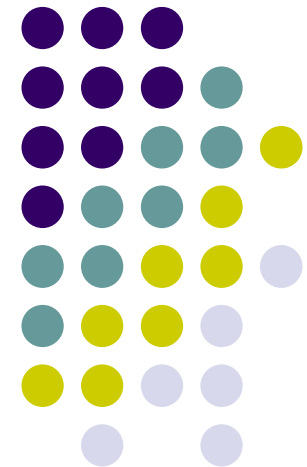


# ETUDE PHARMACOEPIDEMIOLOGIQUE TEMODAL\*



**SFPO - Nice**  
**Octobre 2007**



# 21 centres participants !!



**= 21 équipes pharmaceutiques  
mobilisées ! + 1 groupe coordination**



# Introduction :le Temodal®: quelques rappels



- Agent alkylant antinéoplasique
- Prise orale
- Bonne tolérance
- Bon passage dans le LCR
- Indications AMM:
  - Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en association avec la RT puis en traitement en monothérapie
  - Gliome malin, tel que glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique, présentant une récurrence ou une progression après un traitement standard.

# Spécificités du Temodal®?



- Absence de référentiel de juste prescription.
- AMM bien codifiée en terme d'indications, de schémas posologiques...
- Mais de nombreuses autres utilisations hors AMM, entre autres par manque d'alternatives thérapeutiques.
- Dispensation hospitalière exclusive  
⇒ facilite le recrutement pharmaceutique des patients et la collecte des données



# Objectif général de l'étude

- Identifier la population traitée en pratique clinique sur un échantillon large de patients traités
- Pour quelles indications ?
- Selon quelles modalités ?
- La prescription du Temodal\*(TMZ) répond-elle en terme de bon usage aux normes imposées pour d'autres anticancéreux ?

# Grandes questions relatives à l' utilisation du Temodal® en pratique clinique (1) (relevé non exhaustif)



- Quels patients ? Définir la population traitée
- Quelles indications ?
  - % de traitement pour tumeurs cérébrales primitives ?
  - % de traitement pour métastases cérébrales d'autres cancers ?
  - % de traitement pour mélanome malin métastatique ?
- A quel moment dans la prise en charge ?
  - Après chirurgie? Après radiothérapie ?
  - Après quel type de chimiothérapie ?

# Grandes questions (2)



- Par indication :
  - % de 1ère ligne
  - Durée moyenne
  - % d'effets indésirables et cycle d'apparition
  - % effets indésirables à l'origine d'un arrêt de traitement
  - % d'arrêt de traitement (quelle que soit la cause)
- Réponse:
  - % de répondeurs
  - Durée réponse
  - Survie à 6 mois, 9 mois, 1 an..



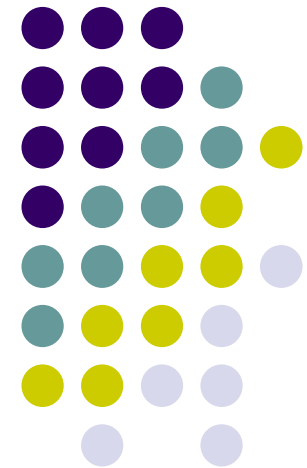
# Grandes questions (3)



