis Y, Roubaud S, Gauthier-Villano L, Pisano P, et al. Aseptic simulation test for cytotoxic drug production in isolators. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(6):476–81.
35. Garrigue P, Montana M, Ventre C, Savry A, Gauthier-Villano L, Pisano P, et al. Safe Cytotoxic Drug Preparation Using Closed-system Transfer Device: Technical and Practical Evaluation of a New Device (Vialshield/Texium) Comparatively to a Reference One (Phaseal). *Int J Pharm Compd*. 2016;20(2):148–54.
36. Soubieux A, Tanguay C, Bussièrès J-F. Review of studies examining microbial contamination of vials used for preparations done with closed-system drug transfer devices. *Eur J Hosp Pharm*. 2019 (sous presse).
37. Larmené-Beld KHM, Frijlink HW, Taxis K. A systematic review and meta-analysis of microbial contamination of parenteral medication prepared in a clinical versus pharmacy environment. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(5):609-617.
38. Nygren O, Gustavsson B, Ström L. Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. *Ann Occup Hyg*. 2002;46 :555-557.

Tableau I : Douze scénarios pour la préparation et l'administration d'une dose intraveineuse d'antineoplasique dans un établissement de santé québécois

Scénarios	Étapes										
	Diluer/prélever				Compléter le conditionnement de la seringue (contenant final)	Injecter le contenu dans un contenant final (sac)	Connecter et administrer le contenant final au patient (sac ou seringue)		Déconnecter le contenant final du patient		
	Poudre 13 mm	Poudre 20 mm	Solution 13 mm	Solution 20 mm			Seringue	Sac	Seringue	Sac rince en rétrograde	Sac rince avec seringue
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	x				x		x		x		
2		x			x		x		x		
3			x		x		x		x		
4				x	x		x		x		
5	x					x		x		x	
6	x					x		x			x
7		x				x		x		x	
8		x				x		x			x
9			x			x		x		x	
10			x			x		x			x
11				x		x		x		x	
12				x		x		x			x

Tableau II - Répartition du nombre de fioles par scénario retenu

Paramètres / Scénarios	1	2	3	4	5 et 6*	7 et 8*	9 et 10*	11 et 12*	Total
Nombre moyen de fioles par établissement par année	1314	1496	853	2361	1552	6973	2538	15679	32767
Ecart-type	578	721	508	1694	808	3311	1373	5429	11234
Proportion (%)	4,0	4,6	2,6	7,2	4,7	21,3	7,8	47,8	100

*Les scénarios ont été regroupés car les numéros impairs correspondent à une rinçage avec seringue et les numéros pairs correspondent à une rinçage rétrograde. Cela n'influence pas les proportions de l'établissement universitaire type de fioles préparées en seringue ou en poche.

Tableau III. Analyse d'incertitude - Coût par dose pour la préparation et l'administration d'une, de deux ou de trois doses par système pour trois scénarios ciblés.

Systèmes	Variables	Préparation et administration d'une dose par système			Préparation et administration de deux doses par système			Préparation et administration de trois doses par système		
		Scénario #4	Scénario #11	Scénario #12	Scénario #4	Scénario #11	Scénario #12	Scénario #4	Scénario #11	Scénario #12
Classique	Nombre d'items requis*	4	7	NA***	2	4	NA***	2	4	NA***
	Coût par dose**	9,89	17,44	NA***	5,09	9,38	NA***	3,49	6,68	NA***
Chemoclave®	Nombre d'items requis*	5****	11	13	3****	6	8	3****	6	8
	Coût par dose**	12.34	30.82	34.09	7.82	20.08	23.35	6.32	16.50	19.77
Chemolock® sans ballon	Nombre d'items requis*	6	12	14	3	6	8	3	6	8
	Coût par dose**	15.14	34.47	38.09	9.40	22.68	26.30	7.48	18.75	22.37
Onguard®	Nombre d'items requis*	5	11	13	2	5	7	2	5	7
	Coût par dose**	18.24	40.50	45.88	11.70	27.52	32.90	9.52	23.20	28.58
Chemolock® avec ballon	Nombre d'items requis*	6	12	14	3	6	8	3	6	8
	Coût par dose**	18.59	37.92	41.54	11.12	24.41	28.03	8.63	19.90	23.52
Equashield®	Nombre d'items requis*	6	12	14	3	6	8	3	6	8
	Coût par dose**	19.67	40.68	45.23	12.73	27.26	31.81	10.41	22.79	27.34
Texium®	Nombre d'items requis*	4	9	11	2	5	7	2	5	7
	Coût par dose**	26.75	44.79	48.86	15.30	28.20	32.27	11.49	22.67	26.74
Phaseal Optima®	Nombre d'items requis*	5	11	13	2	5	7	2	5	7
	Coût par dose**	24.35	52.50	60.13	15.88	36.01	43.64	13.06	30.51	38.13
Phaseal®	Nombre d'items requis*	6	12	14	3	6	8	3	6	8
	Coût par dose	24.91	53.06	60.69	16.41	36.54	44.17	13.58	31.03	38.66

Légende : NA : non applicable, coût par dose est en \$ CAD

* Le nombre d'items requis pour deux ou trois doses correspond aux fournitures nécessaires et non ré-utilisables à partir de la première dose (p.ex seringue)

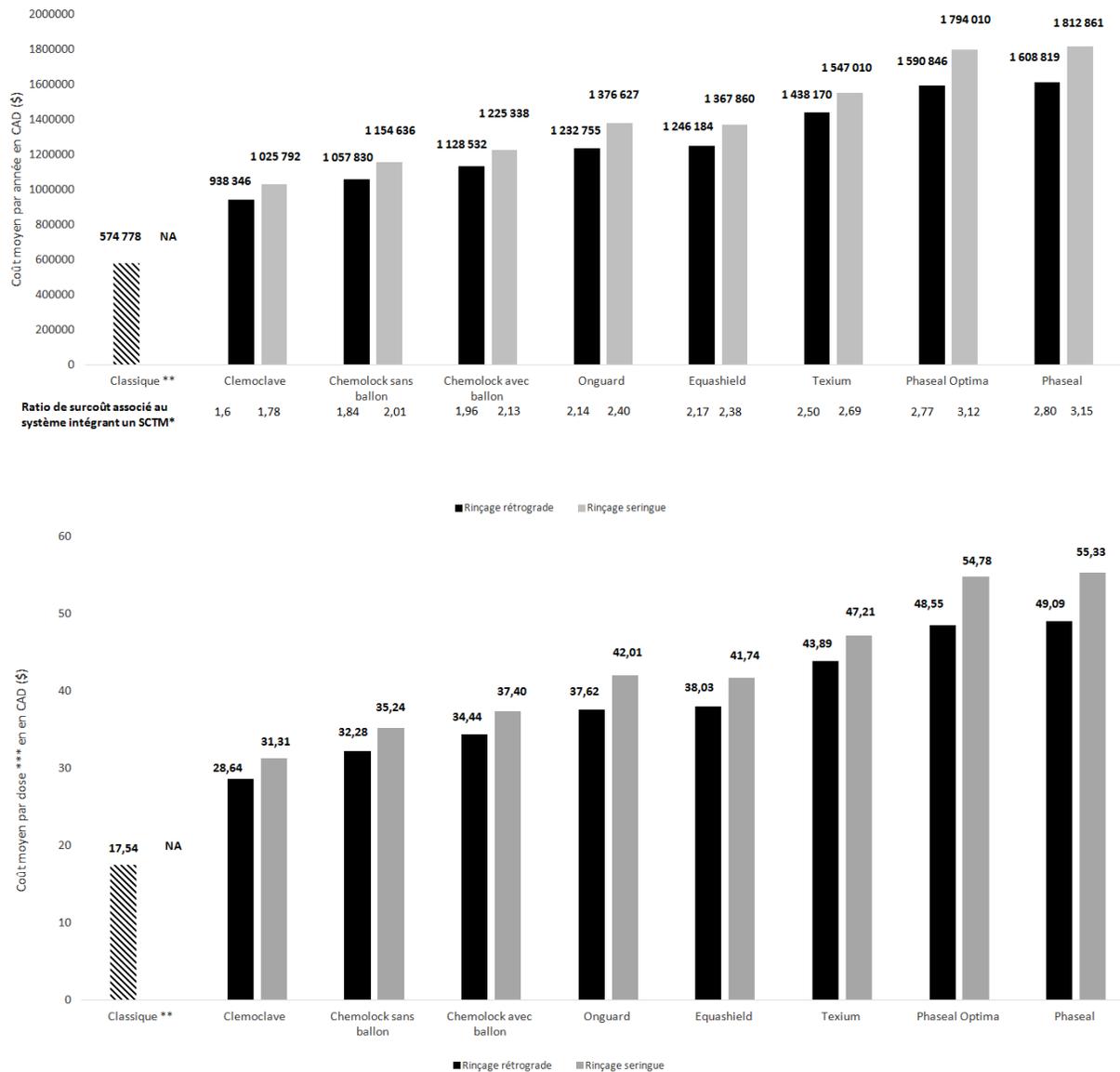
** Le coût par dose pour la deuxième dose est obtenu en additionnant les coûts d'acquisition des fournitures nécessaires (ré-utilisables qui sont comptées une seule fois, non-réutilisables qui sont comptées deux fois) divisé par deux pour ramener à un coût par dose. Le même principe est appliqué pour la troisième dose.

