

# Optimisation du bon usage et maîtrise des coûts des médicaments anticancéreux : expérience de l'Observatoire dédié au Cancer Bretagne – Pays-de-la-Loire

*Optimizing good use and costs of anticancer drugs: A French inter regional study of the Observatory of Cancer*

Françoise Grudé<sup>1,2</sup>, Réjane Bessard<sup>1,7</sup>, Hugues Bourgeois<sup>1,3</sup>, Jean-Yves Douillard<sup>1,3</sup>, Erik Gamelin<sup>6</sup>, Jean-Philippe Metges<sup>1,5</sup>, Christian Riché<sup>1,5</sup>, Anne-Marie Vidal<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup> Observatoire dédié au Cancer Bretagne et Pays-de-la-Loire, Siège médical Paul-Papin, 49000 Angers, France

<sup>2</sup> Omedit Bretagne, 35000 Rennes, France ; Omedit Pays-de-la-Loire, 44000 Nantes, France

<francoise.grude@ico.unicancer.fr>

<sup>3</sup> Clinique Victor-Hugo, Le Mans, France

<sup>4</sup> Institut de cancérologie de l'Ouest, René-Gauducheau, Nantes, France

<sup>5</sup> CHU de Brest, Brest, France

<sup>6</sup> Fondateur de l'Observatoire dédié au cancer Bretagne et Pays-de-la-Loire

<sup>7</sup> CH de Vannes, Vannes, France

<sup>8</sup> CH du Mans, Le Mans, France

Article reçu le 28 juin 2012,

accepté le 16 janvier 2013

Tirés à part : F. Grudé

Pour citer cet article : Grudé F, Bessard R, Bourgeois H, Douillard JY, Gamelin E, Metges JP, Riché C, Vidal AM.

Optimisation du bon usage et maîtrise des coûts des médicaments anticancéreux : expérience de l'Observatoire dédié au Cancer Bretagne – Pays-de-la-Loire. *Bull Cancer* 2013 ; 100 : 271-82.

doi : 10.1684/bdc.2013.1715.

**Résumé.** L'optimisation de la prise en charge des patients est un enjeu majeur pour notre société. En Bretagne Pays-de-la-Loire (B PL) (10 % de la population française), un Observatoire dédié au Cancer (ex., Observatoire des médicaments et des innovations thérapeutiques ou OMIT B PL) a été créé en 2003 dont l'objectif premier était le suivi des médicaments onéreux. La connaissance de l'utilisation de ces médicaments en pratique courante a conduit à l'élaboration d'un référentiel de bon usage. Ainsi, des échanges réguliers entre pairs ont réduit *a posteriori* puis *a priori* les prescriptions non justifiées par le référentiel qui a d'ailleurs laissé place aux référentiels nationaux à partir de 2007. Ainsi, pour l'inter région, la maîtrise des prescriptions a permis d'économiser 2,5 millions d'euros concernant la gemcitabine entre 2005 à 2008 et 3 millions d'euros concernant le bévacizumab (restreint au cancer du sein) entre 2008 et 2009. L'optimisation du bon usage des médicaments anticancéreux a donc permis une réelle économie de santé et cela, sans influence néfaste sur la prise en charge du patient en respectant l'éthique médicale.

**Abstract.** Optimizing the care management of patients is a major issue for our society. In Brittany-Pays-de-la-Loire (almost 10% of French population), an observatory of cancer has been created in 2003. Its main objective was the follow-up of expensive drugs. The knowledge of the use of these drugs in clinical practice has led to development of a thesaurus of good use. Thus, regular exchanges between clinicians have almost totally reduced not medically justified prescriptions by the thesaurus after and before administration to patient. The thesaurus has given away to national guidelines from 2007. For example, in these two regions, optimization of the use of gemcitabine and bevacizumab has allowed to save respectively 2.5 millions euros between 2005 and 2008 and 3 millions euros between 2009 and 2010 (breast cancer only). Optimizing the use of anticancer drugs has allowed a real health economy without any bad impact on patient management. Respecting medical ethics, the main

L'objectif premier reste toujours d'obtenir le meilleur rapport bénéfice/risque pour le patient dans un souci d'optimisation des soins. Cette démarche très participative des praticiens permet actuellement de réfléchir ensemble sur la pertinence de l'ultime chimiothérapie. ▲

**Mots clés:** médicaments, cancer, bon usage et coût

objective remains to optimize health care. This highly participation of clinicians currently allows to reflect together on the relevance of the last chemotherapy. ▲

**Key words:** drugs, cancer, good use, cost

## Introduction

L'Observatoire dédié au cancer Bretagne et Pays-de-la-Loire (B PL, ex. Observatoire des médicaments et des innovations thérapeutiques B PL ou OMIT BPL) a vu le jour en 2003. Sa création a été le fruit de la volonté conjugée des directeurs de l'ARH Bretagne (madame Annie Podeur) et Pays-de-la-Loire (monsieur Benoît Péricard) ainsi que des professionnels de santé des centres publics et privés des deux régions. L'objectif principal de l'Observatoire a été de privilégier une réflexion globale sur le bon usage du médicament (concept du meilleur usage pour chaque patient). Grâce à un système de veille scientifique depuis sa création, une réactivité « en temps réel » a été organisée, permettant de faire bénéficier les patients d'avancées scientifiques pertinentes et novatrices communiquées lors de congrès ou publiées dans des revues scientifiques. D'un autre côté, cette même réactivité permet de mettre en évidence des bénéfices/risques observés sur le terrain par les professionnels, identifiés par le bon sens clinique et basés sur l'expérience accumulée.

Le suivi de plusieurs médicaments anticancéreux par l'Observatoire a permis et continue d'apporter une connaissance de l'usage réel de ces molécules, des pratiques de terrain et engendre de nombreux échanges entre les praticiens, notamment sur des forums spécialisés et un forum général. Cela contribua notamment à l'élaboration par l'Observatoire d'un référentiel de bon usage inter régional dès 2004. Ce travail, fruit d'une coopération étroite entre les praticiens et l'Observatoire, a permis d'identifier les indications pouvant apporter un progrès pour les patients, de celles qui ne semblaient pas apporter ce bénéfice ou qui avaient besoin de données complémentaires. La communauté a rapidement adhéré aux études de cohorte nécessaires afin d'évaluer ces nouveaux protocoles, d'anticiper les risques redoutés ou bien de répondre à des questions de santé publique [1]. Ces études concernent aussi bien le rapport bénéfice/risque des médicaments (bévacicumab [2], cétuximab [3], panitumumab [4] ou encore la succession de thérapies ciblées [5, 6]) que des thèmes tels que la pharmacovigilance (alopécies persistantes post-chimiothérapie [7, 8], toxicité cardiaque du trastuzumab [9], recueil d'évènements indésirables sous

docétaxel ou bévacizumab [10]), le consensus anatomicopathologique (récepteur HER2 dans le cancer de l'estomac), la pertinence des thérapeutiques palliatives [11] ou la prise en charge des personnes âgées [2]. Le référentiel inter régional a laissé place aux référentiels nationaux depuis 2007. Les praticiens de l'inter région représentent alors une force de proposition active et dynamique dans l'actualisation des référentiels nationaux (nouveaux PTT, nouvelles recommandations...). Depuis 2005, le remboursement de médicaments coûteux et innovants par l'assurance maladie est assujéti à la signature d'un contrat de bon usage des médicaments (CBUM) entre le représentant de l'établissement de santé, le directeur de l'Agence régionale de santé (ARS) et le médecin-conseil régional du régime général de l'assurance maladie. Le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 prévoit qu'un Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT) régional ou inter régional assure une fonction d'observation et d'expertise scientifique.

