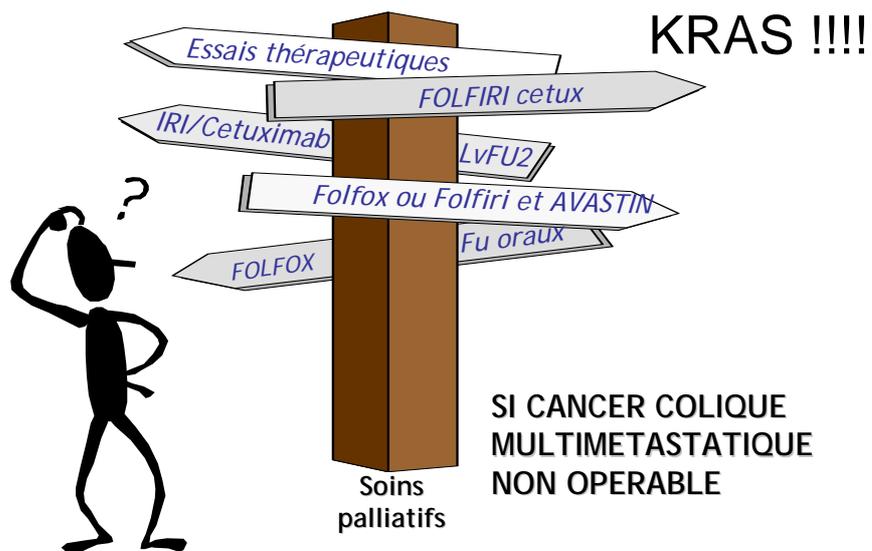


# Encadrement du prescripteur par les référentiels en oncologie comment ça marche !!!!

Dr JP METGES/ F GRUDE  
Coordination OMIT BPL

## Le choix du traitement



Référentiel de bon usage  
et Thésaurus national de cancérologie digestive :  
analyse des écarts à l'hôpital Tenon

Référentiel de bon usage  
and Thésaurus national de cancérologie digestive:  
analysis of non-conform prescriptions in Tenon Hospital

E. Debris<sup>1,2\*</sup>, A. Sibon<sup>3</sup>, A. Khalil<sup>4</sup>, A. Benmouna<sup>5</sup>, A. Becker<sup>6</sup>, T. André<sup>7</sup>  
<sup>1</sup>Francoeur, Hôpital Tenon, A. rue de la Chèvre, 75020 Paris, France  
<sup>2</sup>Biostatistique épidémiologique et de médecine légale et centre de recherche épidémiologique, Interim U959,  
45, rue des Saussaies, 75008 Paris, France

• **330 patients traités en oncologie digestive à Tenon en 2007**

• **Répartition :**

- Colorectal : 50%,
- Pancréas : 15%
- Estomac : 14%
- Canal anal : 10%
- Œsophage : 7%
- Voies biliaires et foie : 8% (7% et 1%)

• **Buts :**

L'objectif principal de cette étude était de déterminer, en pratique clinique, le taux de prescriptions conformes aux indications du RBU « tumeurs digestives » d'analyser la pertinence des prescriptions non conformes au regard du TNCD (thésaurus national cancérologie digestive)

## Résultats

Sur 330 patients, **219 patients (66 %)** ont reçu un médicament financé en sus des GHS au moins une fois au cours de l'année 2007.

Dans les autres cas, il s'agissait soit de patients uniquement traités par des médicaments peu coûteux non facturés en sus des GHS (27 %), soit de patients inclus dans un essai clinique (7%)

Référentiel de bon usage et Thésaurus national de cancérologie digestive : analyse des écarts à l'hôpital Tenon

L'analyse retrouve :

1. 75% des prescriptions conforme au RBU
2. 25% non conforme au RBU
3. Écart suivant les localisations :
  - Œsophage : 6% de conformité
4. 52% des prescriptions non conformes au RBU sont non pertinentes en regard du thésaurus de bonne pratique de la SNFGE

Tableau 3. Description des indications non conformes au RBU et non pertinentes.