*** Le rinçage par la seringue avec aiguille est jugé non sécuritaire pour le système classique

**** Exemple du calcul du nombre d'item pour le SCTM Chemoclave® pour le scénario 4 (Fiole de 20mm en solution, préparée pour une administration en seringue) :

- Dose 1 utilisation de 5 items : Un adaptateur de fiole SCTM (réutilisation pour les autres doses), une seringue classique (Non réutilisation pour les autres doses), un adaptateur de seringue SCTM (non réutilisable pour les autres doses), un bouchon SCTM à mettre sur la seringue pour le transport dans le service (non réutilisable pour les autres doses), une tubulure d'administration classique connecter au patient permettant de passer la seringue (Réutilisation pour une autre dose au même patient). Pour cet exemple, il n'y a pas besoin d'un adaptateur SCTM à connecter sur l'embout de la tubulure où sera connecter la seringue car la technologie du SCTM chemoclave est luer-lock sec s'adaptant à toutes les connexions luer-lock. Ce n'est pas le cas de tous les SCTM (p.ex phaseal et phaseal optima, equashield, onguard, chemolock)
- Dose 2 utilisation de 3 items : une seringue classique, un adaptateur de seringue, un bouchon à mettre sur la seringue.
- Dose 3 utilisation de 3 items: une seringue classique, un adaptateur de seringue, un bouchon à mettre sur la seringue.

Figure 1 : Coûts moyens par année et par dose ainsi que le surcoût associé à un système intégrant un SCTM pour un établissement de santé type



Légende :

* coût moyen par dose a été calculé en divisant le coût moyen par année par le nombre moyen de dose par année

**surcoût des systèmes intégrant un SCTM par rapport au système classique a été calculé en divisant le coût annuel estimé du système intégrant un SCTM en particulier par le coût annuel estimé du système classique applicable.

Puisque que le rinçage avec la seringue est jugé non sécuritaire pour le système classique, tous les surcoûts ont été calculés en divisant par le coût annuel estimé du système classique avec rinçage rétrograde

Annexe 1. Coûts et poids des fournitures retenues pour la préparation et l'administration d'une dose intraveineuse d'antinéoplasique en établissement de santé par un système classique

Fournitures (nom générique et marque de commerce utilisé pour l'analyse, lorsqu'applicable)	Fabricant*	Poids (g)	Coût (CAD \$)
Percuteur de transfert avec valve bidirectionnelle	MedXL	4,973	3,50
Percuteur de transfert Chimio/IV avec filtre 0.2m avec adaptateur sans aiguille, usage multiple	Codan	4,493	3,06
Seringue 10mL (Luer-Lok™)	Becton Dickinson	7,662	0,10
Seringue 10mL NaCl 0,9% (PosiFlush®)	Becton Dickinson	7,662**	0,32
Filtre hydrophobe 0.2µm (millex®-FG)	Merck	3,395	4,44
Aiguille 20 gauges (PrecisionGlide™)	Becton Dickinson	0,619	0,02
Aiguille 24 gauges (PrecisionGlide™)	Becton Dickinson	0,668	0,02
Bouchon luer lock (Multi-Ad®)	Bbraun	0,880	0,19
Tubulure courte 8mL (Secondary Administration Set for Use with ADDitIV® Primary Administration Set)	Bbraun	19,665	0,99
Tubulure 3 sites (infusomat® space IV Set)	Bbraun	53,137	6,54

Légende :

*Selon les ententes en vigueur chez SigmaSanté en date 1^{er} septembre 2018 ; ** Poids de la seringue vide

Annexe 2. Coûts des fournitures retenues pour la préparation et l'administration d'une dose intraveineuse d'antinéoplasique en établissement de santé par un système intégrant un SCTM

Fournitures	Chemoclave® ICU Medical		Chemolock® ICU Medical		Onguard® B Braun		Equashield® Equashield		Texium® Becton Dickenson		Phaseal optima® Becton Dickenson		Phaseal® Becton Dickenson	
	Coût (CAD \$)	Poids (g)	Coût (CAD \$)	Poids (g)	Coût (CAD \$)	Poids (g)	Coût (CAD \$)	Poids (g)	Coût (CAD \$)	Poids (g)	Coût (CAD \$)	Poids (g)	Coût (CAD \$)	Poids (g)
Adaptateur de fiole (13mm)	2,50\$	3,78	3,50\$	4,31	5,26\$	8,63	5,17\$	6,91	22,66\$	4,30	8,26\$	12,45	8,26\$	9,37
Adaptateur de fiole (20mm)	2,50\$	7,46	SB : 2,70\$ AB : 6,15\$	SB : 8,21 AB : 12,73	5,26\$	8,63	5,17\$	11,06	16,36\$	17,96	8,20\$	12,45	8,26\$	8,97
Adaptateur de seringue	2,95\$	2,61	3,30\$	4,28	5,06\$	7,28	4,23\$	4,34	3,75\$	2,62	7,31\$	6,19	7,31\$	6,47
Bouchon	0,25\$	0,43	0,25\$	0,33	NA**	NA**	1,45\$	3,46	NA**	NA**	NA**	NA**	0,50\$	0,60
Adaptateur sur sac (spike)	2,10\$	9,85	2,95\$	10,21	3,33\$	9,78	2,84\$	10,30	3,01\$	6,87	3,80\$	8,66	3,80\$	7,07
Adaptateur luer lock	NA *	NA *	2,25\$	3,16	1,28\$	2,03	2,18\$	3,05	NA *	NA *	2,20\$	1,39	2,20\$	1,83

Légende : AB (avec ballon), NA (non applicable), SB (sans ballon),

*technique luer lock

**Fourni avec adaptateur de seringue

Annexe 3. Coût par dose d'antinéoplasique préparée et administrée dans un établissement de santé – scénarios où la dose est prélevée à partir d'une seringue et administrée à partir d'une seringue

Systèmes	Profil des coûts	Coûts par scénario (\$ CAD)			
		Scénario #1	Scénario #2	Scénario #3	Scénario #4
Classique	Nombre total d'items	7	5	6	4
	Coût par dose	14,82	13,39	11,32	9,89
	Coût par dose lié à préparation	8,28	6,85	4,78	3,35
	Coût par dose lié à administration	6,54	6,54	6,54	6,54
Chemoclave®	Nombre total d'items	6	6	5	5
	Coût par dose	15,84	15,84	12,34	12,34
	Coût par dose lié à préparation	9,30	9,3	5,80	5,80
	Coût par dose lié à administration	6,54	6,54	6,54	6,54
Chemolock® sans ballon	Nombre total d'items	7	7	6	6
	Coût par dose	19,44	18,64	15,94	15,14
	Coût par dose lié à préparation	10,65	9,85	7,15	6,35
	Coût par dose lié à administration	8,79	8,79	8,79	8,79
Onguard®	Nombre total d'items	6	6	5	5

	Coût par dose	21,74	21,74	18,24	18,24
	Coût par dose lié à préparation	13,92	13,92	10,42	10,42
	Coût par dose lié à administration	7,82	7,82	7,82	7,82
Chemolock® avec ballon	Nombre total d'items	NA pour fioles de 13mm	7	NA pour fioles de 13mm	6
	Coût par dose		22,09		18,59
	Coût par dose lié à préparation		13,30		9,80
	Coût par dose lié à administration		8,79		8,79
Equashield®	Nombre total d'items	7	7	6	6
	Coût par dose	23,17	23,17	19,67	19,67
	Coût par dose lié à préparation	14,45	14,45	10,95	10,95
	Coût par dose lié à administration	8,72	8,72	8,72	8,72
Phaseal Optima ®	Nombre total d'items	6	6	5	5
	Coût par dose	27,91	27,85	24,41	24,35
	Coût par dose lié à préparation	19,17	19,11	15,67	15,61
	Coût par dose lié à administration	8,74	8,74	8,74	8,74
Phaseal ®	Nombre total d'items	7	7	6	6

	Coût par dose	28,41	28,41	24,91	24,91
	Coût par dose lié à préparation	19,67	19,67	16,17	16,17
	Coût par dose lié à administration	8,74	8,74	8,74	8,74
Texium®	Nombre total d'items	5	5	4	4
	Coût par dose	36,55	30,25	33,05	26,75
	Coût par dose lié à préparation	30,01	23,71	26,51	20,21
	Coût par dose lié à administration	6,54	6,54	6,54	6,54

Légende. NA (Non applicable)

Annexe 4. Coût par dose d'antineoplasique préparée et administrée dans un établissement de santé – scénarios où la dose est prélevée à l'aide d'une seringue et administrée à partir d'un sac

Systèmes	Profil des coûts	Coûts par scénario (\$ CAD)							
		Scénario #5	Scénario #6	Scénario #7	Scénario #8	Scénario #9	Scénario #10	Scénario #11	Scénario #12
Classique	Nombre total d'items	9	NA	8	NA	9	NA	7	NA
	Coût par dose	22,37	NA	20,95	NA	18,87	NA	17,44	NA
	Coût par dose lié à préparation	9,29	NA	7,86	NA	5,79	NA	4,36	NA
	Coût par dose lié à administration	13,08	NA	13,08	NA	13,08	NA	13,08	NA
Chemoclave®	Nombre total d'items	12	14	12	14	11	13	11	13
	Coût par dose	34,32	37,59	34,32	37,59	30,82	34,09	30,82	34,09
	Coût par dose lié à préparation	15,34	15,34	15,34	15,34	11,84	11,84	11,84	11,84
	Coût par dose lié à administration	18,98	22,25	18,98	22,25	18,98	22,25	18,98	22,25