En 2009, la loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) indique la réduction du montant des remboursements des médicaments des établissements de soins en cas d'augmentation non justifiée de leurs dépenses annuelles de plus de 10 % ; ce chiffre est revu tout les ans à la baisse et s'élève à 2 %, en 2012. D'après les études de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees), l'augmentation des dépenses est liée essentiellement à la cancérologie et au coût des thérapies innovantes.

Depuis fin 2011, les ARS de B PL ont souhaité la création d'un OMEDIT par région et ont adopté une nouvelle gouvernance pour l'OMIT. Celui-ci est rattaché à chaque OMEDIT mais reste inter régional et adopte désormais le nouveau vocable de « Observatoire dédié au cancer B PL » pour une meilleure lisibilité auprès des professionnels de santé et auprès des Institutions.

Il demeure pour autant que le suivi des médicaments anticancéreux par cet outil depuis 2003 reste d'actualité et révèle globalement un très bon usage des médicaments innovants par les cliniciens de l'inter région [1].

Le Comité régional du médicament des Pays-de-la-Loire (futur OMEDIT) révèle, dans un article paru en 2010, que globalement le bon usage des médicaments innovants et coûteux en Pays-de-la-Loire est respecté et que l'utilisation hors référentiel est plus importante dans les établissements prenant en charge des patients atteints d'un cancer mais que ces utilisations étaient le plus souvent justifiées dans le cadre d'une réflexion bénéfique/risque [12].

Pour autant, une analyse approfondie des informations recueillies en concertation avec les cliniciens est susceptible de faire évoluer les pratiques tout en respectant l'éthique professionnelle sans laquelle il n'y aurait pas d'adhésion des praticiens. En outre, il est possible d'agir ensemble grâce aux démonstrations scientifiques reconnues par tous et au climat de confiance instauré. Les exemples les plus pertinents concernent la baisse des prescriptions de chimiothérapie dans les localisations hors référentiel ou dans les cancers au stade très avancés (gemcitabine) ou bien dans une ligne thérapeutique non reconnue (bévacizumab cancer du sein au-delà de la deuxième ligne métastatique).

La connaissance réelle du terrain, les échanges entre pairs, l'écoute des professionnels, les études de cohorte ou de suivi sont autant d'éléments probants qui favorisent l'adhésion, l'intérêt de la communauté médicale et donc l'optimisation des soins. Cette optimisation est immanquablement liée à la maîtrise des coûts puisque : « bien prescrire c'est déjà faire des économies éthiques et utiles pour tous ».

## Généralités

### Recueil

Depuis sa création, l'Observatoire assure le suivi de plusieurs médicaments chaque année via le recueil de données cliniques et thérapeutiques : sexe, âge, localisation de la tumeur (codification CIM 10), type de maladie, inclusion dans un essai clinique, posologie, association, date de début et de fin de traitement, cause d'arrêt du traitement. Près de 50 établissements publics et privés de B PL (tableaux 1 et 2) transmettent ces données tous les semestres. Le nombre de patients colligés est conséquent : entre 1 600 et 4 500 patients par année complète à partir de 2005. Il dépend du nombre de médicaments suivis et de leurs indications. Les critères d'inclusion se limitent simplement à l'âge supérieur à 18 ans.

Cet article se concentre particulièrement sur les patients traités par Gemzar® (gemcitabine) en 2008, et sur les patients traités par Avastin® (bévacizumab) en 2009 selon les indications et les conditions de remboursement de l'époque.

### Élaboration d'un référentiel inter régional puis national

Depuis son origine, des échanges réguliers et constructifs entre les praticiens (cliniciens et pharmaciens) ont permis d'élaborer un référentiel de bon usage

**Tableau 1.** Médicaments suivis par l'Observatoire dédié au Cancer B PL de 2003 à 2012.

2003	2004	2005	2006	2007
Imatinib Docétaxel Paclitaxel Rituximab Trastuzumab	Docétaxel Gemcitabine Paclitaxel Rituximab Trastuzumab Greffes à conditionnement atténué TEP-FDG	Bortézomib Cétuximab Gemcitabine Oxaliplatine Pémétréxed Trastuzumab <sup>a</sup> TEP-FDG	Bévacizumab Cétuximab Irinotécan Rasburicase Trastuzumab <sup>a</sup>	Bévacizumab Gemcitabine Trastuzumab <sup>a</sup> Infliximab
2008	2009	2010	2011	2012
Bévacizumab Gemcitabine (1 <sup>er</sup> sem) Lapatinib (2 <sup>e</sup> sem) Panitumumab (2 <sup>e</sup> sem) Trastuzumab <sup>a,b</sup>	Bévacizumab Cétuximab Panitumumab	Bévacizumab Cétuximab Folforinoc <sup>c</sup> Docétaxel (2 <sup>e</sup> sem) Panitumumab Sunitinib <sup>d</sup> Trastuzumab <sup>e</sup>	Bévacizumab Cétuximab (1 <sup>er</sup> sem) Folforinoc <sup>c</sup> Docétaxel (1 <sup>er</sup> sem) Panitumumab Sunitinib <sup>d</sup> Trastuzumab <sup>e</sup> Vinflunine (2 <sup>e</sup> sem) Trabectédine (2 <sup>e</sup> sem)	Bévacizumab Panitumumab Folforinoc <sup>c</sup> Sunitinib <sup>d</sup> Trastuzumab <sup>e</sup> Vinflunine Trabectédine Carbazitaxel Abiratérone Pémétréxed

<sup>a</sup>Cancer du sein : situations néoadjuvantes et adjuvantes.

<sup>b</sup>Cancer du sein métastatique.

<sup>c</sup>Cancer du pancréas métastatique.

<sup>d</sup>Tumeur endocrine bien différenciée du pancréas.

<sup>e</sup>Cancer de l'estomac métastatique.