Localisation tumorale	Protocole de chimiothérapie	Situation clinique	Nombre d'administrations	Nombre de patients
Canal anal	Celuximab-5-FU-irinitomycine	2 <sup>e</sup> ligne métastatique	5	1
	Gencitabine	4 <sup>e</sup> ligne métastatique	3	1
	Gencitabine-paclitaxel	4 <sup>e</sup> ligne métastatique	2	1
Carcinome hépatocellulaire	Paclitaxel-carboplatine	4 <sup>e</sup> ligne métastatique	2	1
	Gencitabine	2 <sup>e</sup> ligne métastatique	17	1
Colorectale	Gencitabine-levactrumab	1 <sup>re</sup> ligne métastatique	16	1
	Oxaliplatine-5-FU associé à la radiothérapie	Neo-adjuvante	105	25
Estomac	FOLFOX-bevacizumab	2 <sup>e</sup> ligne métastatique	30	4
	Doxorubicine	2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> ligne métastatique	11	2
Œsophage	Doxorubicine	2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> ligne métastatique	19	2
	Oxaliplatine-5-FU (spidemoide)	3 <sup>e</sup> ligne métastatique	9	3
	Gencitabine-oxaliplatine	3 <sup>e</sup> ligne métastatique	10	2
	Oxaliplatine-5-FU-radiothérapie	Localement avancé	2	1
Pancréas	Trifluoréthane-5-FU	Localement avancé	6	1
	Oxaliplatine-5-FU	3 <sup>e</sup> ligne métastatique	10	1
	Gencitabine-oxaliplatine	3 <sup>e</sup> ligne métastatique	5	2
Voies biliaires	Paclitaxel	2 <sup>e</sup> ligne métastatique	1	1
			254	50

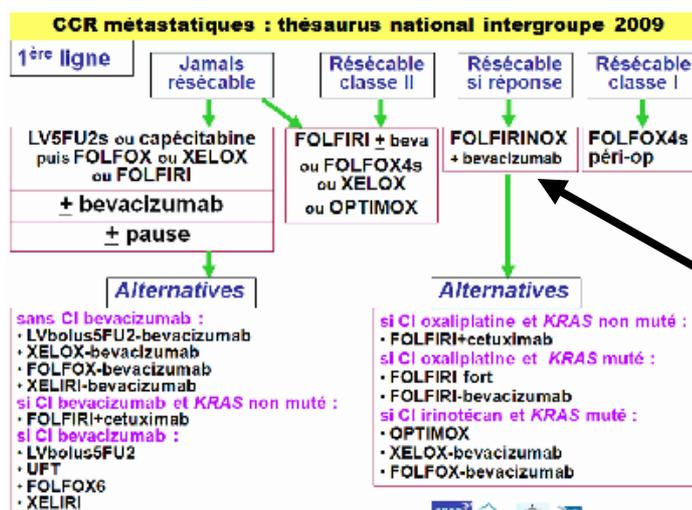
# Référentiel(s)

- Les difficultés
  - 1. Ils ne peuvent pas couvrir l'intégralité des situations cliniques.
  - 2. Ils devraient être évolutifs à mesure que la science progresse et cela est difficile.
  - 3. La multiplicité des émetteurs aboutit à des messages confus parfois contradictoires.
  - 4. Leur pertinence et leur efficacité devraient être évaluées.
  - 5. Ils peuvent être inutilisables pour le prescripteur en raison de leur complexité ou de l'éloignement des situations pratiques

Jean-François Bergmann et al. Thérapie 2008

## S'appuyer aveuglément sur un thésaurus?

10. Annexe 4 : Algorithme chimiothérapie  
Modifié le : 09/01/2009



???!!!

## Bon usage

- Le bon usage des médicaments pourrait être défini simplement comme l'utilisation du bon médicament, à la bonne dose, pendant la durée nécessaire, pour un patient donné qui le tolère correctement.