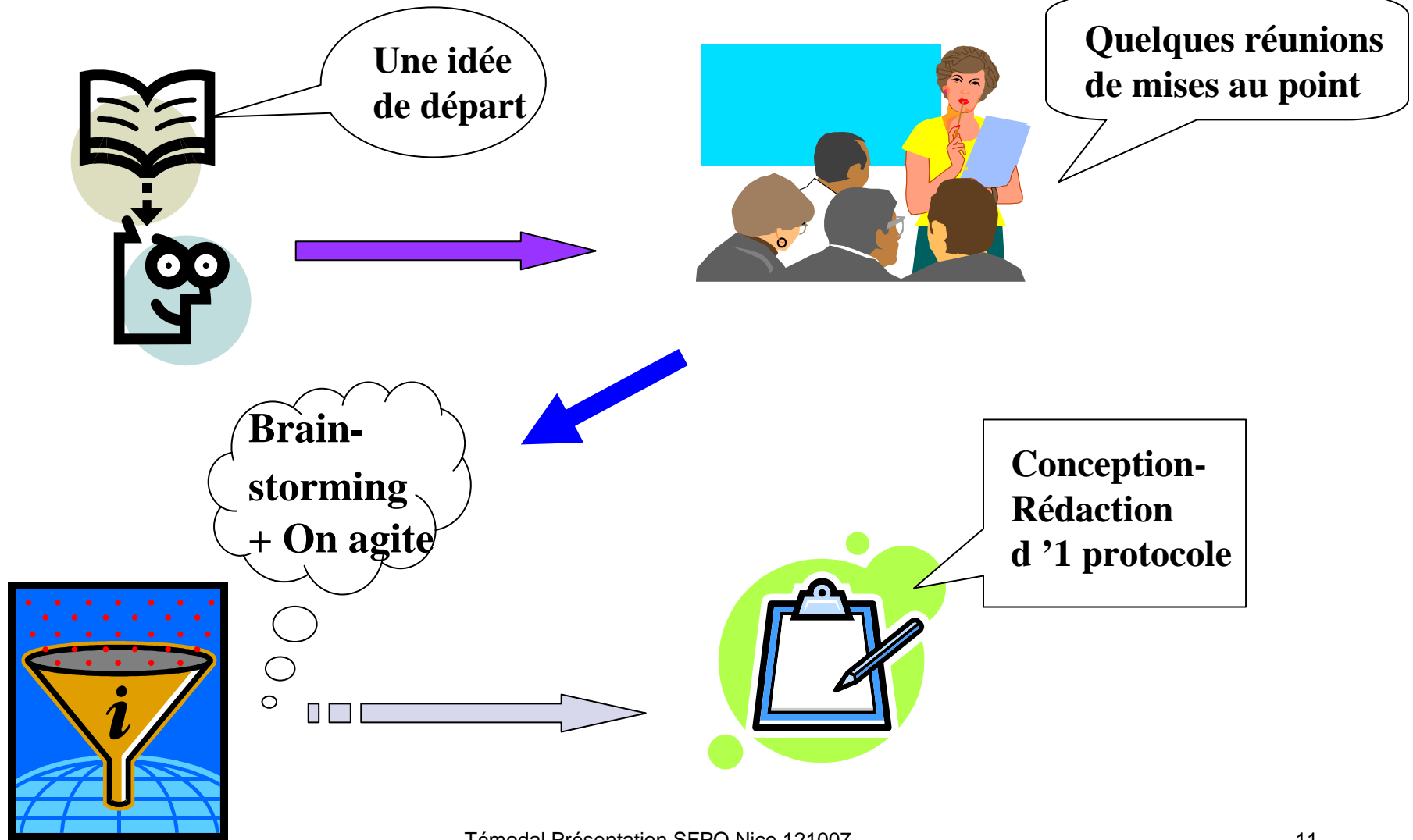
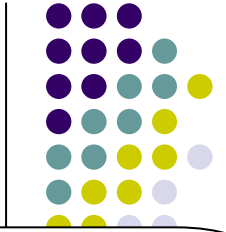
- Niveau de prescription :
  - Niveau 1, 2 ou 3
  - (CF référentiel...)
  - Exprimable en nombre de cures, nombre de patients
  - Expression économique