**Tableau 2.** Inclusions globales des patients (hors essai clinique), par médicament et par année.

Médicaments suivis	Avril 2003 à septembre 2004 :	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Trastuzumab	250	118 <sup>a,f</sup>	383 <sup>a</sup>	384 <sup>a</sup> 210 <sup>b</sup>	446 <sup>a</sup> 270 <sup>b</sup>		4 <sup>e,f</sup>	36 <sup>e</sup>
Gemcitabine	562 <sup>f</sup>	1 335		1 638	814 <sup>f</sup>			
Paclitaxel	1 459							
Docétaxel	1 957						1 906 <sup>f</sup>	1 673 <sup>f</sup>
Rituximab	880							
Bortézomide		104						
Pémétrexed		221						
Oxaliplatine		1 161						
Cétuximab		297	432			820	855	394 <sup>f</sup>
Irinotécan			530					
Bévacizumab			257	606	1 343	1 323	1 509	1 293
Panitumumab					36 <sup>f</sup>	142	167	164
Folfinirox							79 <sup>c,f</sup>	171 <sup>c</sup>
Sunitinib							1 <sup>c,f</sup>	5 <sup>d</sup>
Vinflunine								33
Trabectédine								28
Total	5 108	3 236	1 602	2 838	2 909	2 285	4 521	3 797

<sup>a</sup>Cancer du sein : situations néoadjuvantes et adjuvantes.

<sup>b</sup>Cancer du sein métastatique.

<sup>c</sup>Cancer du pancréas métastatique.

<sup>d</sup>Tumeur endocrine bien différenciée du pancréas.

<sup>e</sup>Cancer de l'estomac métastatique.

<sup>f</sup>Une semestre de recueil.

des médicaments anticancéreux en tenant compte des données pertinentes de la littérature mais aussi de l'expérience de terrain partagée par les praticiens. Aussi, l'Observatoire a souhaité un document compatible avec la pratique courante des professionnels. Il s'agit donc d'un reflet de l'usage réel de ces médicaments avec toute la prudence qui s'impose quant au choix des indications. Ces choix sont réfléchis et pesés par les professionnels. Cette approche présente plusieurs avantages pour la communauté médicale elle-même et pour les tutelles. Les indications sont discutées entre professionnels qui connaissent les essais en cours, les données publiées ou présentées (avis critiques) soit le concept de médecine fondée sur les preuves et le terrain. Ils tiennent compte à la fois de l'éthique professionnelle, des nécessaires progrès pour traiter les patients, de la prudence vis-à-vis de données non matures et du coût pour la société. Leur écoute et leur avis réfléchi sont majeurs en termes de pertinence et de décision. Cette démarche entre pairs se vérifie positivement dans les résultats des suivis semestriels des molécules. Le choix est fait entre ce qui est admis et ce qui n'est pas admis ou doit être validé avec des résultats complémentaires. L'existence d'une publication n'est pas suffisante en soi, c'est sa pertinence qui

prime ainsi que le contexte du besoin thérapeutique pour un cancer donné. Cette transparence est utile pour la communauté et les tutelles, elle permet une adaptation des progrès thérapeutiques en temps réel et aussi un questionnement sur les potentielles indications moins pertinentes. C'est notamment tout le travail qui est fait sur les forums, lesquels proposent d'autres alternatives reconnues ou inclusion des patients dans des essais. Ce fonctionnement, reconnu dans la circulaire du 12 novembre 2010 [13] concernant la maîtrise des produits de la liste en sus, pourrait être transposé aux autres régions afin d'anticiper les indications pertinentes des traitements avant la mise à jour des référentiels nationaux et surtout de pouvoir les accompagner de concertation, de recommandations, voire d'une évaluation en temps réel.

Le positionnement collectif des cliniciens sur les indications justifiées par publication est majeur car, à ce jour, les papiers publiés sont très nombreux.

Depuis 2007, l'Observatoire décline les référentiels institutionnels (INCa, Afssaps et HAS) dans un document qui comporte les catégories suivantes : AMM (conforme aux indications de l'Autorisation de mise sur le marché), PTT INCa (conforme aux indications du Protocole temporaire de traitement), SNA INCa

(situations non acceptables pour lesquelles le bénéfice/risque est considéré comme négatif pour le patient) et hors groupe.

Le hors groupe se définit en deux sous-catégories :

– les justifications forum biblio ou JF de l'Observatoire qui correspondent à des situations médicales dont l'usage est justifié *a priori* par des publications pertinentes ;

– les situations médicales à justifier ou SMJ de l'Observatoire qui représentent les indications hors AMM dont l'usage nécessite un argumentaire médical au cas par cas. Ces situations sont *a posteriori* « justifiées » (SM justifiées) ou « non justifiées ». Les situations considérées comme présentant « des insuffisances de données » par les institutions figurent dans cette catégorie. La communauté médicale reste très active en termes de proposition d'évolution de ces référentiels nationaux.

## Objectif

L'objectif de ce travail est de démontrer la pertinence et l'efficacité des réflexions collectives et participatives de l'Observatoire concernant l'amélioration des pratiques ou les indications hors groupe d'un médicament.

L'indicateur retenu est la diminution de la catégorie SMJ à champs constants et de façon durable. L'analyse sera à la fois qualitative et quantitative.

## Patients et méthode

### Évaluation des économies réalisées par l'optimisation des prescriptions de gemcitabine

Le coût des traitements à base de gemcitabine a été évalué à partir de données statistiques moyennes, calculées entre le 1<sup>er</sup> avril et le 30 septembre 2004, concernant la posologie administrée, la surface corporelle d'un patient ainsi que le nombre de doses reçues. Le tarif au milligramme de gemcitabine, évalué sur le prix de base industrielle TTC, est de 0,206 €. Entre le 1<sup>er</sup> avril et le 30 septembre 2004 (six mois), il y a eu 210 prescriptions SMJ, ce qui représente un coût de 442 010 €.

L'économie mise en évidence est le résultat d'une très nette diminution des situations médicales à justifier (SMJ) et non justifiées (SMNJ) entre 2004 et 2008 grâce à la présence et aux multiples recommandations de l'Observatoire. En effet, le taux de SMJ est passé de 39 % en 2004 à 24 % en 2005, puis à 9-8 % en 2007-2008. L'économie réalisée correspond donc à la différence entre le coût théorique si le taux était resté constant (nombre de sujets théoriques par le coût d'une SMJ) et le coût réel (nombre de sujets réels en SMJ par le coût d'une SMJ). Pour le traitement de la gemcitabine entre 2004 et 2005 par exemple, connaissant le nombre de patients traités par la gemcitabine (AMM et hors AMM)

par an, il est donc possible d'évaluer le nombre de patients en SMJ si le taux était resté de 39 %, en 2005. Ce chiffre est alors multiplié par le coût moyen d'un traitement.

Nombre de patients non traités = nombre de patients/an × % de SMJ en 2004 – nombre de patients en SMJ en 2005. Soit :  $1\,268 \times 0,39 - 307 = 188$  patients qui n'ont pas eu de traitement en 2005.

Coût moyen du traitement = coût des SMJ / nombre de patients en SMJ =  $442\,010 \text{ €} / 210 = 2105 \text{ €}$ .

Économie réalisée = nombre de patients non traités × coût d'un traitement.

D'où économies réalisées en 2005 =  $188 \text{ patients non traités} \times 2105 = 395\,740 \text{ euros}$ .