## Tendre vers « Le meilleur usage »

- Améliorer la qualité et la pertinence des références ou référentiels :
- Comment ?
  - des structures de coordination choisissant les thèmes et définissant les méthodes de rédaction,
  - la création d'un répertoire des référentiels,
  - un cahier des charges de tout référentiel avec exigence de qualité,
  - une formation initiale et continue des soignants destinataires des référentiels.
  - Il est par ailleurs nécessaire de mettre en place des mesures d'impact de ces référentiels et de s'imposer une actualisation adaptée périodique.

## Ensemble , apporter une pierre à la construction de l'édifice



**Praticiens et tutelles : réflexion commune**

## Place potentielle de l'OMIT

- Suivre en temps réel la consommation des médicaments innovants dans tous les établissements prenant en charge le traitement des patients atteints de cancer.
- Evaluer l'impact économique lié à l'introduction de médicaments et thérapeutiques innovantes et onéreuses.
- Evaluer le nombre de patients, les doses de médicaments, les produits associés, les effets secondaires et les causes d'arrêt des traitements.
- Anticiper les évolutions thérapeutiques pour permettre à la fois aux ARH et aux établissements de mieux se situer dans un cadre prévisionnel.
- Apporter une aide aux décideurs des deux régions dans l'allocation budgétaire pour les établissements prescripteurs afin d'établir une répartition économique optimale

## Suivre 5 médicaments traceurs par an en temps réel

- **Recueil des saisies, travail\*\*** => accompagnement pour extraction directe

### *Analyse médicale au semestre (items simples)*

- *Inclusions* : âge, sexe, maladie (localisation, situation, ligne), traitement ( date, essai, poso, association)
- *Causes d 'arrêt* : iatrogénie, progression sous tt, décès, volonté du patient

**=> connaissance du terrain**

**=> échanges entre praticiens sur les indications => partage de la difficulté**

sur les prescriptions hors ref (argumentaire)

sur les publications (biais, méthodologie...) forums en  
en comité de pilotage (tutelles)

- **Reconnaître l'émergence de pratiques médicales**
- **Déterminer les publications pertinentes, favoriser l'accès à tous les patients**
- **Définir un cadre de prescription pour médicaments et remonter les informations aux institutions. Prévoir les évolutions.**

- **Élaboration d'un référentiel de bon usage**

AMM

PTT Protocole Temporaire de Traitement

SMA Situations Médicales Acceptées

SNA Situations Non Acceptées

SMJ Situations Médicales à Justifier = situation 3 du décret CBU

=> justifiée (physio pathologique, nouv publi)

=> non justifiée

*Actualisations proposées aux Institutions : réf sein  
Herceptin concomitant taxanes / 3 FEC 100 + 3 TXT N-*

- **Restitutions des données à chaque établissement**
- **Pas de contrôle sur les prescriptions**

1er semestre 2008 Indicateurs globaux définifs	AMM	PTT SMA	SM justifiée	SM non justifiée	SNA
Gemzar Herceptin Méta Avastin	56%	33%	9%	1%	0%
Avastin	70%	12%	15%	2%	0%
Gemzar	45%	47%	7%	1%	0%
Herceptin Méta	68%	30%	2%	0%	0%
2007 Indicateurs globaux définitifs	AMM	PTT SMA	SM justifiée	SM non justifiée	SNA
Gemzar Herceptin Méta Avastin	53%	33%	12%	2%	0%
Avastin	61%	8%	28%	3%	0%
Gemzar	48%	43%	7%	2%	0%
Herceptin Méta	74%	23%	2%	1%	0%