# Méthodologie

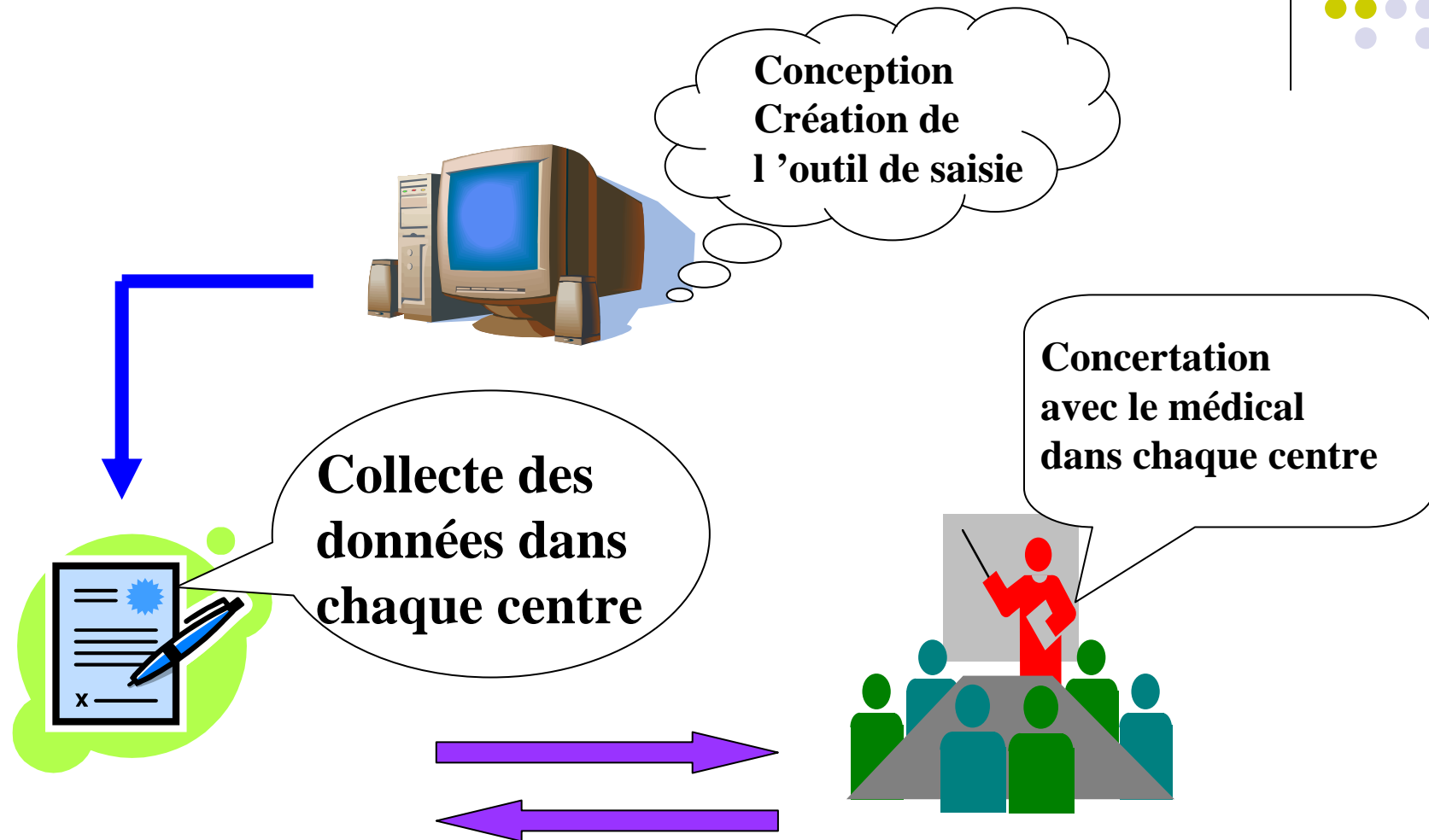
---



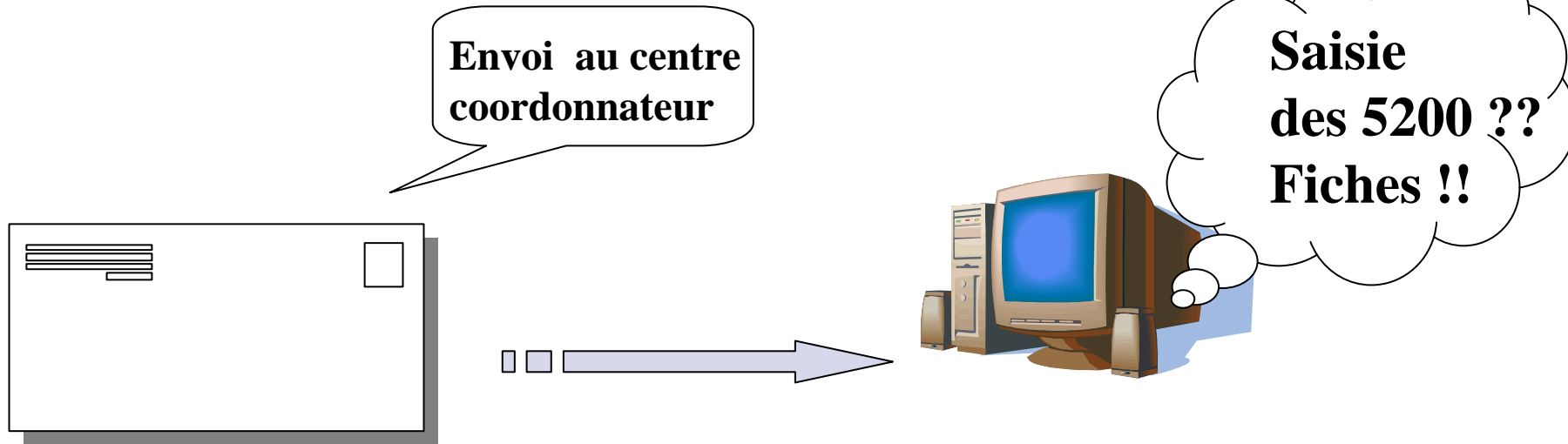
# L'organisation logistique (1)