Sur le même raisonnement, les économies réalisées en 2007 sont de  $993\,560 \text{ euros}$  ( $1\,577 \times 0,39 - 143 = 472 \text{ patients non traités} \times 2\,105$ ). Les économies réalisées en 2008 sont de  $513\,620 \text{ euros}$  ( $785 \times 0,39 - 62 = 244 \text{ patients non traités} \times 2\,105$ ). Cette somme étant à multiplier par deux car le suivi a été réalisé sur six mois en 2008, soit  $1\,027\,240 \text{ euros}$ .

Dans le cas des SMNJ pour la gemcitabine, le coût moyen du traitement est le rapport entre le coût des SMNJ et le nombre de patients en SMNJ, soit  $1\,865 \text{ euros}$ . Les économies réalisées en 2005 sont de  $46\,625 \text{ euros}$  ( $25 \text{ patients non traités} [1\,228 \times 0,08 - 73] \times 1\,865$ ). Les économies réalisées en 2007 sont de  $188\,365 \text{ euros}$  ( $101 \text{ patients non traités} [1\,577 \times 0,08 - 25] \times 1\,865$ ). Les économies réalisées en 2008 sont de  $205\,150 \text{ euros}$  ( $55 \text{ patients non traités} [(785 \times 0,08 - 8) \times 1\,865] \times 2$ ).

### Évaluation du coût moyen d'un traitement par bévacizumab

Le coût total moyen d'un traitement comprend l'hospitalisation, les médicaments, les transports et les toxicités. Le coût moyen des médicaments implique le bévacizumab ainsi que le paclitaxel. Le prix du bévacizumab en 2008 est estimé à  $3,41 \text{ €/mg}$  (prix JO 22/09/2005). La posologie est de  $10 \text{ mg/kg j1 j15}$ . Le suivi par l'Observatoire des 118 patients porteurs d'un cancer du sein métastatique depuis 2008, pour lesquels la date de fin de traitement est connue, révèle un nombre moyen de cures de dix. Le poids moyen retenu est de  $69 \text{ kg}$ .

Coût moyen d'une cure de bévacizumab = prix du médicament au milligramme × posologie × poids du patient. Il est donc estimé à  $3,41 \text{ €} \times 10 \text{ mg/kg} \times 69 \text{ kg}$  soit  $2\,353 \text{ €}$ . Considérant le nombre moyen de cures (dix), le coût moyen du bévacizumab s'élève à  $23\,530 \text{ €}$ .

Le bévacizumab dans le cancer du sein est associé au paclitaxel qui a été génériqué en 2007. Pour information, le paclitaxel est sorti de la liste des hors GHS le 1<sup>er</sup> mars 2010. Son prix de remboursement à l'établissement en 2008/2009 correspond donc au

montant EMI qui est égal au (prix d'achat + prix fixé par le CEPS)/2. Le tarif au milligramme du paclitaxel fixé par le CEPS est de 2,17 €. La moyenne du prix d'achat du paclitaxel par les établissements de santé s'élève à 1,165 €. Le montant EMI est donc de 1,6675 € par milligramme. Le paclitaxel est administré à la posologie de 80 mg/m<sup>2</sup> à j1, j8, j15 puis réintroduit à j29. Le suivi par l'Observatoire des 118 patients depuis 2008, pour lesquels la date de fin de traitement est connue, révèle un nombre moyen de cures de 15. La surface corporelle moyenne retenue est de 1,76 m<sup>2</sup>.

Coût moyen d'une dose de paclitaxel = montant EMI × posologie × surface corporelle du patient, soit 1,6675 € × 80 mg/m<sup>2</sup> × 1,76 m<sup>2</sup> × soit 234 €. Considérant le nombre moyen de cures (15), le coût moyen du paclitaxel s'élève à 3 521 €.

Le coût total moyen d'un traitement par patient revient donc à 23 530 € + 3 521 €, soit 27 051 €.

Le coût moyen d'hospitalisations, de transport ainsi que le surcoût lié aux toxicités a été évalué grâce aux résultats de l'étude EPIDIG Ouest [21]. Cette étude s'adresse aux patients porteurs d'un cancer colorectal qui avaient reçu en moyenne 10,2 cures. Dans cette étude, le coût moyen d'hospitalisation est de 5 639 €. Il tient compte du prix des GHS privés et publics de l'époque. Le coût moyen de transport est de 1 055 € et le surcoût lié aux toxicités est de 846 €. En conclusion, le coût total moyen du traitement paclitaxel-bévacizumab dans le cancer du sein par patiente est de 34 591 € (27 051 + 5 639 + 1 055 + 846).

## Résultats

### Description des situations à justifier SMJ de 2005 à 2011

En 2006, l'Observatoire a colligé, de façon rétrospective par rapport aux premiers référentiels INCa de janvier 2007, quatre patients en SNA traités par irinotécan en adjuvant mais ces situations ont disparu définitivement par la suite. De 2005 à 2011, selon les molécules suivies, les SMJ ont diminué de 18 à 7 % (tableau 3). Durant la même période, le pourcentage de prescriptions « non justifiées » a décliné de 4 à 0,2 %. Ces résultats très encourageants témoignent de l'efficacité de cet outil au service de la communauté médicale. Les recommandations émises par les cliniciens sont largement suivies dans l'inter région Bretagne Pays-de-la-Loire.

À l'hôpital de Tenon, l'équipe du professeur Thierry André analyse les écarts de prescription [17]. L'objectif principal de cette étude était de déterminer, en pratique clinique, le taux de prescriptions conformes aux indications du Référentiel de bon usage (RBU) « tumeurs digestives » et d'analyser la pertinence des prescriptions non conformes au regard du Thésaurus national

de cancérologie digestive (TNCD). L'analyse retrouve 75 % des prescriptions conformes au RBU et 25 % non conformes au RBU. Cependant, 52 % des prescriptions non conformes au RBU sont non pertinentes en regard du thésaurus de bonne pratique de la SNFGE (Société nationale française de gastro-entérologie).

Immanquablement, la réflexion collégiale des cliniciens vis-à-vis de l'usage des médicaments onéreux de la liste contribue à optimiser les prescriptions. Une pédagogie entre pairs garantit l'objectivité d'une information médicale juste.

### Évolution de l'usage de la gemcitabine en 2008

#### Indications AMM en 2008

La gemcitabine peut être utilisée dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique en monothérapie ou associé au cisplatine ; dans l'adénocarcinome du pancréas, localement avancé ou métastatique ; dans le cancer de la vessie au stade invasif associé au cisplatine et dans le cancer du sein métastatique en rechute après une chimiothérapie adjuvante, néoadjuvante, en association au paclitaxel. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline, sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée (rectificatif d'AMM 15 mars 2004). La posologie est de 1 000 mg/m<sup>2</sup> ou de 1 250 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire avec des semaines de repos (ajustements thérapeutiques jusqu'à 750 mg/m<sup>2</sup>). Pour information, la gemcitabine a été génériquée en 2008 puis a été radiée de la liste des hors GHS le 1<sup>er</sup> mars 2011.