Chemolock® sans ballon	Nombre total d'items	13	15	13	15	12	14	12	14
	Coût par dose	38,77	42,39	37,97	41,59	35,27	38,89	34,47	38,09
	Coût par dose lié à préparation	17,89	17,89	17,09	17,09	14,39	14,39	13,59	13,59
	Coût par dose lié à administration	20,88	24,50	20,88	24,50	20,88	24,50	20,88	24,50
Onguard®	Nombre total d'items	13	15	13	15	11	13	11	13
	Coût par dose	44,00	49,38	44,00	49,38	40,50	45,88	40,50	45,88
	Coût par dose lié à préparation	23,30	23,30	23,30	23,30	19,80	19,80	19,80	19,80
	Coût par dose lié à administration	20,70	26,08	20,70	26,08	20,70	26,08	20,70	26,08
Chemolock® avec ballon	Nombre total d'items	NA pour les fioles de 13mm		13	15	NA pour les fioles de 13mm		12	14
	Coût par dose			41,42	45,04			37,92	41,54
	Coût par dose lié à préparation			20,54	20,54			17,04	17,04

	Coût par dose lié à administration			20,88	24,50			20,88	24,50
Equashield®	Nombre total d'items	13	15	13	15	11	13	12	14
	Coût par dose	44,18	48,73	44,18	48,73	40,68	45,88	40,68	45,23
	Coût par dose lié à préparation	22,51	22,51	22,25	22,51	19,80	19,80	19,01	19,01
	Coût par dose lié à administration	21,67	26,22	21,67	26,22	20,70	26,08	21,67	26,22
Texium®	Nombre total d'items	10	12	9	11	9	11	9	11
	Coût par dose	54,59	58,66	48,29	52,36	51,09	55,16	44,79	48,86
	Coût par dose lié à préparation	37,76	37,76	31,46	31,46	34,26	48,86	22,96	27,96
	Coût par dose lié à administration	16,83	20,90	16,83	20,90	16,83	20,90	16,83	20,90
Phaseal Optima®	Nombre total d'items	12	14	12	14	11	13	11	13
	Coût par dose	56,06	63,69	56,06	63,63	52,56	60,19	52,50	60,13

	Coût par dose lié à préparation	31,27	31,27	31,21	31,21	27,77	27,77	27,71	27,71
	Coût par dose lié à administration	24,79	32,42	24,79	32,42	24,79	32,42	24,79	32,42
Phaseal®	Nombre total d'items	13	15	13	15	12	14	12	14
	Coût par dose	56,56	64,19	56,56	64,19	53,06	60,69	53,06	60,69
	Coût par dose lié à préparation	31,77	31,77	31,77	31,77	28,27	28,27	28,27	28,27
	Coût par dose lié à administration	24,79	32,42	24,79	32,42	24,79	32,42	24,79	32,42

Légende : NA (non applicable)

4. Discussion

4.1. Les données économiques dans la littérature

La revue de la littérature réalisée sur les données économiques relatives aux SCTM réalisée montre qu'il existe peu d'éléments solides. Seulement 12 études présentant des résultats sur les coûts associés à l'utilisation de SCTM ont été trouvées. Ce manque de données pose des difficultés compte tenu du coût élevé de ces dispositifs.

Une seule étude a pris en compte les coûts d'acquisition réels. Les coûts d'acquisition réels variaient entre 15,73 et 24,09 dollars par dose. Cependant, les coûts n'étaient pas détaillés. Les coûts retrouvés dans les études sont hétérogènes et difficilement comparables (i.e. devises différentes, barème de coût utilisé variable incluant le coût annuel, le coût par dose, le coût pour la préparation seulement, etc.). Dans quatre des huit études évaluant les coûts, le coût par dose n'étaient pas détaillés. Le nombre de préparations variant d'un hôpital à l'autre, le coût par dose est donc probablement le résultat le plus pertinent.

Les conclusions des études incluses varient de façon importante : certaines études présentaient des coûts élevés, d'autres des économies importantes. Les économies reposent principalement sur l'extension de la DLU. En plus de la comparaison de plusieurs SCTM, les auteurs doivent s'assurer d'inclure les coûts du système classique pour la préparation et l'administration de médicaments dangereux, et de déterminer la quantité de dispositifs nécessaires par dose. La majorité des études incluses avaient des conflits d'intérêt avec les fabricants.

Manque d'éléments nécessaires à la construction d'une étude économique

Aucune étude n'a présenté une évaluation économique approfondie qui répondait à la plupart ou à tous les critères de CHEERS (58). La majorité des critères de CHEERS n'ont pas été rapportés. Les futures études devraient détailler tous les coûts (et les économies de coûts) pour permettre la généralisation et la reproductibilité. Des analyses de sensibilité doivent également être effectuées. Les auteurs d'études futures sont invités à consulter la liste de contrôle de CHEERS afin d'améliorer la qualité des résultats présentés. Aucune des études incluses ne comportait d'évaluation économique formelle.

À la lumière de ces constats, il nous est apparu essentiel de mener une analyse de minimisation de coût. Bien que notre équipe ait envisagé au départ une analyse coût-efficacité, qui représente un plus grand intérêt quand on cherche à valoriser les avantages et les inconvénients associés à une

technologie, nous avons réalisé une analyse de minimisation de coût, ne disposant d'aucune mesure objective comparative de l'efficacité de chaque SCTM.

4.2. Les dates limites d'utilisation

Selon USP et National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA), les flacons à dose unique utilisés pour les préparations stériles et perforés dans les conditions de l'Organisation internationale de normalisation (ISO 5) doivent être jetés au bout de 6 heures afin de limiter le risque de contamination microbienne (35,47). Cette limite a été établie en tenant compte de la croissance exponentielle des bactéries après 6 heures d'incubation (36). Les recommandations sur les DLU de ces flacons sont précises du fait de l'utilisation majoritaire de hottes à flux laminaire.

En France, il n'existe pas de recommandations claires sur les DLU des flacons perforés. Les isolateurs sont plus présents dans la pratique française que dans la pratique Nord-américaine et cela a un impact sur les DLU des flacons. En France, les flacons perforés sont gardés plus longtemps qu'aux Etats-Unis ou au Canada. Cependant ces conservations de flacons sont dépendantes de l'analyse de risque faite par chaque centre et de leurs pratiques.

La revue de la littérature effectuée durant ce travail concernant la stabilité microbiologique des fioles de médicaments dangereux avec utilisation des SCTM montre que les données existantes dans la littérature sont insuffisantes et ne permettent pas de montrer de supériorité de ces dispositifs sur les systèmes classiques de préparation pour envisager une prolongation de la DLU.

Manque d'études et de standardisation

Douze études présentant des données sur la contamination microbienne des flacons utilisés pour la préparation avec les SCTM ont été trouvées. Sept ont montré une contamination microbienne des flacons, mais cette contamination était principalement attribuée à des erreurs de manipulation. La plupart des études ont été réalisées dans un laboratoire avec un bouillon de culture, mais certaines ont utilisé des flacons de médicaments restants ou ont reproduit les conditions de travail réelles. Trois des études incluses ont conclu que l'extension du DLU permettrait de réaliser des économies (49,51,63).

De plus, les tests de stérilité doivent être spécifiques au centre pour prendre en compte les différences entre les procédures de traitement. En outre, le potentiel de croissance microbienne varie en fonction du médicament dangereux, de sorte que des tests pour chaque médicament seraient justifiés. Différents milieux de culture doivent être testés pour tenir compte des différents micro-organismes. Roy et al ont testé 25 médicaments antinéoplasiques et ont montré qu'ils ne se comportaient pas de la même manière (64). La généralisation des résultats est donc limitée.

Manque de comparateur et taille échantillonale insuffisante

Seules trois études ont comparé les SCTM aux méthodes conventionnelles et aucune n'a montré de différence significative entre les deux groupes (65–67). Dans les trois études, entre 6 et 10 flacons ont été perforés dans chaque groupe. Cette petite taille d'échantillon n'est pas suffisante pour montrer une différence statistiquement significative. Une étude revue de la littérature a montré que seulement 0,5% des préparations stériles réalisées en pharmacie avaient une contamination microbiologique (sans notion d'utilisation de SCTM) (68). Si 0,5% est utilisé comme niveau de base de la contamination microbienne des doses préparées en pharmacie, il est nécessaire, pour prouver la supériorité des SCTM sur la réduction de la contamination à 0,1%, de faire une étude comportant 2311 flacons dans chaque groupe (alpha 0,05, puissance 0,8).

Manque d'éléments nécessaire à la construction d'une étude

La majorité des critères de STROBE n'a pas été rapporté dans les études. Les éléments clés pour l'interprétation des données manquaient, tels que la conception de l'étude, le cadre, la date de l'étude et le risque de biais. La quantité de flacons à chaque étape de l'étude était souvent difficile à saisir. Les discussions manquaient d'une section de limitation, d'une interprétation prudente des résultats et d'un énoncé adéquat sur la possibilité de généraliser les résultats. De plus la plupart des études ont déclaré des conflits d'intérêt avec les fabricants de SCTM.

4.3. L'analyse économique

Une étude de minimisation de coût a été réalisée car aucun protocole permettant de se positionner sur l'efficacité d'un SCTM par rapport à un autre n'existe. Les économies de médicaments grâce à la prolongation des DLU n'ont pas été prises en compte dans l'analyse de minimisation de coût car la revue de la littérature réalisée sur le sujet n'a pas permis de mettre en avant la supériorité des SCTM à préserver la stabilité des médicaments dangereux plus longtemps que les systèmes classiques. De plus, aucune instance, à la connaissance des auteurs, ne se positionne sur cette prolongation des DLU de médicaments dangereux grâce à l'utilisation des SCTM.