# L'organisation logistique (2)



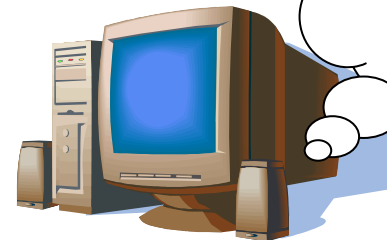
# L'organisation logistique (4)



# L'organisation logistique (3)



**Création d'un référentiel  
« Groupe Experts »**

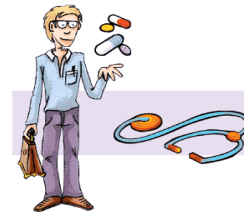


**ANALYSE  
des 4512 ??  
Fiches !!**

# L'organe de liaison (Actualité)



*La lettre Témodal®*



N°4



14 centres nous ont envoyé leurs fiches récapitulatives portant mention des patients inclus à ce jour.

Bravo à eux, et merci à tous les autres et notamment à ceux qui s'y sont engagés à nous adresser leurs fiches récapitulatives .....

Rappelons que cette fiche (à envoyer à chaque fin de mois) a été créé afin :

- de repérer facilement et rapidement le numéro d'inclusion local des patients

.....

- Si vous êtes confrontés à des difficultés techniques, n'hésitez pas à nous contacter,.....

- **9 Lettres au total**

- **+ infos ascendantes: 2 numéros d'appel + 1 Mail**

## Au-delà des schémas de synthèse (1)...



- Convaincre les pharmaciens des centres prescripteurs de Témodal\*
- S'interfacer dès le départ avec le médical (ANOCEF)
- Plannifier - Anticiper
- Investir -Recruter pour piloter le projet
- Soumettre CCTRIS - CNIL (700 patients...)
- Classer-Tracer



## Au-delà des schémas de synthèse (2)...



- Sécuriser
- Par rapport à quel standard ?
- Création d'un référentiel = Analyse de la littérature - synthèse - échange – rédaction
- Analyser au regard des référentiels (AMM, référentiel expert)
- Présenter.....

# Ce qu'ils en ont pensé....

(synthèse de témoignages de centres très impliqués).



## ● Points Forts

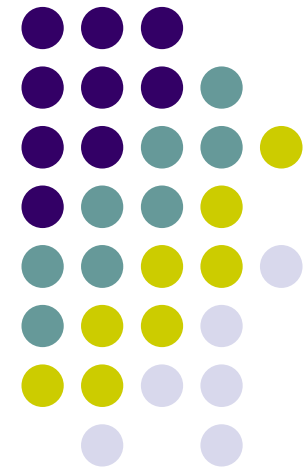
- Pour une prescription que l'on croit bien connaître....
- Opportunité d'aller + loin avec les équipes médicales dans l'évaluation de nos pratiques
- Questions sur nos modalités de dispensation, les patients traités
- Participation à un travail collectif pharmaceutique sur 1 prescription hospitalière

## ● Difficultés

- Charges de travail (recueil) importantes
- Paraît sans fin,
- Avec en plus les relances parce que telle ou telle donnée est manquante