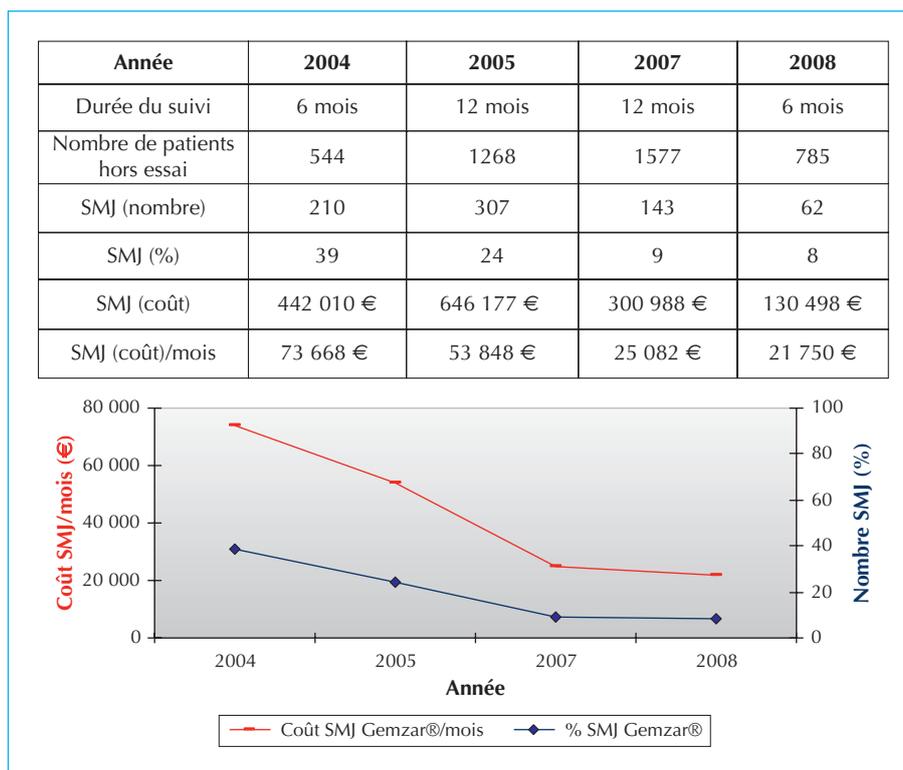
#### Situations Médicales à Justifier entre 2004 et 2008

Entre le 1<sup>er</sup> avril et le 30 septembre 2004, il y a eu 210 prescriptions SMJ, ce qui représente un coût de 442 010 € et sert de base au calcul du coût des prescriptions SMJ des années suivantes 2005, 2007 et 2008 (figure 1). Le coût d'un tel traitement par patient est donc de 2 105 euros.

Entre 2004 et 2005, la proportion de SMJ est passée de 39 à 24 %, soit une diminution de SMJ de 38 %.

À noter que l'augmentation du coût des SMJ totales (442 k€ à 646 k€) observée entre ces deux dates est due à la différence de durée de suivi en 2004 (six mois) et en 2005 (12 mois) et, par conséquent, à la différence du nombre de patients hors essai en 2004 (544) et en 2005 (1 268, soit plus du double du nombre de patients suivis en 2004). Le coût moyen a été rapporté en mois pour permettre une meilleure comparaison. La diminution de la proportion de SMJ de 38 % entraîne bien une diminution du coût des SMJ de 27 % (figure 1).

Entre 2005 et 2007, la proportion de SMJ a de nouveau diminué de 24 à 9 % (environ 40 %), ce qui a entraîné,



**Figure 1.** Situations médicales à justifier (SMJ) de la gemcitabine entre 2004 et 2008 (nombre et coût moyen).

là aussi, une diminution des coûts de 53 % (646 k€ vs 301 k€). Le taux de SMJ et leur coût moyen demeurent stables pour le premier semestre 2008. Cette diminution de la proportion de SMJ a pour conséquence, en 2005, une économie d'environ 400 000 euros ; en 2007 et 2008, 1 million d'euros/an. L'économie réalisée est de l'ordre de 2,5 millions d'euros uniquement

dans le cadre des SMJ dans le traitement par gemcitabine.

Globalement, le pourcentage de SMJ a décliné depuis 2004 pour se stabiliser en dessous de 10 % à partir de 2007/2008. Parallèlement, les localisations non acceptées par les membres du comité scientifique de l'Observatoire ont diminué de 27 %. Ces chiffres

**Tableau 3.** Répartition des prescriptions médicales entre 2005 et 2011.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Médicaments suivis	Bortézomib Cétuximab Gemcitabine Oxaliplatine Pémétrexed	Bévacizumab Cétuximab Irinotécan	Bévacizumab Gemcitabine Trastuzumab	Bévacizumab Gemcitabine Lapatinib Panitumumab Trastuzumab	Bévacizumab Cétuximab Panitumumab	Bévacizumab Cétuximab Docétaxel Panitumumab	Bévacizumab Cétuximab Docétaxel Panitumumab
AMM	1 853 (60 %)	804 (62 %)	1 227 (53 %)	1 522 (63 %)	1 538 (67 %)	2 407 (57 %)	2 082 (59 %)
SNA	0	6 (1 %)	0	0	0	0	0
PTT	NA	NA	773 (33 %)	616 (25 %)	0	1 126 (26 %)	976 (28 %)
JF	698 (22 %)	356 (28 %)			659 (29 %)	504 (12 %)	227 (6 %)
SMJ	576 (18 %)	126 (10 %)	308 (14 %)	292 (12 %)	88 (4 %)	210 (5 %)	239 (7 %)
SM justifiées	457 (14 %)	58 (4 %)	266 (12 %)	258 (11 %)	69 (3 %)	191 (4,5 %)	232 (6,6 %)
SM non justifiées	119 (4 %)	68 (5 %)	42 (2 %)	34 (1 %)	19 (1 %)	19 (0,5 %)	7 (0,2 %)
Total de patients	3 127	1 292	2 308	2 430	2 285	4 247	3 524

NA : non applicable ; AMM : conforme à l'autorisation de mise sur le marché ; PTT : conforme au protocole temporaire de traitement ; SNA : situations non acceptables ; JF : justifications forum ; SMJ : situations médicales à justifier ; SM : situations médicales.

montrent que les cliniciens orientent leurs prescriptions de façon majeure dans les situations consensuelles admises (AMM, PTT ou JF).

### Situations médicales « non justifiées » depuis 2004

Le coût du traitement par patient est de 1 865 €. Cette diminution du coût du traitement par rapport aux SMJ pourrait s'expliquer par une durée de traitement plus courte. Globalement, le pourcentage de SMNJ a décliné depuis 2004 de 8 à 1 % en 2008 (figure 2). Cette baisse a également entraîné une diminution des coûts (respectivement, 45 000, 190 000 et 205 000 € pour les années 2005, 2007 et 2008), d'autant plus que ce sont des prescriptions non justifiées. Ce taux très faible de 1 % est très positif pour l'Observatoire, il démontre que les cliniciens sont attentifs aux constats issus du suivi précis de cette molécule.