L'analyse de minimisation de coût réalisée montre que coût annuel estimé de préparation et d'administration des doses d'antinéoplasiques dans un établissement de santé type pour le système intégrant des SCTM variait de 938 346 à 1 812 861 CAD\$ représentant un coût moyen variant de 28,64 à 55,32 \$/dose selon le SCTM. Le surcoût moyen annuel des systèmes intégrant un SCTM par rapport au système classique variait de 1,63 fois à 3,15 fois soit respectivement une dépense additionnelle minimale de 363 568 \$ par année et maximale de 1 238 083 \$ par année. En outre, en tenant compte de la possibilité de préparer ou d'administrer deux ou trois doses d'antinéoplasiques avec les mêmes

fournitures, la variation des coûts peut être importante. La ré-utilisation des fournitures, lorsqu'applicable, permet de diminuer les coûts.

Si on compare les résultats obtenus dans l'étude et ceux de la revue de la littérature, on retrouve des coûts supérieurs dans notre étude de minimisation de coût. Mullot et coll. rapportaient des coûts annuels estimés pour la préparation de doses d'antinéoplasiques de 160 000€ pour le système Phaseal® pour environ 24 400 préparations (69). Edward et coll. rapportaient des coûts annuels de 106 557 US\$ pour la pharmacie ayant recours au SCTM de type Phaseal®(51). Ces estimations de coûts sont inférieures à nos calculs mais ils ne prennent pas en compte les coûts liés à l'administration des doses. Une autre étude ayant évalué les coûts d'acquisition pour la préparation en utilisant un système intégrant le Phaseal® rapporte des coûts de 40,92US\$/doses (70). Ce coût par dose se rapproche davantage du coût moyen par dose d'un système intégrant Phaseal® (55,32\$/dose) dans notre analyse. Par ailleurs, un hôpital nord-américain a estimé le coût annuel d'implantation d'un SCTM à 1,5 millions US\$, ce qui se rapproche davantage des intervalles calculés dans notre étude (52).

Peu d'études sur le coût des fournitures utilisées pour la préparation et/ou l'administration d'une dose de médicaments dangereux sont réalisées. Une certaine méconnaissance du coût de ces fournitures (même pour les fournitures classiques) par dose préparée et administrée existe. En général le coût des fournitures, achetées en bloc et non par processus de soins, est connu pour une année.

Cependant la problématique de la sécurisation du circuit des médicaments dangereux par voie IV est souvent évoquée (p.ex. enlever les aiguilles lors de la préparation et de l'administration). Une thèse a été réalisée au CHU de Rouen sur les dispositifs sécurisés (non clos) en cancérologie et les surcoûts associés à ces dispositifs. Cependant, les évaluations avantages-coût des dispositifs permettant de sécuriser le circuit restent difficiles à effectuer.(71)

4.4. Les forces et les limites du projet

Concernant la revue de la littérature sur les données économiques relatives aux SCTM, deux auteurs ont indépendamment évalué les études en fonction de la CHEERS liste de contrôle. Un consensus a été trouvé par discussion lorsque les deux auteurs étaient en désaccord. Compte tenu du manque général de données économiques dans la littérature, nous avons inclu toutes les études présentant les coûts, même si aucune des études incluses ne présentait d'évaluation économique formelle. Dans l'analyse de CHEERS, nous avons attribué au critère le caractère « présent » si l'étude remplissait au moins un des aspects (pas nécessairement tous les aspects) de la check-list CHEERS (niveau minimal). Malgré tout, les scores CHEERS des études étaient bas et l'analyse était conservatrice.

Concernant les données de contamination microbiologique des fioles, il s'agit de la première revue de littérature sur la contamination microbienne des flacons utilisés pour la préparation avec les CSTD. Les critères STROBE ont été évalués par deux auteurs indépendamment. Un consensus a été trouvé par discussion lorsque les deux auteurs étaient en désaccord. Considérant la littérature émergente sur ce sujet, nous avons intégré à la revue trois résumés publiés dans deux congrès canadiens pour avoir une meilleure analyse de la littérature. Un examen ultérieur pourrait éventuellement ne prendre en compte que les études publiées dans une revue indexée. Peu d'études ont comparé l'utilisation des SCTM aux méthodes conventionnelles, limitant la possibilité de conclure à l'avantage supplémentaire. Les méthodes utilisées dans chaque étude étant variables, cela limitait l'interprétation des données. Seulement 4 SCTM différents étaient représentés dans les études (Phaseal®, Equashield®, Texium® et Chemoclave-spiros®).

Concernant l'analyse économique, il s'agit de la première analyse de minimisation des coûts de préparation et d'administration d'antinéoplasiques et de comparaison des systèmes intégrant les SCTM au Canada. Tous les SCTM présents sur le marché canadien au 1^{er} septembre 2018 ont été intégrés à l'étude. Le choix du modèle de minimisation de coût a été choisi. Cependant, les études de pharmaco-économie devraient inclure les notions d'efficacité (CHEERS). Il n'existe pas de protocole permettant de se positionner sur l'efficacité d'un SCTM par rapport à un autre. Le protocole NIOSH 2015 n'a jamais été publié. De plus, bien que l'USP recommande l'utilisation des SCTM pour l'administration des médicaments dangereux, cette organisation souligne également qu'il n'y a aucune garantie que tous les SCTM fonctionneront correctement. Certaines études montrent que des systèmes clos marchent et d'autres pas mais ils sont tous étiquetés systèmes clos (72).

Dans la revue Cochrane portant sur l'efficacité des systèmes intégrant un SCTM, les auteurs ont calculé une réduction limitée des traces à la pharmacie, de cyclophosphamide (50 picogrammes/cm²) et d'épirubicine (110 picogrammes/cm²) mais pas pour les autres antinéoplasiques étudiés, et ce, en dépit de l'utilisation de systèmes intégrant un SCTM. La revue systématique ne permet pas non plus de confirmer la provenance des traces (i.e. contenant de médicament, tubulure, excréta)(43). Un protocole de performance pour les SCTM est nécessaire, ainsi que des études bien menées conçues pour évaluer si leur utilisation peut entraîner des avantages mesurables pour la santé des travailleurs. Compte tenu des différents concepts de SCTM, des données publiées et de l'absence d'un protocole valide permettant de comparer l'efficacité de chaque SCTM, nous avons choisi de considérer les systèmes équivalents.

Cette analyse de minimisation de coûts ne cible que les fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose IV d'antinéoplasique. Dans l'étude, une fiole correspond à une dose pour un patient, ce qui représente une analyse conservatrice. L'analyse ne tient pas compte des coûts liés

aux infrastructures, à l'achat de médicaments, à l'utilisation d'autres fournitures, aux ressources humaines et de gestion.

Les SCTM sont des dispositifs volumineux. Le coût d'incinération de ces dispositifs a donc été pris en compte. Il est minime face au coût d'acquisition. Cependant, il aurait été intéressant de prendre en compte la volumétrie de ces dispositifs encombrants sur les paillasses de préparation et d'administration.

D'autres scénarios pourraient être envisagés compte tenu des pratiques locales. L'analyse ne tient pas compte des avantages et des inconvénients associés à chaque système. D'autres travaux pourraient permettre de comparer les coûts associés aux manipulations des divers STCM (i.e. temps-mouvement).

4.5. Les autres procédures à mettre en œuvre et autres questions

Les professionnels de santé et particulièrement ceux qui exercent au chevet des patients sont exposés à des traces de médicaments dangereux lors de l'administration d'une dose d'antinéoplasique. Différentes mesures contribuent à limiter les risques liés à l'exposition professionnelle des travailleurs aux antinéoplasiques, par exemple, lors du nettoyage des contenants de médicaments dangereux dès leur réception à la pharmacie. Effectivement, des études montrent que les fioles sont contaminées à l'extérieure dès la réception à la pharmacie (4,5).

L'exposition aux excréta des patients est une source de contamination non négligeable qui ne peut pas être réduite par les systèmes intégrant un SCTM. Le changement de gants pour éviter la contamination dans les services est également une mesure importante à mettre en place.

Des protocoles de nettoyage à la pharmacie et dans les services de soins doivent être étudiés afin de diminuer au mieux les traces de médicaments dangereux. Pour réduire l'exposition professionnelle à des médicaments dangereux, les établissements de santé doivent mettre en œuvre des procédures de nettoyage et de décontamination. Cependant, certaines études ont montré que des traces de médicaments dangereux peuvent rester après le nettoyage (73,74).

Effectivement, les produits de nettoyage, le matériel nécessaire et les fréquences de nettoyage ne sont pas clairement définis par les recommandations internationales (36,47). Dans ce cadre-là, un projet d'hygiène a été mené au sein de l'URPP en même temps que celui sur l'évaluation économique des SCTM, afin de répondre à ces questions (75) (Annexes 4 et 5 : posters présentés en congrès).

Le port d'équipement de protection individuelle est également une mesure primordiale à mettre en place et à expliquer aux professionnels de soins.