# Premiers Résultats

---

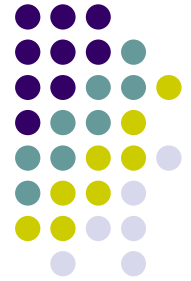




# Quelques chiffres clés (1) !

- 18 centres participants (a CHU + b CAC +d CH + e privé)
- Soit 66 % des centres pressentis !!
- Ces 21 centres représentent N% de la consommation nationale du TEMODAL\* (source Schering)
- 638 patients, soit en moyenne  $7.0 \pm 4.9$  fiches/patient
- 4512 Fiches, soit  $251$  fiches/centre  $\pm 189$
- De 7 à 796 Fiches/centre
- Durée moyenne de suivi  $7.3$  mois  $\pm 6.8$

# La population traitée : données démographiques



- Age moyen: 55.4 ans  $\pm$  14.1
- Sexe ratio H/F: 58%/42%
- P% de patients hospitalisés/total patients traités (si accessible ?)

# Les indications: Approche globale



- 611 (95.7 %) patients traités pour **tumeur primitive cérébrale**, correspondant à Y% des traitements en quantité/quantité totale
- 20 (3.1 %) patients traités pour **mélanome malin**, correspondant à Y% des traitements en quantité/quantité totale
- 7 (1.1 %) patients traités pour **métastase cérébrale d'autres cancers**, correspondant à Y% des traitements en quantité/quantité totale

# Les indications: Typologie Détailée (courbe avec chiffres ??)



Type de tumeur	Grade	Nbre et % de patients	Nbre et % de cures
GBM	IV		
Astrocytome anaplasique	III		
OAA / ODA	III		
OA / OD	II		
Gliomatose cérébrale			
Métastases cérébrales d'autres cancers			
Mélanome malin métastatique			
Autres			

# Autres Indications rares (liste)



- Rareté des indications ↯ absence d'études de phase III voire de phase II pour le TMZ comme pour les autres chimiothérapies (Niv E)

Astrocytomes pilocytiques Gr I	Lymphomes cérébraux	Xantho lymphocytomes pléiomorphes	Sarcome d'Ewins
Astrocytomes Fibrillaires et gemistocytique Gr II	Gliosarcomes	Tumeurs glioneuronales	Médulloblastomes
Ependymomes	Xanthoastrocytomes pléiomorphes	Carcinomes hypophysaires	Adénocarcinome sphénoïdale



# Lignes de traitement (courbe avec chiffres ??)



- % de patients traités en protocole Stupp (1<sup>ère</sup> ligne)
- % de cures représentées par ce protocole Stupp
  
- % de patients traités en 2<sup>nd</sup>e ligne
- % de cures représentées en 2<sup>nd</sup>e ligne
  
- % de patients en traitement d'entretien (>6 cycles)
- % de cures représentées par ces traitements d'entretien (>6 cycles)



# Traitements antérieurs

- Pas de ttt antérieur = 174 patients (27.2%)
- 464 patients ont eu un ttt antérieur
  - chimio seule pour 9 patients (1.4%)
  - chirurgie seule pour 264 patients (41.3%)
  - radiothérapie seule pour 27 patients (4.2%)
  - radio + chimio pour 17 patients (2.6%)
  - radio + chirurgie pour 64 patients (10.0 %)
  - radio + chirurgie + chimio pour 40 patients (6.2 %)