2e semestre 2008 Indicateurs définitifs	AMM	PTT SMA	SM justifiée	SM non justifiée	SNA
Avastin Herceptin Méta	73%	11%	14%	2%	0%
Avastin	73%	9%	15%	3%	0%
Herceptin Méta	76%	20%	4%	0%	0%
1er semestre 2008 Indicateurs globaux définifs	AMM	PTT SMA	SM justifiée	SM non justifiée	SNA
Gemzar Herceptin Méta Avastin	56%	33%	9%	1%	0%
Avastin	70%	12%	15%	2%	0%
Gemzar	45%	47%	7%	1%	0%
Herceptin Méta	68%	30%	2%	0%	0%

## Les acteurs....

- **Population de 6 M d'habitants**  
=> 1/10e du territoire
- **Les établissements de santé : 50**
  - 4 CHU
  - 3 CRLCC
  - CH
  - Privé
 => plateforme scientifique pertinente
- **les praticiens, les pharmaciens, biologistes, anatomopathologistes**
- **Les tutelles**

## Mais c'est surtout...

- **Interface de communication entre les praticiens et les agences hospitalières**
  - échanges avec les établissements
  - connaissance des problématiques du clinicien
- **Partage des connaissances entre les cliniciens**
- **Création de forums interactifs spécialisés**
  - par organe
  - discussion sur indications non référencées
  - demande d'avis des cliniciens (recherche clinique)
  - aide auprès des pharmaciens sur presc inhabituelle
  - échanges sur publications : pertinence, biais...  
=> conseiller scientifique
  - constat sur toxicité des molécules => enquêtes

## Évolution de l'outil....

- **Études de cohorte sur les médicaments dans la vraie vie**
  - Herceptin adjuvant cancer du sein
  - Avastin CCR métastatique
  - Coût des thérapies ciblées en digestif
  - Erbitux, recherche pertinente du récepteur EGFR et mutations Kras, Braf et PTEN
  - Avasterb, Panerb, Survitux
  - Pertinence des thérap palliatives anticancéreuses

**EPIDIG QUEST** **ASCO GI San Francisco January 15-17, 2009**

**OMIT Bretagne / Pays de la Loire** Department of public health Rennes and Nantes **Pharmacovigilance Brest**

**REAL COST LINKED TO THE INTRODUCTION OF TARGETED THERAPIES (BEVACIZUMAB, CETUXIMAB) COMPARED TO CONVENTIONAL CHEMOTHERAPIES IN THE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER**  
F Grudé (f.grude@unimedica.fr), V Roué, C Beauchamp, E Gamelin, G Robinet, J Metges, F Riou

### Introduction

- Access to new cancer drugs (bevacizumab, cetuximab):
  - Improvement of life
  - Very expensive treatment
- End points:
  - Improving the knowledge of the costs of targeted therapies in reference to existing treatments (irinotecan, oxaliplatin) for patients with metastatic colorectal cancer
  - Develop tools to predict the evolution study with French Cancer Institute

### Patients and methods

- 730 patients with metastatic colorectal cancer included in base of OMIT D PL (Observatory of the Drugs and Therapeutic Innovations in Bretagne and Pays de la Loire)

Treatment	irinotecan	oxaliplatin	bevacizumab	cetuximab
Patient number	187	189	157	197
Age (mean) in years	67	66,3	61,7	62,7
Sex (M/F) in %	62/38	56/44	59/41	66/34

- 2005/2006
- 38 public and private hospitals in west of France
- Cost for one line of treatment
- Follow up : 1 year
- Protocols

	irinotecan	oxaliplatin	bevacizumab	cetuximab
irinotecan	irinotecan : 180 mg/m <sup>2</sup> biweekly 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> (bolus) and 2500 mg/m <sup>2</sup> (infusion 46h) foliac acid : 400 mg/m <sup>2</sup>			
oxaliplatin		oxaliplatin : 85 mg/m <sup>2</sup> 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> (bolus) and 2500 mg/m <sup>2</sup> (infusion 46h) foliac acid : 400 mg/m <sup>2</sup>		
bevacizumab			bevacizumab : 5 mg/kg biweekly irinotecan : 180 mg/m <sup>2</sup> biweekly 5-FU : 400 mg/m <sup>2</sup> (bolus) and 2500 mg/m <sup>2</sup> (infusion 46h)	
cetuximab				cetuximab : 250 mg/m <sup>2</sup> biweekly after 400 mg/m <sup>2</sup> irinotecan : 180 mg/m <sup>2</sup> biweekly