### Évolution de l'usage du bévacizumab Avastin® entre 2008 et 2009

#### Indications AMM en 2009

Le bévacizumab est prescrit dans le cancer digestif en première ligne associé à l'irinotécan-fluorouracil-leucovorin (IFL) (AMM en 2006) puis toutes lignes et

associations confondues (extension d'AMM en 2008) ; dans le cancer du sein en première ligne associé au paclitaxel (AMM en 2007) ou au docétaxel (AMM 2009) ; dans le cancer du poumon en première ligne associé à une chimiothérapie à base de sel de platine (AMM en 2007) et dans le cancer du rein en première ligne associé à l'interféron (AMM en 2008). L'Observatoire collige les patients traités par bévacizumab depuis 2006. Son utilisation dans les glioblastomes réfractaires en association avec l'irinotécan est considérée comme une Justification Forum biblio depuis 2007 [14, 15]. Suite à la parution du RBU des tumeurs cérébrales en septembre 2011, cette association est considérée comme une SMJ [16, 18-20].

### Situations médicales à justifier entre 2008 et 2009

Globalement, les SMJ ont décliné de manière très significative entre le 2<sup>e</sup> semestre 2008 et le 1<sup>er</sup> semestre 2009, soit de 15 à 3 % au profit des JF. Un pour cent des prescriptions sont restées non justifiées, ce qui est très faible. Par la suite, la répartition est restée globalement identique (tableau 4). Les cliniciens ciblent davantage leurs prescriptions dans les situations admises malgré une augmentation conséquente semestrielle de l'utilisation de ce médicament en 2008. Le nombre de prescriptions

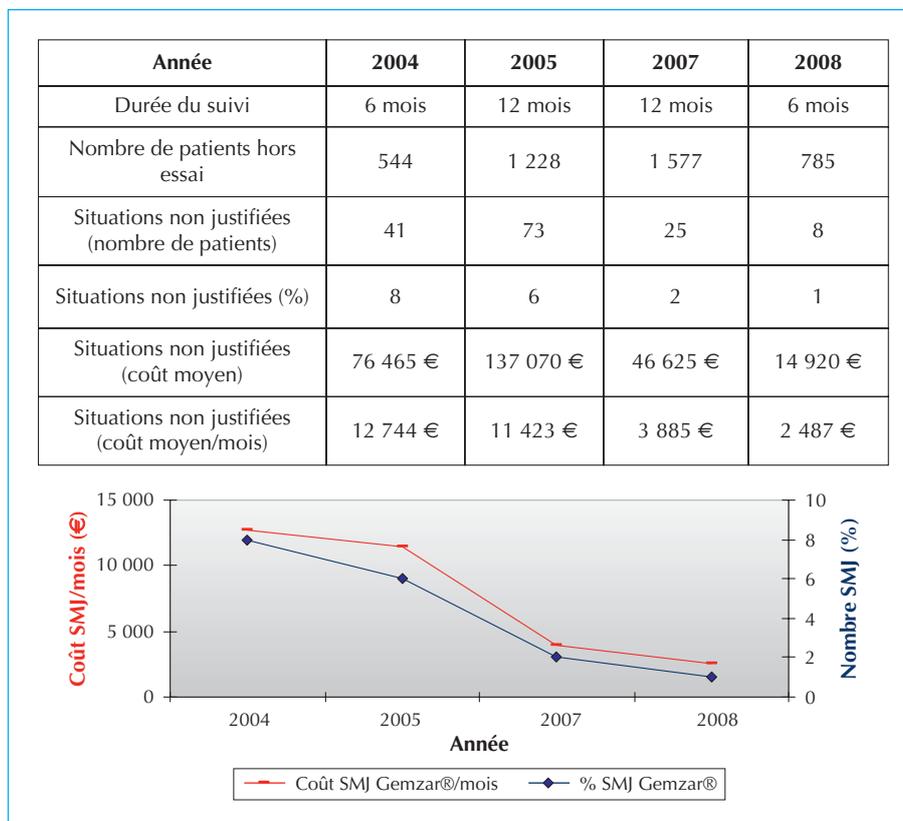


Figure 2. Situations médicales « non justifiées » (SMNJ) de la gemcitabine entre 2004 et 2008.

**Tableau 4.** Prescriptions de tous cancers confondus dans AMM, SNA, Hors Groupe JF, SMJ (« justifiée », SM « non justifiées ») entre 2008 et 2010.

Indicateurs globaux définitifs	AMM	SNA	Hors groupe			Total
			JF	SM « justifiée »	SM « non justifiée »	
2 <sup>e</sup> semestre 2010 (nombre %)	587-82 %	0	100-14 %	21-3 %	5-1 %	713-100 %
1 <sup>er</sup> semestre 2010 (nombre %)	572-83 %	0	95-14 %	11-2 %	8-1 %	686-100 %
2 <sup>e</sup> semestre 2009 (nombre %)	552-80 %	0	115-17 %	13-2 %	6-1 %	686-100 %
1 <sup>er</sup> semestre 2009 (nombre %)	520-81 %	0	87-14 %	21-3 %	10-2 %	638-100 %
2 <sup>e</sup> semestre 2008 (nombre %)	521-73 %	0	67-9 %	106-15 %	17-3 %	711-100 %
1 <sup>er</sup> semestre 2008 (nombre %)	383-70 %	0	66-12	85-16 %	10-2 %	544-100 %

AMM : conforme à l'autorisation de mise sur le marché ; SNA : situations non acceptables ; JF : justifications forum ; SM : situations médicales.

a été en légère augmentation en 2009 et 2010. Ce sont surtout les prescriptions dans le cancer du sein qui ont été optimisées.

### Bévacizumab et cancer du sein

Le suivi qualitatif de ce traitement a révélé une utilisation importante au-delà de la première ligne dans le cancer du sein métastatique. Son usage a tout d'abord été justifié en deuxième ligne dans le cas où le patient était inclus en essai en 1<sup>er</sup> (dès 2007) ou en raison de la stratégie médicale particulière pour les cancers à évolution lente.

Le coût total moyen du traitement par bévacizumab dans le cancer du sein par patiente est évalué à 34 591 €. Une information pédagogique a été largement diffusée aux praticiens lors de l'envoi des tableaux médicaux semestriels par rapport aux prescriptions au-delà de la troisième ligne dès 2008.

Globalement, les prescriptions SMJ dans le sein ont chuté entre 2008 et 2009 alors que les prescriptions JF sont restées stables. Cela a permis une économie de près de trois millions d'euros. Les prescriptions « non justifiées » dans le cancer du sein ont diminué de 50 % et les prescriptions « justifiées » de 90 % toutes lignes confondues sur une très courte période (*figure 3*). Ce constat se maintient dans le temps (2009/2010). Les cliniciens ont, de façon majeure, optimisé leurs prescriptions concernant cette molécule onéreuse, ce qui a conduit à une forte baisse des dépenses tout en respectant l'éthique professionnelle.