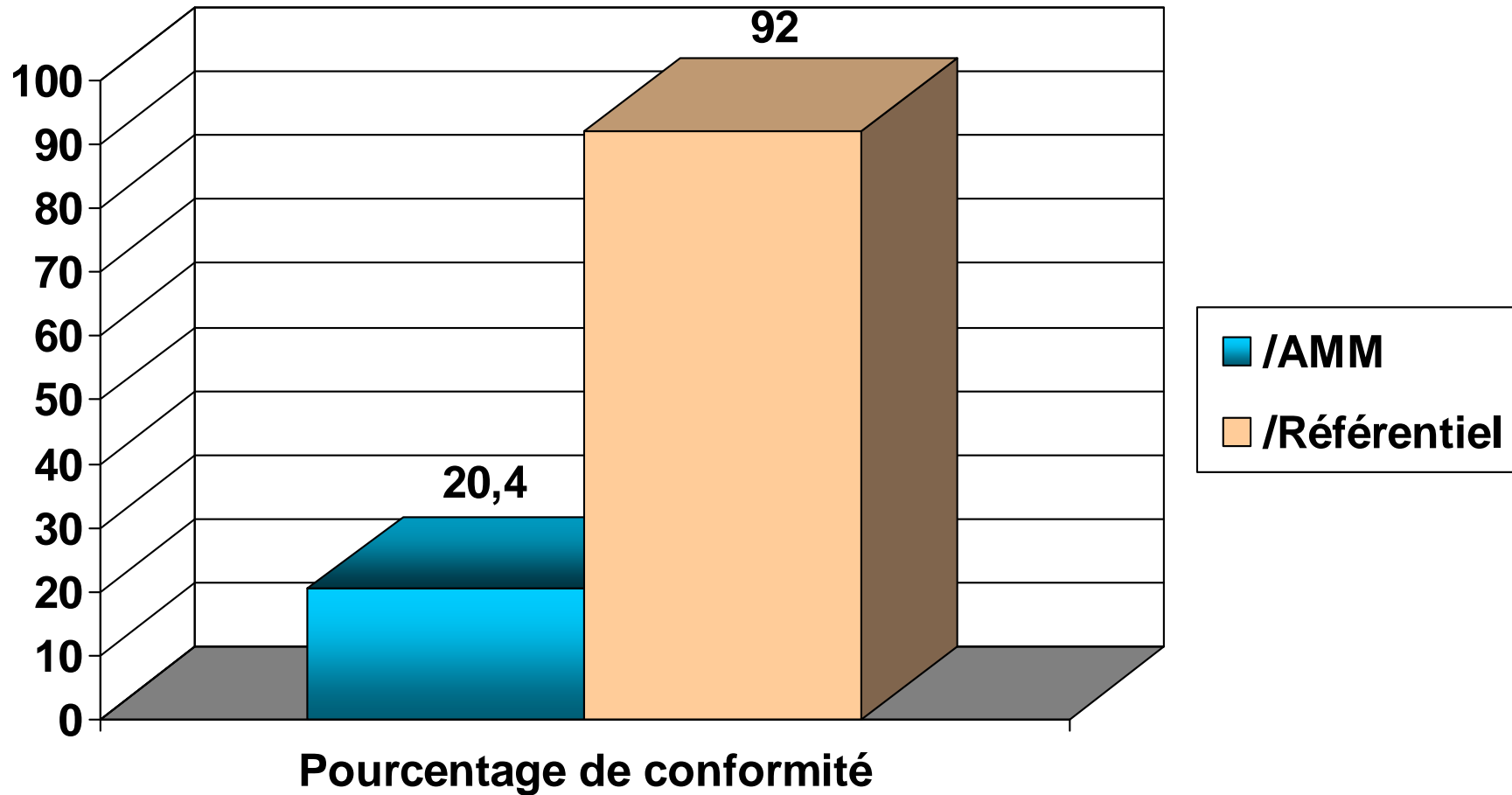
# Grandes lignes du référentiel « indication »



- Au-delà de l'AMM
- A partir de l'analyse de la littérature par 1 groupe médico-pharmaceutique :

<b>TYPE DE TUMEURS</b>	<b>NIVEAU DE PREUVES</b>
Haut grade	Niveau 2
Bas grade	niveau 2
Mélanome malin métastatique	non évalué
Métastases cérébrales d'autres cancers	non conforme

# Conformité des indications (exprimé en %/nombre de cures)



# Les posologies (1)



- Posologie moyenne en  $\text{mg}/\text{m}^2$  en induction  $\pm$
- Posologie moyenne en  $\text{mg}/\text{m}^2$  en entretien  $\pm$
- % de cures où non correspondance entre posologie référentiel et posologie prescrite (seuil 10, 15, 20% au global ????)
- % de cures où non correspondance entre posologie prescrite et dose dispensée (seuil 10, 15, 20% au global ????)
- Exprimable en % de patients (intérêt ???)