Acknowledgments for private and public hospitals in Bretagne and Pays de la Loire and for clinicians, pharmacists, Directors : CHU Brest, CH de Brest, Clinique Pasteur Brest, CLCC René Gascoigneau Nantes, CLCC Paul Pascal Angers, Clinique Odette Veronesi, Centre Catherine Sienne Nantes, Clinique Armandine de Radiologie St Brieuc, Centre Jean Bernard Le Mans, CLCC Eugène Marquis Rennes, CH Laval, CH St Melo, Polyclinique Océan St Nazaire, CH Landernau, Polyclinique Marie Laëtitia, CHU Nantes, CH de Brest, CH Lorient, CH de Nantes, CH Nantes, CH Choateau Guéber, CH Quimper, CH Rennes, Polyclinique Parc Cholet, CH Douarnenez, Polyclinique Sud Quimper  
Brigitte Lemaire scientific researcher

### Results

- Total cost for targeted therapies is more than 23 000€ and for conventional therapies more than 8 000€
- Drug costs are 3 higher than the hospital costs for targeted therapies
- The hospital costs can vary by a factor of two depending on the treatment
- The cost about safety is 3% of the total cost for targeted therapies, and 10% for other treatments

#### Median and mean cost per patient

	irinotecan	oxaliplatin	bevacizumab	cetuximab
Median	8 825€	7 212€	25 907€	24 348€
Range	[ 779€ - 26 216€ ]	[ 325€ - 32 599€ ]	[ 1 758€ - 52 214€ ]	[ 2 243€ - 63 556€ ]
Mean	10 683€	8 360€	25 422€	28 273€
Standard error	6 243€	4 910€	11 880€	10 868€
Duration break off	3,6 months	3,4 m	4,5 m	3,6 m
Number of doses	7	7	10	15

#### Part of the various components in the cost : C and %

#### Components of the total cost per line treatment C

- Components are variable according to line
- All treatments combined, the third line is an added cost of 8000€ compared to the 1st line (L1) and of 11 000€ compared to the 2nd line (L2)
- The drug is part 17 000€ for the 3rd line (L3), 9 000€ for the 1st line (L1) and 7 000€ for the 2nd line (L2)
- For patients receiving treatment with bevacizumab in the 1st line, and then cetuximab in the 2nd line, the mean cost of the two treatments is estimated around 50 000€
- The overall cost of treatment is in 2006 of around 20 Millions € for Bretagne and Pays de la Loire

### Prospects

Overall survival / Relation cost/utility

**EPIDIG QUEST** **ASCO GI San Francisco January 15-17, 2009**

**OMIT Bretagne / Pays de la Loire** **FOLFIRI BEVACIZUMAB IN UNRESECTABLE METASTATIC COLORECTAL CANCER (UMCC) IN USUAL PRACTICE : RESULTS OF THE FRENCH COHORT FROM OBSERVATORY OF DRUGS AND THERAPEUTIC INNOVATIONS OMIT**

**JP Metges** (jean-philippe.metges@chu-brest.fr), **F Grudé, R Faroux, N Achour, JY Douillard, V Klein, JF Ramée, PL Etienne, G Ganem, C Riché, E Gamelin**

### Introduction

In a phase III pivotal trial in patients with UMCC, BEVACIZUMAB increased overall survival (OS) by 30% when added to first-line FFL chemotherapy (CT). Due to higher incidence of side effects, FFL switched to FOLFIRI (IFL equivalent European schedule). Very scarce prospective data are focused on FOLFIRI BEVACIZUMAB in first line UMCC especially concerning elderly patients with age more than 70 years.