La mise en place de programmes de surveillance environnementale de la contamination de surface est importante également pour faire régulièrement un point sur les pratiques de préparation et d'administration de ces médicaments dangereux et dans une démarche d'amélioration de la qualité. Aux Etats-Unis les prélèvements de surfaces sont à effectuer au moins tous les 6 mois (34), au Canada, l'ASSTSAS recommande ce type de surveillance annuellement ou lors de changements important (30). Au Québec, une étude environnementale multicentrique est réalisée depuis plusieurs années avec l'Institut National de Santé Publique du Québec et l'hôpital Sainte-Justine de Montréal (9,46,76). En France les nouvelles recommandations de la SFPO de juillet 2019, intègrent la notion de prélèvement de surfaces à effectuer de préférence annuellement (38). Le Centre Léon Bérard à Lyon propose d'analyser les échantillons de surfaces au niveau national. Localement, au CHU de Rouen, des prélèvements de surfaces ont pu être effectués (71).

Ainsi, compte tenu des coûts élevés associés à l'utilisation des STCM, la décision de les utiliser doit se faire en s'assurant d'avoir mis en place toutes les autres mesures de protection des travailleurs et de réduction du risque.

L'utilisation des SCTM peut être intéressante lors de certaines procédures à risques (injection intra-vésicale sans rinçage). Il peut également être intéressant de réfléchir à leur mise en place au niveau de l'administration où les infirmières sont moins protégées que le personnel préparant les médicaments.

Les questions à soulever :

On ne connaît pas l'impact sur la santé des traces de médicaments dangereux retrouvées dans l'établissement de santé. Le Garlantezec et coll. soulignent la problématique des faibles doses retrouvées dans l'environnement et de l'impossibilité de fixer un seuil en dessous duquel il est certain de ne pas avoir d'effets indésirables (15).

Par ailleurs, le nombre de médicaments dangereux est en augmentation et pas seulement dans les services d'oncologie. Effectivement, la problématique de la protection du personnel se pose également pour les groupes 2 et 3 du NIOSH. Ainsi la problématique de la contamination environnementale et de l'exposition des professionnels de santé peut se poser dans des spécialités comme par exemple la rhumatologie. L'augmentation du nombre de médicaments dangereux va également avec de plus en plus de chimiothérapie orale, pour lesquelles la protection du personnel et des familles de patients doit également se poser.

La problématique des excréta des patients demeure une problématique non prévenue par les SCTM. Il est ainsi important de mettre en place d'autres procédures que les SCTM pour prévenir la

contamination environnementale aux médicaments dangereux, comme une procédure de nettoyage appropriée aux locaux et aux activités des services de soins et de la pharmacie d'oncologie.

5. Conclusion

Les SCTM font partis des nombreuses mesures à mettre en œuvre pour réduire la contamination de surface et l'exposition professionnelle. L'implantation des SCTM au sein d'un établissement de santé implique un coût non négligeable. Les coûts des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antineoplasique varient de 9,89\$/dose à 22,37\$/dose pour le système classique et de 12,34\$/dose à 64,19\$/dose pour les systèmes intégrant un SCTM. Le surcoût moyen annuel des systèmes intégrant un SCTM par rapport au système classique varie de 1,63 fois à 3,15 fois et il représente une dépense annuelle additionnelle de 363 566\$ à 1 238 072\$ par année pour un établissement de santé adulte type. Compte tenu des coûts importants associés à la préparation et l'administration des antineoplasiques, les décideurs devraient mener des analyses complètes des coûts afin d'assurer une prise de décision éclairée.

Chaque hôpital qui souhaiterait implanter ces dispositifs devrait réaliser une étude de marché et une étude économique. Les zones les plus à risque de contamination environnementale et d'exposition professionnelle doivent être ciblées dans cette analyse. Un centre cherchant à mettre en œuvre des SCTM devrait examiner de manière critique la littérature pour étayer son choix. Il devrait d'abord inclure une évaluation de ses pratiques de travail actuelles afin d'identifier d'autres pratiques de manipulation sûres pouvant être appliquées.

Référence :

1. Organisation mondiale de la santé. Cancer- Principaux faits [Internet]. 2018 [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Centre international de recherche sur le cancer - Organisation mondiale de la santé. Dernières statistiques mondiales sur le cancer En augmentation à 14,1 millions de nouveaux cas en 2012 : L'augmentation marquée du cancer du sein demande des réponses [Internet]. 2013 [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/pr223_F.pdf
3. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Alert - Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care. [cité 1 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
4. Hilliquin D, Tanguay C, Bussières JF. External contamination of commercial containers by antineoplastic agents: a literature review. Eur J Hosp Pharm. First online.
5. Nygren O, Gustavsson B, Ström L. Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. Ann Occup Hyg. 2002;46:555–557.
6. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016 [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf>
7. National Institute for Occupational Safety and Health. Hazardous drug exposures in healthcare - Closed System Drug-Transfer Device (CSTD) Research [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/cstd.html>
8. Kiffmeyer T, Kube christine, Opiolka S, Schmidt KG, Schöppe G, Sessink PJM. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. Pharm J. 2002;268:331-7.
9. Roland C, Caron N, Bussières JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 66 Canadian hospitals: A 2016 follow-up study. J Occup Environ Hyg. août 2017;14(8):661-9.
10. Kiffmeyer T, Tuerk J, Stuertzer H, Hadstein C, Heinemann A. Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies - the MEWIP project. Ann Occup Hyg. 2013;57(4):444-55.
11. Schierl R, Böhlandt A, Nowak D. Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in German pharmacies. Ann Occup Hyg. oct 2009;53(7):703-11.

12. Hedmer M, Georgiadi A, Bremberg ER, Jönsson B a. G, Eksborg S. Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. *Ann Occup Hyg.* oct 2005;49(7):629-37.
13. Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Synek S. Association of surface contamination by antineoplastic drugs with different working conditions in hospital pharmacies. *Arch Env Occup Health.* 2014;69(3):148-58.
14. Fleury-Souverain S, Mattiuzzo M, Mehl F, Nussbaumer S, Bouchoud L, L Falaschi. Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. *Eur J Hosp Pharm.* 2015;22(6):333-41.
15. Le Garlantezec P, Rizzo-Padoin N, Lamand V, Aupée O, Broto H, Alméras D. Manipulation des médicaments anti-cancéreux à l'hôpital : le point sur l'exposition et sur les mesures de prévention. *Arch Mal Prof Environ.* 2011;72(1):24-35.
16. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans [Internet]. 2019 [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>
17. Mahmoodi M, Soleyman-Jahi S, Zendejdel K, Mozdarani H, Azimi C, Farzanfar F, et al. Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, and micronuclei in lymphocytes of oncology department personnel handling anti-neoplastic drugs. *Drug Chem Toxicol.* avr 2017;40(2):235-40.
18. McDiarmid MA, Rogers B, Oliver MS. Chromosomal effects of non-alkylating drug exposure in oncology personnel. *Environ Mol Mutagen.* mai 2014;55(4):369-74.
19. McDiarmid MA, Oliver M, Roth T. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med.* 2010;52(10):1028-34.
20. Villarini M, Gianfredi V, Levorato S. Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Mutat Res Mutat Res.* 2016;770:35-45.
21. Sakhvidi M, Hajaghazadeh M, Mostaghaci M. Applicability of the comet assay in evaluation of DNA damage in healthcare providers' working with antineoplastic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Int J Occup Environ Health.* 2016;22:56-67.
22. Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. *J Occup Environ Med.* sept 2014;56(9):901-10.

23. NIOSH. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Setting - NIOSH. 2004.
24. Ratner P, Spinelli J, Beking K. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nurs.* 2010;9:15.
25. Martin S. Chemotherapy handling and effects among nurses and their offspring. *Oncol Nurs Forum.* 2005;32:425.
26. Lawson C, Rocheleau C, Whelan E. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):327.
27. Hon C, Teschke K, Shen H. Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015;88:933-41.
28. Suspiro A, Prista J. Biomarkers of occupational exposure to anticancer agents: a minireview. *Toxicol Lett.* 2011;207:42-52.
29. Québec. Chapitre S-2.1 : Loi sur la santé et la sécurité du travail [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/S-2.1>
30. ASSTSAS. Guide de prévention - Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: http://asstsas.qc.ca/sites/default/files/publications/documents/Guides_Broch_Depl/GP65_medicaments_dangereux.pdf
31. Turci R, Sottani C, Schierl R, Minioia C. Validation protocol and analytical quality in biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs. *Toxicol Lett.* 2006;162:256-62.
32. Legifrance. Circulaire relative aux modalités du suivi médical post professionnel des agents de l'Etat exposés à une substance cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction [Internet]. [cité 6 juill 2019]. Disponible sur: <http://circulaires.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&retourAccueil=1&r=39953>
33. European association of hospital pharmacists. Déclarations européennes de la pharmacie hospitalière [Internet]. 2018 [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.eahp.eu/hp-practice/hospital-pharmacy/european-statements-hospital-pharmacy>
34. US Pharmacopeial Convention (USP). General chapter <800> Hazardous drugs - handling in healthcare settings [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/healthcare-quality-safety/general-chapter-800.pdf>