# Les posologies (2)



- % de cures réalisées à poso > AMM
- % de cures réalisées selon des séquences de traitement différentes des 5 jours/28 jours de cycle
- Principales causes de diminution de posologie (qualitatif)
- % de réduction quand il y a réduction de poso
- Fréquence des posologies diminuées/posologies standards
- **Aucun autre schéma que l'AMM documenté par une étude robuste et concluant à l'intérêt démontré d'aucune autre séquence ou intensification de doses**



# Les combinaisons de traitements

- Toutes combinaisons :
  - TMZ - nitroso-urées (les + explorés)
  - TMZ - cisplatine
  - TMZ - thalidomide
- Niveau C- de preuve
  - séries consécutives publiées et aucun développement ultérieur de ces combinaisons

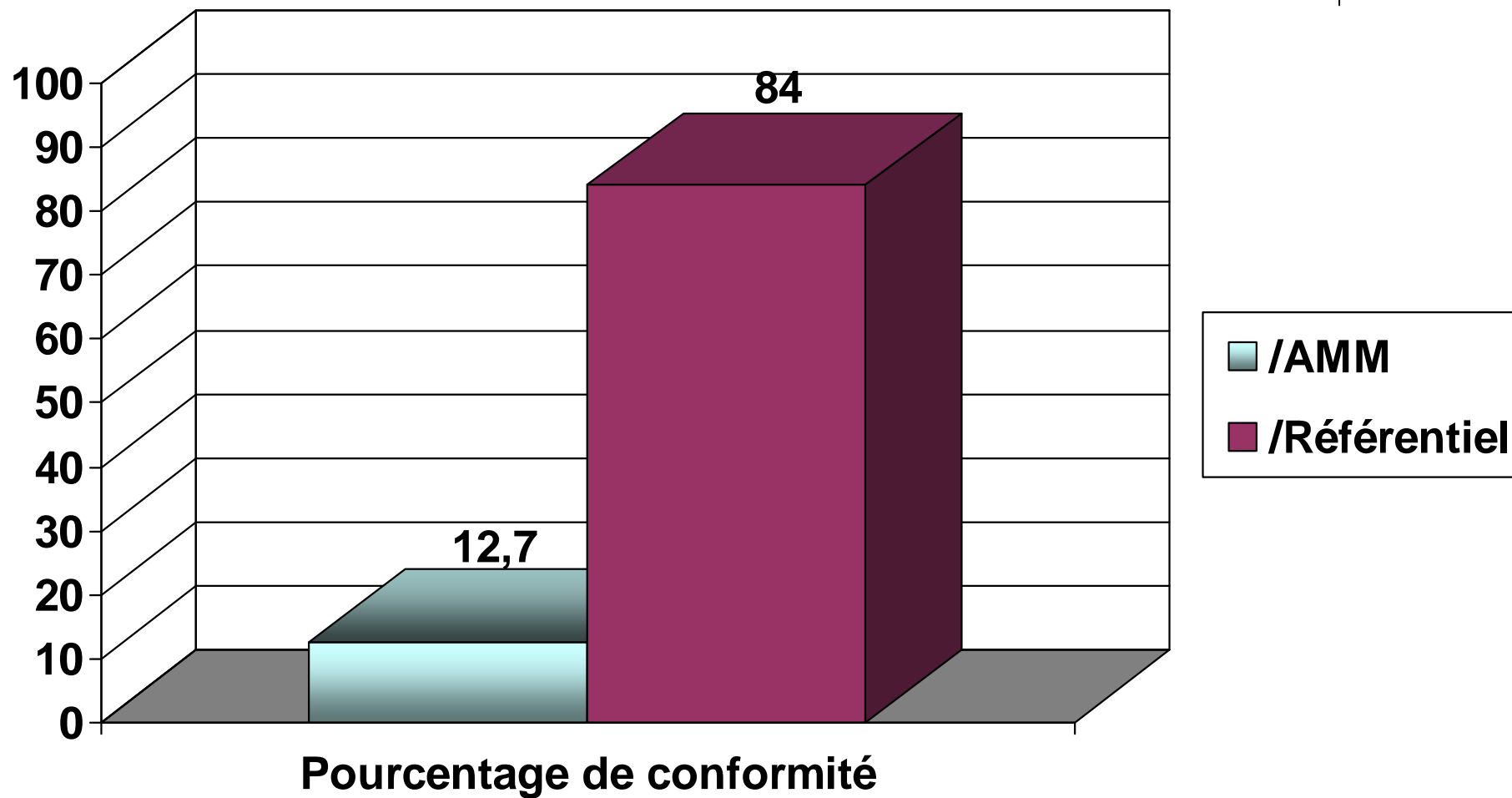


# Suivi des traitements

- Pour grade III et IV :
  - Suivi clinique et imagerie (IRM) évoqué dans 1 étude (Stupp) et fixé à 3 mois
  - Délai repris par le groupe d'experts (niveau E)
- Pour grade II :
  - Suivi clinique et imagerie (IRM) proposé dans un délai de 4 à 6 mois (niveau E)
  - Non conformité du suivi défini si délai >6 mois



# Conformité (indications + schéma posologique + combinaisons + suivi - exprimé en % /nombre de cures)



# Coût du mésusage (???)



- Pour le hors référentiel et hors AMM (les 2) nombre de gelules correspondants (si accessible)
- A Partir cohorte 6 mois représentant X% de la conso annuelle en France, simulation à 1 an avec extension centres non participants si conforme économie de x Milliers d'€
- Mais ne représentant que y % des dépenses pharmaceutique Témodal\* (Coût Témodal mésusage/coût total Témodal)



# Durée des traitements

- Délai diagnostic – mise sous traitement
  - Pour toutes les prescriptions
  - Pour certaines indications
- Globale pour patients dont traitements achevés à la fin de l'étude
- % encore sous traitement lors de l'arrêt de l'enregistrement des données
- Par indication « segmentée » (bas grade, haut grade, mélanome malin métastasé ou non, métastases cérébrales d'autres cancers)

# Cause d'arrêt des traitements



- Echappement (Nombre et % de patients/total traités)