### OMIT

How to answer the question : FOLFIRI BEVACIZUMAB, what results ? Use DATABASE from OMIT :

- Created in 2003 by Regional representatives of French Ministry of Health
- Collecting data from both private and public hospitals
- Developing discussion about clinical practice
- Stop treatment because FOLFIRI BEVACIZUMAB

### ENDPOINTS

Evaluate efficacy and tolerance of this regimen in a cohort of non selected patients in usual clinical practice :

- % objective response
- Resecability
- Tolerance: side effects, hypertension, bleeding, adaptations doses
- Survival and 2nd line treatment

### METHODS

- 125 patients treated in 2006
- Metastatic colorectal cancer in first line therapy
- Same protocol for all patients : BEVACIZUMAB : 5mg/kg biweekly
- Association with so-called FOLFIRI regimen :
  - irinotecan : 180 mg/m<sup>2</sup> biweekly + 5-FU : 400 mg/m<sup>2</sup> (bolus) and 2500 mg/m<sup>2</sup> (infusion 46h) + foliac acid : 400 mg/m<sup>2</sup>
- 45 private and public hospitals
- Criteria for initial unresectability of metastatic lesions was based on investigators' evaluations during local Committee (surgeons and oncologists).
- Data analysis by OMIT

### RESULTS

#### Characteristic of patients :

- 61% M - 39% F
- Mean age : 61 years [43-83] IC 95% [59-62]
- 20% of the patients were > 70 years
- 36% of patients had had adjuvant chemotherapy

	All patients	Patients < 70 years	Patients > 70 years
Objective response rate % (nb)	33% (41)	34% (34)	28% (7)
Stable disease % (nb)	18% (23)	18% (18)	30% (5)
Progressive disease % (nb)	33% (41)	32% (32)	35% (9)
Stop treatment because side effects	16% (20)	16% (16)	16% (4)
Resecability liver metastasis	25% (32)	28% (28)	16% (4)
Resecability other metastasis	6% (7)	7% (7)	0

#### SAFETY : STOP TREATMENT

- 8 gastrointestinal toxicities (diarrhea, pain)
- 1 ischemic stroke
- 1 thrombopenia
- 1 anaphylactic stroke
- 1 epistaxis and rectal bleeding
- 4 occlusions
- 1 thrombosis
- 1 phlebitis
- 1 faint
- 1 dyspnea

#### PROGRESSION FREE SURVIVAL

The median of progression free survival is 15,4 months IC 95% [11,09 - 19,71]. We observe a significant difference (p < 0,05) between patients > 70 (13,38 months) or < 70 years (18,6 months) for progression during BEVACIZUMAB.

#### OVERALL SURVIVAL

The median of overall survival is 29 months IC 95% [23,84 - 33,88]. We observe a difference between patients > 70 or < 70 years but not statistically significant (p > 0,05). Concerning the whole cohort, the 6 months-overall survival rate is 91%, the 18 months-overall survival rate is 52%.

#### WHAT DO THE PATIENTS THEN ?

- 30% continued FOLFIRI or FOLFOX BEVACIZUMAB and 7% Folfiri alone
- Second line :
  - 21% : had no second line (remission, toxicity, stable disease, death)
  - 30% : cetuximab irinotecan/Folfiri
  - 14% : Folfix
  - 2% : radiotherapy
  - 3% : capecitabine based regimen

#### CONCLUSION

We present here the results from the french OMIT database concerning the use of Folfiri bevacizumab. This schedule is clearly feasible in non selected patients and especially in elderly patients. For all patients, there is a high rate of resection in UMCC in usual practice with a good response rate and a median of overall survival of 29 months. This study is ongoing with expected results about 330 patients.