35. National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA). Model standards for pharmacy compounding of hazardous sterile preparation [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: https://napra.ca/sites/default/files/2017-09/Mdl_Stnds_Pharmacy_Compounding_Hazardous_Sterile_Preparations_Nov2016_Revised_b.pdf
36. Ordre des pharmaciens du Québec. Préparation de produits stériles dangereux en pharmacie - Norme 2014.02 [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: https://www.opq.org/doc/media/1847_38_fr-ca_0_norme201402_prod_striles_dang_oct2017.pdf
37. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les Bonnes Pratiques de Préparation [Internet]. 2007 [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf
38. Société Française de Pharmacie Oncologique. Adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations_v2.11-à-publier.pdf
39. American Society of Health-System Pharmacists. Guidelines on handling hazardous drugs [Internet]. [cité 6 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/guidelines/handling-hazardous-drugs.ashx>
40. société français de pharmacie oncologique (SFPO). Recommandations S.F.P.O. Circuit hospitalier des médicaments de thérapies innovantes (MTI) [Internet]. 2015 [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations-MTI-V12-5-mai-2015vf-site.pdf>
41. Haute Autorité de Santé. Chimiothérapie en HAD-Monographie de l'HAD de l'AP-HP [Internet]. 2014 [cité 6 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/chimiotherapie_en_had_-_monographie_de_lhad_de_laphp.pdf
42. National Institute for Occupational Safety and Health. A Vapor Containment Performance Protocol for Closed System Transfer Devices Used During Pharmacy Compounding and Administration of Hazardous Drugs [Internet]. 2015 [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket288a/pdfs/aperformancetestprotocolforclosedsystemtransferdevices.pdf>
43. Gurusamy KS, Best LM, Tanguay C, Lennan E, Korva M, Bussièrès J-F. Closed-system drug-transfer devices in addition to safe handling of hazardous drugs versus safe handling alone for reducing healthcare staff exposure to infusional hazardous drugs. 2018;

44. Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health Syst Pharm.* 15 sept 2006;63(18):1736-44.
45. Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* mars 2011;17(1):39-48.
46. Poupeau C, Tanguay C, Caron NJ, Bussières J-F. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 48 Canadian hospitals. *J Oncol Pharm Pract.* janv 2018;24(1):9-17.
47. United states Pharmacopeial Convention (USP). <797> Pharmaceutical compounding- Sterile preparations [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.sefh.es/fichadjuntos/USP797GC.pdf>
48. Ozyaman A. Drug savings realised by use of a right closed system transfer device in the preparation of antineoplastic drugs. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23(suppl 1):A202.
49. Barny M, Blond ML. Economic evaluation of a closed-system drug transfer device for the preparation of IV ganciclovir within care units [Internet]. 2015 [cité 10 avr 2018]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01205347/document>
50. Rowe EC, Savage SW, Rutala WA, Weber DJ, Gergen-Teague M, Eckel SF. Economic and microbiologic evaluation of single-dose vial extension for hazardous drugs. *J Oncol Pract.* juill 2012;8(4):45-9.
51. Edwards MS, Solimando DA, Grollman FR, Pang JL, Chasick AH, Hightman CM, et al. Cost savings realized by use of the PhaSeal   closed-system transfer device for preparation of antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pr.* 2013;19(4):338-47.
52. Furlow B. How to improve the safety of chemotherapy administration. *Oncol Nurse Advis.* 2010;21-5.
53. Lowry F. Closed-System Transfer Devices Lessen Worker Contamination—at a Cost. *Pharm Pract News.* 2009;36.
54. Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* mars 2010;16(1):19-25.
55. Ministère de la santé et des services sociaux- direction générale de cancérologie. Méthode de soins infirmiers - administration d'agents antinéoplasiques par voie intraveineuse [Internet]. 2018

[cité 1 avr 2019]. Disponible sur: <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-902-11W.pdf>

56. Cost-effectiveness analysis registry [Internet]. [cité 11 juill 2018]. Disponible sur: <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/SearchingtheCEARegistry/SearchtheCEARegistry.aspx>

57. University of York - NHS EED [Internet]. [cité 11 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ResultsPage.asp>

58. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2013;16(2):231-50.

59. STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of cohort studies [Internet]. Disponible sur: https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_cohort.pdf

60. STROBE Statement—Items to be included when reporting observational studies in a conference abstract [Internet]. [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_conference_abstract_DRAFT.pdf

61. Soubieux A, Tanguay C, Lachaine J, Bussières J-F. Review of economic data on closed system transfer drug for preparation and administration of hazardous drugs. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;1-6.

62. Soubieux A, Tanguay C, Bussières J-F. Review of studies examining microbial contamination of vials used for preparations done with closed-system drug transfer devices. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;

63. Juhász  , Batka G, Sz ucs A. Responding to drug shortages and rising costs: IV chemotherapy drug use optimization achieved by closed safety devices in hospital pharmacies. *Drugs Ther Perspect.* 2016;32(4):170-6.

64. Roy J, Brault J, P J, R M, P H. Study of microbiological safety of 25 oncology drugs after multiple uses in aseptic conditions. *J Pharm Compd.* oct 2011;15(5):428-34.

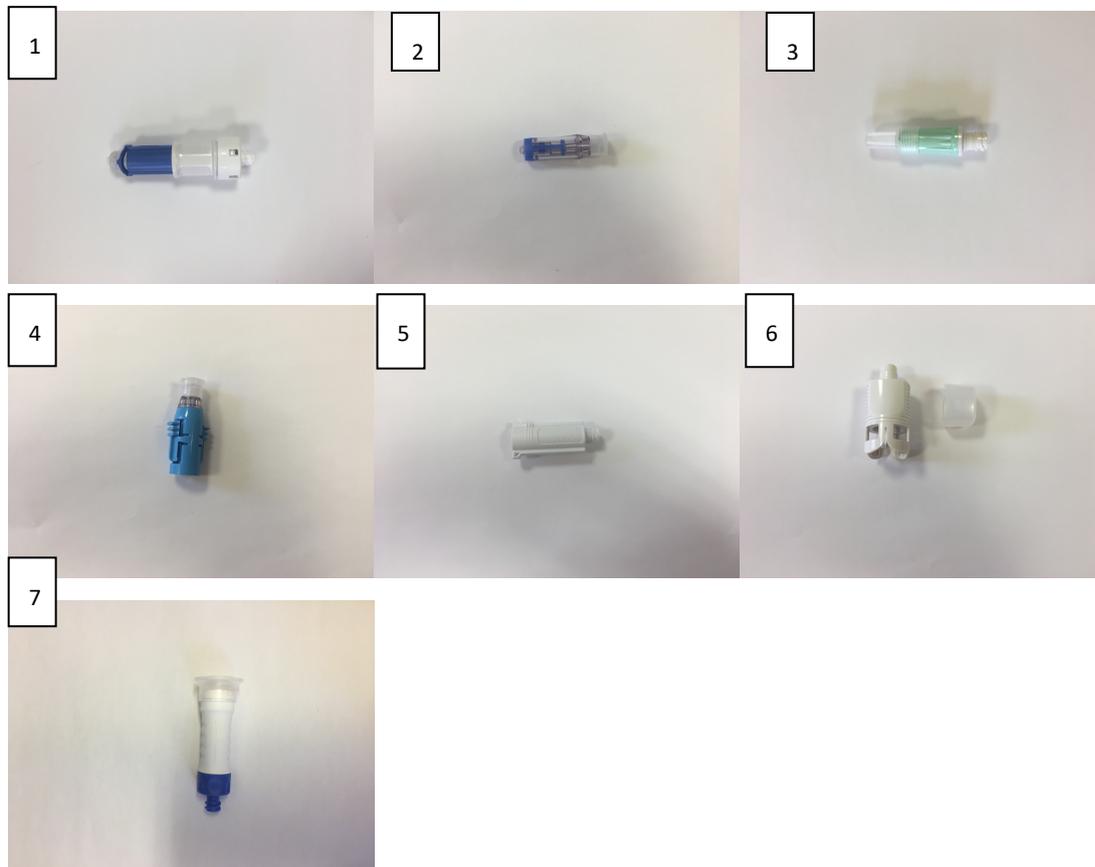
65. Whitehead MC, Vanetten CL, Jacob ME, Harrison TM. Microbial integrity of preservative-free alfaxalone in a multiple-use system for two storage conditions and three handling techniques. *Am J Vet Res.* 2018;79(7):704-10.

66. Garrigue P, Montana M, Ventre C, Savry A, Gauthier-Villano L, Pisano P, et al. Safe Cytotoxic Drug Preparation Using Closed-system Transfer Device: Technical and Practical Evaluation of a New Device (Vialshield/Texium) Comparatively to a Reference One (Phaseal). *Int J Pharm Compd*. 2016;20(2):148-54.
67. Savry A, Correard F, Bennis Y, Roubaud S, Gauthier-Villano L, Pisano P, et al. Aseptic simulation test for cytotoxic drug production in isolators. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(6):476-81.
68. Austin PD, Hand KS, Elia M. Systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of parenteral doses prepared under aseptic techniques in clinical and pharmaceutical environments: an update. *J Hosp Infect*. déc 2015;91(4):306-18.
69. Mullot H, Blondeel S, Escalup L, Negellen S, Chenailler C, Pelloquin A, et al. Intérêt et faisabilité des systèmes Tevadaptor® et Phaseal® dans une unité centralisée de préparation des anticancéreux. *Pharm Hosp*. 2008;43(175):189-99.
70. Chan HK, Lim YM. Cost Analysis of Using a Closed-System Transfer Device (CSTD) for Antineoplastic Drug preparation in a Malaysian Government-Funded Hospital. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(11):4951-7.
71. Nouar I. Dispositifs médicaux sécurisés en cancérologie: mise en place au CHU de Rouen [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01494317/document>
72. González-Haba-Peña E, Manrique-Rodríguez S, Herranz-Alonso A, Iglesias-Peinado I, Sanjurjo-Sáez M. A comparative study of contamination in three closed systems for the preparation of hazardous drugs through simulations with fluorescein. *Farm Hosp*. 2018;42(6):234-8.
73. Roland C, Adé A, Ouellette-Frève J-F, Gagné S, Caron N, Bussières JF. Pilot study evaluating the efficacy of four cleaning solutions and two types of mops in delimited areas of a floor contaminated with cyclophosphamide. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2017;2:1-8.
74. Lê LMM, Jolivot PA, Sadou Yaye H, Rieutord A, Bellanger A, Pradeau D, et al. Effectiveness of cleaning of workplace cytotoxic surface. *Int Arch Occup Environ Health*. avr 2013;86(3):333-41.
75. Soubieux A, Palamini M, Tanguay C, Bussières J-F. Evaluation of decontamination strategies for cyclophosphamide. *J Oncol Pharm Pract*. 0(0):1-10.
76. Chauchat L, Tanguay C, Caron NJ, Gagné S, Labrèche F, Bussières JF. Surface contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian centers. *J Oncol Pharm Pract*. 1 janv 2018;0(0):1-10.