- Intolérance (Nombre et % de patients/total traités)
- Décès (Nombre et % de patients/total traités)
- Autres



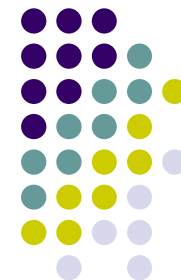
# Réponse au traitement (1)

- % de documentation des réponses :
  - Effectif patients où existe au moins une documentation de la réponse
  - Exprimé en nombre de cures
- % de patients répondeurs global et typologie de la réponse:
  - Répondeur
  - Stable
  - En progression
- Par indication



## Réponse au traitement (2)

- Par ligne de traitement
- Jusqu'à combien de lignes de traitement
- % de vivants au bout de X mois de suivi
- Parmi survivants, % identifiés répondeurs sur au moins un des cycles



## Réponse au traitement (3)

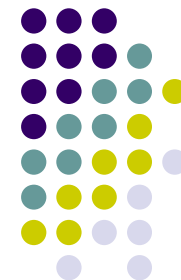
- Nombre et % de patients décédés en fin de recueil
  - Stratification par âge
  - Médiane de survie de ces patients/indication
- % de patients survivants à 6 mois
- à 9 mois (Combien et quel % de l'effectif suivi à 9 mois)



# Effets indésirables (1)

- % d'effets indésirables déclarés (?)
- Par type d'effets
  - Hématologiques: thrombopénie, neutropénie, lymphopenie
  - Nausées/ vomissements
  - Constipation
  - Asthénie
  - Autres
- % de prophylaxie/effet indésirable attendu





## Effets indésirables (2)

- Incidence effet(s) indésirable(s)
  - globale
  - dans groupe traité (prophylaxie)
  - et non traité
  - % de patients traités en prophylaxie par:
    - Antiépileptiques
    - Corticoïdes
    - Antiémétiques
    - ATB



# Conclusion (1)

- L 'analyse réalisée montre :
  - La majorité des patients sont traités dans un périmètre bien codifié de tumeurs neurologiques
  - 1 conformité à priori modeste par rapport à l 'AMM (x %)
  - 1 conformité beaucoup + satisfaisante au regard d 'un référentiel élaboré selon une méthodologie scientifique à partir des données de la littérature



## Conclusion (2)

- Une plus grande dérive sur les modalités d'administration, séquence de traitement que sur les indications
  - Avec de effets centres
- Limites
  - Peu de centres privés
  - Hypothèse d'une conformité aux bonnes pratiques différentes dans les centres ayant refusé de participer ?