**AVASTIN QUEST : together we can !**

Acknowledgments for private and public hospitals in Bretagne and Pays de la Loire: CHU Brest, CH de Brest, Clinique Pasteur Brest, CLCC René Gascoigneau Nantes, CLCC Paul Pascal Angers, Clinique Odette Veronesi, Centre Catherine Sienne Nantes, Clinique Armandine de Radiologie St Brieuc, Centre Jean Bernard Le Mans, CLCC Eugène Marquis Rennes, CH Laval, CH St Melo, Polyclinique Océan St Nazaire, CH Landernau, Polyclinique Marie Laëtitia, CHU Nantes, CH de Brest, CH Lorient, CH de Nantes, CH Nantes, CH Choateau Guéber, CH Quimper, CH Rennes, Polyclinique Parc Cholet, CH Douarnenez, Polyclinique Sud Quimper  
Sophie Thorez-Berthelot, Brigitte Lemaire scientific researcher

## Évolution de l'outil...

- ⇒ **Connaissance du bénéfice / risque en pratique courante**
- ⇒ **Forte participation des cliniciens, pharmaciens**
- ⇒ **Renforce l'intérêt de l'OMIT B PL**
- ⇒ **Fédère les établissements publics et privés sur des objectifs communs**

**COTREC**

<http://www.cotrec.org>

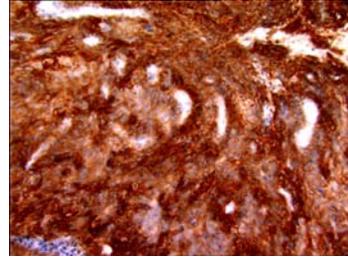
*Com aux Oncologues en Temps Réel d'Essais Cliniques*

## **REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES**

**Essais dans les 2 régions  
Accessible à tous les praticiens  
Offre une alternative  
Favorise les inclusions**

# ERBITUX OUEST

- ⇒ **ERBITUX OUEST :**
- ⇒ Vérifier le profil de patient (600) qui peut vraiment bénéficier du cetuximab (statut EGFR, les mutations KRas, BRaf et PTEN)
- ⇒ Collaboration étroite entre cliniciens, anatomopathologistes et biologistes
- ⇒ Collaboration OMIT B PL et Cancéropole GO



Structures privés et publiques :  
ENSEMBLE !!!!

Coordination CHU de Brest (**50 centres participants** sur le Grand Ouest)

## les études en cours ....

- ⇒ **PANERB** : taux de réponse respectif et devenir des patients ayant reçu successivement Cetuximab et panitumumab
- ⇒ **AVASTERB** Prescription successive d'Avastin<sup>®</sup> puis d'Erbitux<sup>®</sup>, ou l'inverse est une véritable question de santé publique. Il n'y a aucun résultat dans la littérature
- ⇒ **PALLIACHIM** : Pertinence d'1 thérapeutique palliative chez un patient
- ⇒ **META OESO OUEST** Réseau structurant OESO ESTOMAC avec CGO

## kras indéterminé

- 1ere ligne: il existe alors d'autres possibilités de traitement que les antiHER1. Priviligier autres associations
- Xeme ligne : le patient a déjà reçu plusieurs lignes son statut est dit non définissable par défaut d'extraction (plateforme) => **le doute profite au patient**

**=> Possibilité après validation OMIT et RCP de donner un antiHER1 (cas colligés de façon centralisée par l'OMIT)**

## La veille scientifique

- **Exemple : Herceptine dans le cancer de l'estomac.**
- Étude ASCO 2009 positive
- Réflexion dès le retour de l'ASCO au sein de la coordination OMIT BPL
- Mémorendum sur forum des OMIT et OMEDIT, INCA et AFSSAPS
- Volonté réponse rapide aux cliniciens
- Réponse favorable des ARH aout 2009
- Encadrement et suivi de la prescription et du diagnostic Anapath

## En conclusion

- Ces projets démontrent la possibilité de faire de l'OMIT un véritable **Outil Médical Intéressant pour Travailler...**
- Ils permettent de répondre à de véritables questions pouvant modifier les pratiques
- Renseigner nos tutelles
- Ils donnent une image forte car font travailler **ENSEMBLE** des structures privées et publiques

## Prescription optimisée