## Discussion

Le suivi de différents médicaments anticancéreux par l'Observatoire a très rapidement mis en évidence une

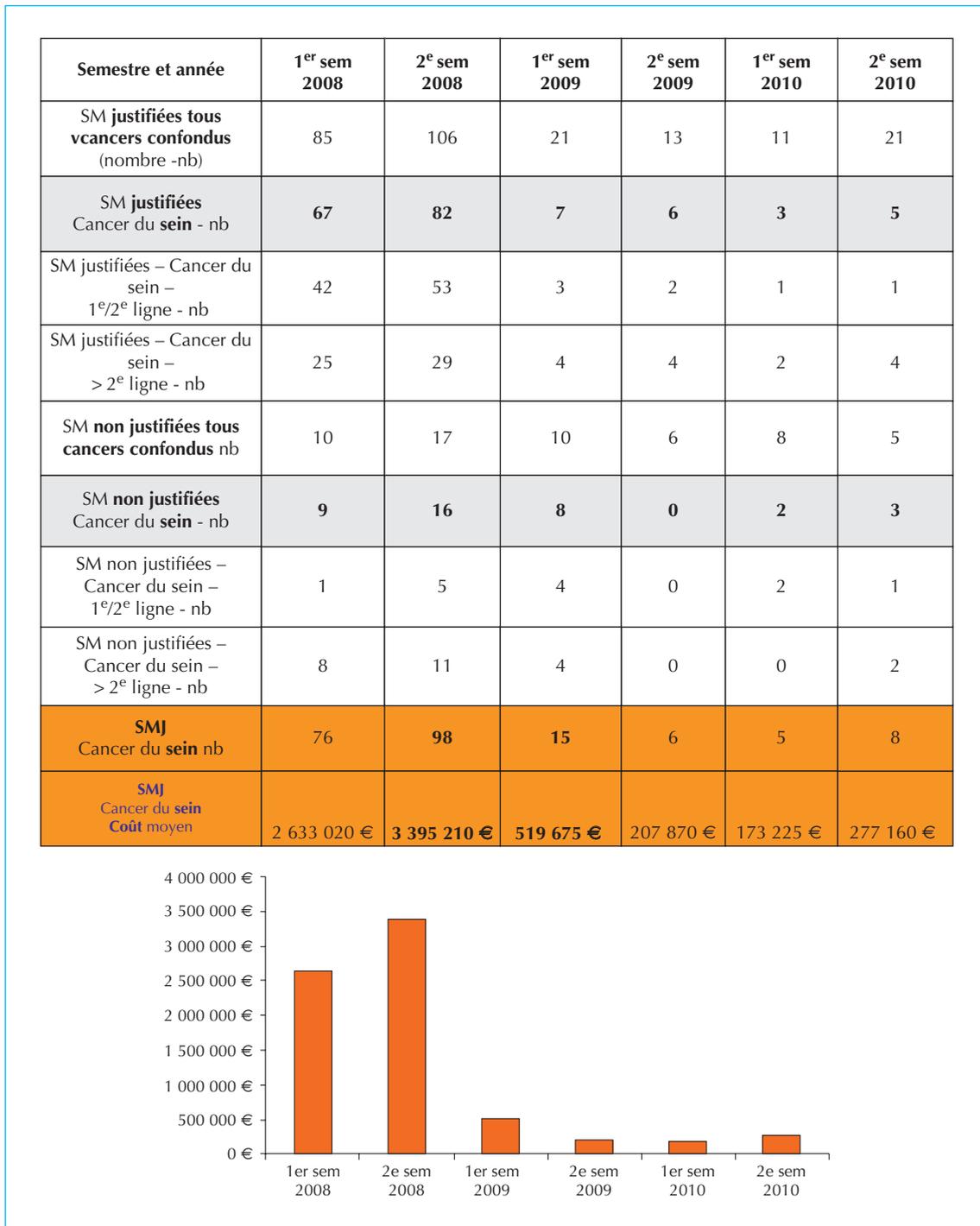
faible : l'absence de référentiels permettant de définir clairement les situations pertinentes ou pas en dehors de l'AMM. C'est pourquoi, dès 2004, l'Observatoire a réalisé ce référentiel par médicament qui a laissé place aux référentiels nationaux à partir de 2007. Ce travail est actualisé tous les ans.

Entre 2004 et 2008, la mise en place d'une démarche médicale raisonnée scientifique et éthique a permis de réaliser de fortes économies pour le système de soins. Cette démarche est transposable à tout médicament et toute prescription.

Pour la gemcitabine, la diminution de la prescription est liée à l'arrêt des prescriptions pour des localisations non reconnues. Par ailleurs, comme il était constaté une forte proportion de décès sous gemcitabine (26 % AG 09 12 2005) dans des phases avancées de la maladie, cela a amené la communauté scientifique inter régionale à initier une réflexion sur l'optimisation des thérapeutiques en fin de vie : quelle thérapeutique pour quel rapport bénéfice/risque ? La diminution nette de la prescription de gemcitabine dans l'inter région par rapport à la moyenne nationale de prescriptions a interpellé le laboratoire pharmaceutique concerné qui a multiplié les échanges pour promouvoir son produit.

L'économie réalisée concernant le bévacizumab dans le cancer du sein est probablement minimisée car il a été comptabilisé deux séjours par mois alors que le paclitaxel implique trois séjours lorsqu'il est administré en hebdomadaire.

C'est la réflexion et les échanges autour de ces situations précises qui ont permis l'optimisation de l'usage et donc l'économie substantielle réalisée à l'époque. Cela est rendu possible grâce à un suivi très précis de ces molécules (ligne thérapeutique, localisation, association, nombre de cures, date de début et fin de



**Figure 3.** Situations médicales à justifier du bévacizumab dans le cancer du sein entre 2008 et 2010 (nombre et coût moyen).

traitement, date de décès. . .), ce qui ne pourrait pas être réalisé avec une approche globale.

Par ailleurs, les patients traités de façon temporaire dans les établissements de l’inter région ne représentent que 4 % de la population incluse à partir du moment où la cause d’arrêt est connue.

Au-delà de ces exemples, les outils mis au point par l’Observatoire et les échanges basés sur l’écoute, la confiance et l’objectivité ont permis de réduire, toutes molécules confondues, les prescriptions non justifiées et donc de pouvoir assurer le meilleur usage du médicament pour le patient au meilleur coût.

Il est important de noter que cette réflexion collective et participative n'est pas retrouvée dans les autres régions du territoire et que l'optimisation qualitative et quantitative est le fruit du travail mené au sein de l'inter région.

Tout cela ne serait possible sans le soutien et l'entière adhésion des praticiens mais aussi des pharmaciens des établissements de soins des régions Bretagne Pays-de-la-Loire qui se sont investis de façon majeure pour optimiser leur prescription. En effet, la communauté médicale fait partie intégrante du débat et s'approprie les outils proposés.