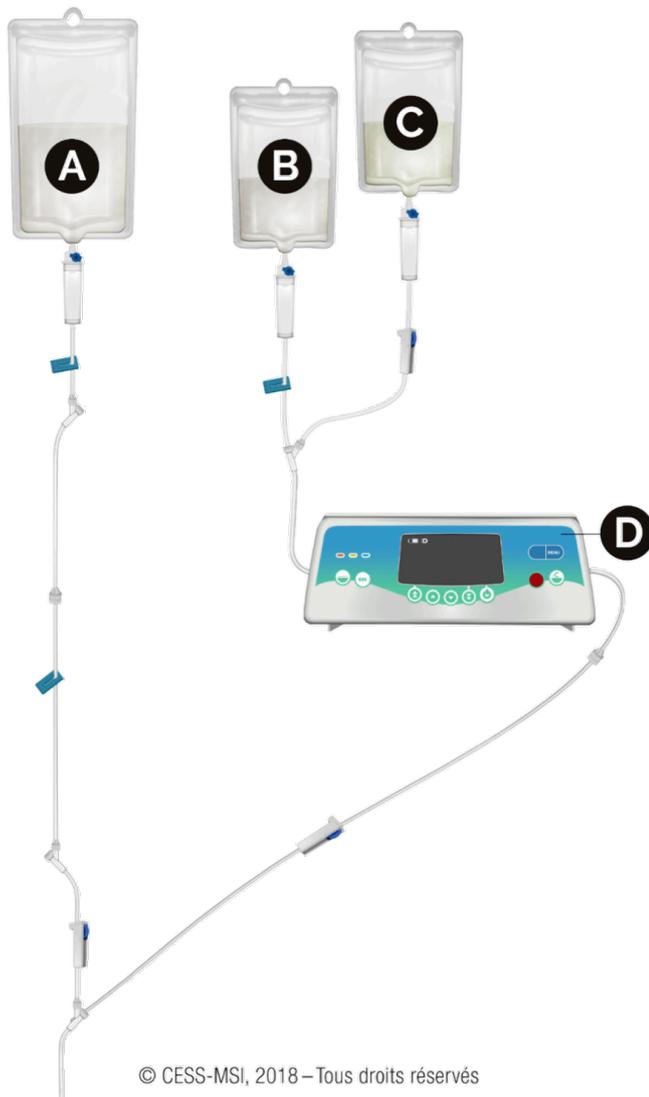
Annexes

Annexe 1 : Photographies des systèmes clos de transfert de médicaments : Injecteurs de chaque fabricant inclus dans l'étude.

(1 : Phaseal[®], 2 : chemoclave[®], 3 : Texium[®], 4 : Chemolock[®], 5 : Equashield[®], 6 : Ongard[®], 7 : Phaseal Optima[®])

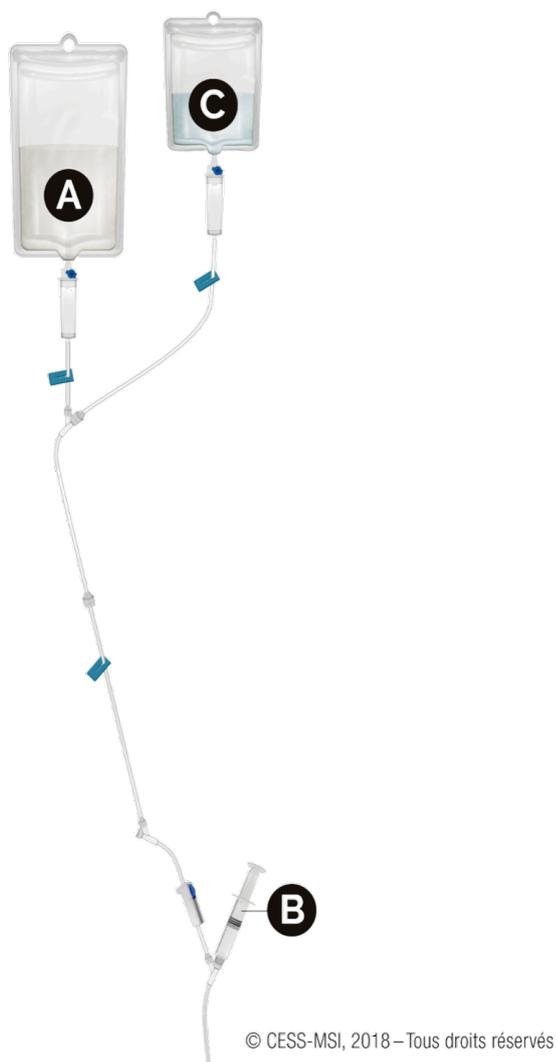


Annexe 2 : Circuit d'administration des médicaments dangereux en poche IV – Méthode de soins infirmiers – Ministère de la santé et des services sociaux.



Légende : (A) Soluté primaire, (B) Soluté secondaire, (C) Agent antinéoplasique, (D) Pompe volumétrique.

Annexe 3 : Circuit d'administration des médicaments dangereux en push - seringue IV – Méthode de soins infirmiers – Ministère de la santé et des services sociaux.



Légende : (A) Soluté primaire, (B)* Agent antinéoplasique en seringue ou (C)* Agent antinéoplasique en poche (par gravité)

*Pour l'étude économique, l'option (B) a été choisie.

Annexes 4 : Comparaison de l'efficacité de décontamination de différents produits et matériels sur une surface après contamination par du cyclophosphamide – affiche présentée au congrès HOIPHARM 2019 - Marseille

Comparaison de l'efficacité de décontamination de différents produits et matériels sur une surface après contamination par du cyclophosphamide

Soubieux A.¹, Palamini M.¹, Tanguay C.¹, Gariépy C.², Bussières J.F.^{1,3}

¹Unité de recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada ; ²Département d'ingénierie et de santé, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada ; ³Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada



Unité de Recherche
Pharmaceutique

Numéro 000782

Contexte

Les **antibiotiques** présentent des risques pour le personnel soignant (p.ex. avortements spontanés). Ils sont présents sous forme de **traces même après le nettoyage des surfaces**. Afin de réduire l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux, des procédures de nettoyage et de décontamination efficaces doivent être mises en place dans les établissements de santé.

Objectifs

Déterminer les produits et le matériel de nettoyage efficaces pour éliminer les traces après contamination volontaire par du cyclophosphamide.

Matériels et méthodes

- Hôte Classe II, type B2
- Contamination volontaire par 10µg de cyclophosphamide (CP)

Sept produits avec concentrations ou actions différentes:

- Eau
- Désinfectant chloré 0,1% (Beutax, Brunin Holding Company, Zolher®, Wood Wynt PCS® 1000, Proceq Cleaning Solution Ltd.)
- Désinfectant chloré 2% (préparation magistrale - hypochlorite de sodium)
- Nettoyant - détergent-désinfectant (Allflex®, Laulema)
- Détergent (Action 37, Innu-Science Canada Inc.)
- Désinfectant - ammonium quaternaire (Datuor®, Innu-Science Canada Inc.)

Quatre lingettes

- Microfibres tissés (Hygen®)
- Microfibres non tissés (MicroSolo®, Vileda et MicroOne®, Vileda)
- Semi-Risu (Dink®, Esby)

Deux serpillières

- Microfibres tissés (Hygen®, Rubbermaid)
- Microfibres non tissés (MicroSolo®, Vileda)

- Nettoyage avec différents produits et matériels
- Prélèvement du cyclophosphamide résiduel sur les surfaces avec une lingette
- UPLC-MS/MS (Acquity UPLC® chromatographic system couple avec Xevo TQ-S tandem mass spectrometer, Waters, Milford, MA, USA). Chromatography effectuée sur C18 Acquity UPLC HSS T3 column (2.1 x 100 mm, 1.8 µm; Waters, Milford, MA, USA).
- Analyse des résultats

Limite de détection = 0.00077µg / lingette

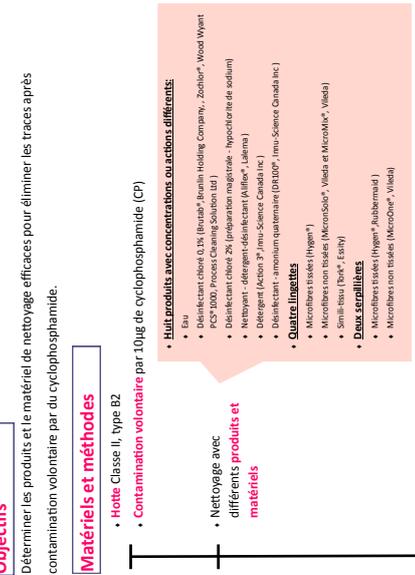
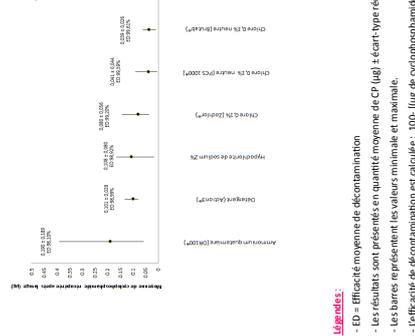
Tests effectués en triplica

→ Moyenne de la quantité restante de CP

Efficacité moyenne de décontamination

Résultats

Tous les produits étaient efficaces à plus de 96.5%. L'efficacité de décontamination des produits était comprise entre 96.58% Allflex® (Laulema) et 99.61% Bruntax® (Brunin Holding Company). Les trois solutions de chlore à 0.1% étaient les produits les plus efficaces (Figure 1). Les lingettes MicroSolo® (Vileda) et Torq® (Esby) avaient une efficacité de décontamination moyenne allant de 97,62 à 98,99% (Figure 2). La serpillière MicroOne® (Vileda) avait une efficacité de décontamination moyenne supérieure à 97,84%, et la serpillière Hygen® (Rubbermaid) à 95,31% (Figure 2).