## Conclusion

Entre 2004 et 2010, le suivi des médicaments anticancéreux par l'Observatoire a permis la mise en place d'outils (référentiels, forum...) qui, associés à la réflexion des cliniciens et la remise en cause de certaines prescriptions, a permis la réduction des prescriptions non justifiées à un niveau très faible (1 % des prescriptions). Par ailleurs, le taux de prescriptions SMJ, toutes molécules confondues, a fortement diminué (de 31 à 3 %). Une part assez modeste a été réorientée vers des prescriptions « Justifications Forum ». Le suivi des recommandations de l'Observatoire par les cliniciens de l'inter région assure au patient le traitement au meilleur rapport bénéfice/risque et assure à la collectivité le bon usage des médicaments anticancéreux au juste coût. L'optimisation de la prescription des médicaments a pour conséquence un gain en termes de survie (globale et sans progression), de bénéfice clinique, de qualité de vie des patients et de tolérance en diminuant le risque d'effets indésirables.

L'économie réalisée dans le contexte de remboursement de l'époque pour la gemcitabine et le bevacizumab est tout à fait transposable à l'époque actuelle, car cette démarche a été initiée par la communauté médicale qui participe toujours aussi activement aux forums, aux propositions d'actualisations des référentiels nationaux ainsi qu'aux essais mis en place par l'Observatoire. Notamment, l'essai de soins courants, Palliachim, poursuit la prise de conscience initiée avec la gemcitabine sur la thérapeutique en fin de vie et l'évaluation des pratiques professionnelles réalisée dans un établissement de l'inter région. Cette étude pose la question de la chimiothérapie non pertinente évitable aux stades avancés de la maladie. Un score biologique et clinique du patient obtenu avec des données simples est corrélé, en prospectif, à la survie des patients à deux mois. Il représente un outil d'aide potentiel à la décision pour le clinicien en termes de choix vers une chimiothérapie ou des soins palliatifs plus appropriés. Cette étude de santé publique de grande envergure (plus de 100 investigateurs dans l'inter région) s'ouvre désormais aux autres régions. ▼

**Remerciements.** Remerciements à Mlle Aude de Fallois et à Mesdames Fanny Marhuenda et Delphine Déniel Lagadec, Attachées de Recherche Clinique de l'Observatoire dédié au Cancer B PL pour leur aide précieuse dans la rédaction de cet article ainsi qu'aux Drs Maupetit, Rondeau et Zamparutti pour leur relecture avisée.

**Conflits d'intérêts :** aucun.

## Références

1. Grudé F, Metges JP, Bourgeois H, Douillard JY, Riché C. Productions de l'Observatoire des Médicaments et des Innovations Thérapeutiques des régions Bretagne et Pays de la Loire : OMIT B PL. *Nouv Cancerol* 2009 ; 2 : 121-5.
2. Metges J, Grudé F, Faroux R, et al. FOLFIRI bevacizumab in unresectable metastatic colorectal cancer (UMCC) in the true life, feasible in elderly patients (EP): results of the cohort from OMIT Bretagne-Pays de Loire. *ASCO – Gastrointestinal Cancers Symposium* 2009 : A398.
3. Metges JP, Gamelin E, Grudé F, et al. A European relementation for cetuximab still required the EGFR positive status: Results of a French Translational Study OMIT of 329 patients to define if this criteria is relevant. *36th ESMO congress* 2010 : A4395.
4. Grudé F, Ramée JF, Guivarch L, et al. Efficacy and safety of panitumumab in mCRC patients: a post-AMM OMIT study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : A608.
5. Metges JP, Gamelin E, Douillard JY, et al. Management of unresectable metastatic colorectal cancer (MCRC) in the real world with successive regimens with targeted therapies (bevacizumab and cetuximab): the experience of the OMIT Bretagne Pays de la Loire. *ECCO 15 – ESMO 34th* 2009.
6. Metges J, Raoul J, Achour N, et al. PANERB study: panitumumab after cetuximab-based regimen failure. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : e14000.
7. Bourgeois H, Dupuis O, Denis F, et al. Long term persistent alopecia and suboptimal hair regrowth after adjuvant chemotherapy for breast cancer: alert for an emerging side effect: ALOPERS observatory. *35th ESMO Congress* 2010 : A3848.
8. Bourgeois H, Dupuis O, Denis F, et al. Alopecies persistantes après chimiothérapies adjuvantes dans le cancer du sein: alerte sur l'émergence d'effets secondaires: observatoire ALOPERS. *2<sup>e</sup> Congrès de l'Association francophone pour les soins oncologiques de support* 2010.
9. Grudé F, Campone M, Lortholary A, et al. Étude de phase IV de pharmacovigilance portant sur la toxicité cardiaque du trastuzumab en néoadjuvant et adjuvant dans le cancer du sein. Analyse conduite par l'Observatoire des Médicaments et des Innovations Thérapeutiques de Bretagne et des Pays de la Loire (OMIT B PL). *Oncologie* 2010. doi: 10.1007/s10269-010-1888-5.
10. Ruellan AL, Belissant E, Bourgeois H, et al. Collaboration entre OMIT et CRPV : premiers résultats sur la pharmacovigilance des anticancéreux. *La Lettre du pharmacologue* 2012.
11. Bourgeois H, Traoré S, Solal-Celigny P, et al. Assessing 2-month clinical prognosis in patients with solid tumors: First results of Pronopall study. *36th ESMO Congress* 2011 : E6-1106.
12. Feldman D, Maupetit JC, Clerc MA, Donny P, Grudé F, Duveaux C. Médicaments innovants et coûteux : leur bon usage, une réalité ? *Gestions hospitalières* 2010 : 505-9.
13. Circulaire n° DSS/1C/DGOS/PF2/2010/389 du 12 novembre 2010 relative à la mise en œuvre des dispositions relatives à la maîtrise des produits de santé des listes en sus/actions locales à conduire en 2010 et 2011 (application du dispositif de régulation). <http://www.euro-pharmat.com/documents/circulaire.pdf>.
14. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon 2nd JE, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 1253-9.
15. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon 2nd JE, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4722-9.
16. Grudé F, Campone M, Frenel JS, et al. Bevacizumab and irinotecan in recurrent glioblastoma (GBM): results of retrospective cohort

stud of the OMIT Brittany and Pays de la Loire. *47th ASCO Congress* 2011 : A2086.

**17.** Debrix I, Sitbon M, Khalil A, Benomar A, Becker A, André T. Référentiel de bon usage et Thésaurus national de cancérologie digestive: analyse des écarts à l'hôpital Tenon. *Bull Cancer* 2009;96: 147-55.

**18.** Cloughesy T, Vredenburgh JJ, Day B, *et al.* Updated safety and survival of patients with relapsed glioblastoma treated with bevacizumab in the BRAIN study. *J Clin Oncol* 2010;28 (suppl; abstr 2008).

**19.** Friedman HS, Prados MD, Wen PY, *et al.* Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733-40.

**20.** Kreisl TN, Kim L, Moore K, *et al.* Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740-5.

**21.** Riou F, Metges JP, Beauchamp C, Gamelin E, Riché C, Grudé F. Targeted therapies (bevacizumab, cetuximab) in the treatment of metastatic colorectal cancer: an observational "real-life" study in Western France. *Annals of Oncology* (soumis).