Discussion / Conclusion

Tous les produits testés ont réduit la contamination. L'eau seule n'était pas moins efficace que d'autres produits. **Aucun produit n'a permis d'enlever 100% des traces de cyclophosphamide**. La lingette et la serpillière les plus efficaces étaient respectivement MicroSolo® (Vileda) et MicroOne® (Vileda). Ces résultats vont soutenir un protocole de nettoyage au sein de l'hôpital.

Contact : Jean-François Bussières jfb@assfssas.ca - **Confils, président** - aucun - **Financement** - Association pour la santé et la sécurité au travail -secteur affaires sociales (ASSTSSAS)

Poster présenté au congrès HOIPHARM, 16-17 mai 2019, Marseille, France.

Annexes 5 : Comparaison de l'efficacité de décontamination de différents scénarios de lavages après contamination par du cyclophosphamide -Affiche présentée au congrès HOPIPHARM 2019 - Marseille



000669

Comparaison de l'efficacité de décontamination de différents scénarios de lavages après contamination par du cyclophosphamide

Marie Palamini¹, Annaëlle Soubieux¹, Cynthia Tanguay¹, Christian Ganiépy², Jean-François Bussières^{1,3}

¹Unité de Recherche en Pratique Pharmacologique, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ²Département d'ingénierie et de santé, CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada; ³Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Pression mécanique (n=18)
Faible pression : ED = 98,26 à 98,86%
Forte pression : ED = 96,55 à 99,32%

Introduction

- Des traces d'antimétabolites sont présentes sur les surfaces, même après nettoyage.
- Une étude préliminaire a permis de déterminer les produits et les lingettes à utiliser dans notre centre.

Méthode

- Hotte Classe II, type B2
- Contamination volontaire par 10 µg de cyclophosphamide (CP)
- Nettoyage selon différents scénarios

Cinétique de lavage – 5 lavages (figure 1)
Ammonium quaternaire (DR100%)
Chlore 0,1% (Brutab®)
Effet de la pression mécanique
Faible (6/45 Newton) / forte (19/87 Newton)
Succession de produits (figure 2)
Détérgent (Action 3®)
Chlore 0,1% (Brutab®)
Ammonium quaternaire (DR100%)
Alcool isopropylique

Résultats

Figure 1 - Profil cinétique de deux solutions de nettoyage (n=30)

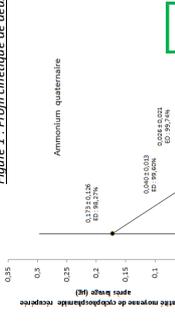


Figure 2 - Efficacité moyenne de décontamination avec différentes successions de solutions de nettoyage (n=21)

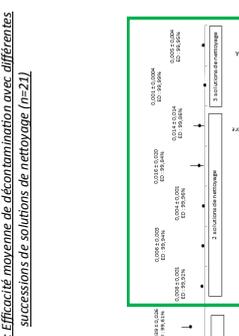


Figure 3 - Efficacité moyenne de décontamination de deux scénarios sur différentes surfaces (n=24)



Objectif

Tester différents scénarios pour éliminer les traces d'antimétabolites après contamination volontaire par du cyclophosphamide.

Discussion / Conclusion

- Les différents types de produits et l'effet de la pression étaient des variables ayant peu d'impact sur l'efficacité moyenne de décontamination.
- En effet, les produits utilisés ainsi que l'ordre dans lesquels ils sont utilisés influencent peu le degré d'efficacité de décontamination (ED ≥ 99,84%).
- Toutefois, le nombre de lavages successifs avait un impact pour augmenter l'efficacité.
- Les observations sont similaires peu importe les surfaces testées.
- Cette étude a permis d'actualiser les pratiques de nettoyage de l'hôpital.

Taux de récupération

- Hotte : 80,67 %
- Plancher : 45,81 %
- Cuir de chaise : 88,02 %
- Bois stratifié : 102,20%
- Clavier : 105,02%

Prélevement du cyclophosphamide restant sur les surfaces avec une lingette

- UPLC-MS-MS (Acquity UPLC® chromatographic system couplé avec Xevo TQ-S tandem mass spectrometer, Waters, Milford, MA, USA), Chromatographie effectuée sur C18 Acquity UPLC HSS T3 column (2.1 x 100 mm, 1.8 µm; Waters, Milford, MA, USA).
- Analyse des résultats
 - Limite de détection = 0,00077 µg / lingette
 - Tests effectués en triplica
 - Moyenne de la quantité restante de CP
 - Efficacité moyenne de décontamination

Les scénarios qui apparaissent les plus raisonnables en pratique ont été appliqués sur quatre autres surfaces (figure 3) :

- Plancher
- Cuir de chaise
- Bois stratifié
- Clavier

CONTACT : Jean-François Bussières, jfbussieres@stjuc.quebec.ca - Comité d'éthique, A-santé - Recherche - Association pour la santé et le sécurité au travail - Secteur affiliés soins (ASST) - Poste présentée à HOPIPHARM 2019, 15-17 mai 2019, Marseille, France



SOUBIEUX Annaelle – Évaluation économique de l'utilisation des systèmes clos de transfert de médicament lors de la préparation et de l'administration des médicaments dangereux par voie parentérale au sein d'un établissement de santé.

Thèse Pharmacie hospitalière, Rouen, 2019.

RESUME

Les médicaments utilisés pour traiter les cancers sont des médicaments dangereux à la manipulation. La contamination environnementale et l'exposition professionnelle à ces médicaments est une préoccupation apparue depuis déjà les années 1970. De nombreuses pratiques ont été mises en place pour réduire la contamination et protéger le personnel soignant. Depuis quelques années, de nouveaux dispositifs appelés système clos de transfert de médicament sont apparus sur le marché. Certains standards de pratique aux Etats-Unis et au Canada recommandent leur utilisation pour la préparation et/ou l'administration des médicaments dangereux par voie parentérale. Cependant aucun protocole ne permet de statuer sur l'efficacité de ces dispositifs les uns par rapport aux autres. L'efficacité de ces dispositifs reste à l'heure actuelle controversée et les coûts d'acquisition de ces dispositifs sont importants. Durant ce travail, nous avons souhaité identifier les données économiques relatives à ces dispositifs dans la littérature, identifier les données sur la contamination microbienne des fioles utilisées pour les préparations faites avec un système clos de transfert de médicament dans la littérature, le but étant de comprendre si des économies de coût sont réalisables avec la prolongation de la DLU et enfin, réaliser une analyse de minimisation de coût des fournitures utilisées pour la préparation et l'administration d'une dose d'antinéoplasiques dans un établissement de santé québécois. Cette étude a permis de montrer qu'il existe peu de données dans la littérature sur l'impact économique des systèmes clos de transfert de médicament. Certaines des études retrouvées mettent en avant les économies réalisées grâce aux prolongations des dates limites d'utilisation des médicaments dangereux coûteux grâce à ces dispositifs. Cependant, la revue de la littérature réalisée dans le cadre de ce travail montre que la supériorité des systèmes clos de transfert de médicaments ne peut être actée au vu des preuves actuelles et de la qualité des études. Enfin, l'analyse de minimisation de coût réalisée montre que coût annuel estimé de préparation et d'administration des doses d'antinéoplasiques dans un établissement de santé type pour le système intégrant ces dispositifs variait de 938 346 à 1 812 861 CAD\$ représentant un coût moyen variant de 28,64 à 55,32 \$/dose selon le système clos de transfert de médicament utilisé. Le surcoût moyen annuel de ces systèmes par rapport au système classique (aiguille ou spike) variait de 1,63 fois à 3,15 fois soit respectivement une dépense additionnelle minimale de 363 568 \$ par année et maximale de 1 238 083 \$ par année. Ainsi, il est important que chaque hôpital souhaitant implanter ces dispositifs réalise une étude économique.

MOTS CLES : Système clos de transfert de médicament, Médicaments dangereux, évaluation économique

JURY

Président : Mr Varin Rémi, Professeur universitaire, Praticien hospitalier
Membres : Mr Bussièrès Jean-François, Docteur en pharmacie Praticien hospitalier
Mme Coquard Aude, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier
Mr Caudron Eric, Maitre de conférences, Praticien hospitalier
Mme Chenailler Catherine, Docteur en pharmacie, Praticien hospitalier
Mr Gehanno Jean-François, Professeur universitaire, Praticien hospitalier