

ETUDE TEMOZOLOMIDE

Journée d'études SFPO

10 octobre 2008 - Paris
Hopital Saint -Louis

P. Tilleul
Pour le groupe SFPO

21 centres participants !!

- | | | | |
|-----|--|----------------------|-------------|
| 1- | M-H Fievet - A. Liou - S. Taillibert | Pitié-Salpêtrière | Paris |
| 2- | S. Gensollen - C. Labrande - Dr O. Chinot | Hôpital Conception | Marseille |
| 3- | S. Pedeboscq - B. Lahille - Dr I. Catry-Thomas | Hôpital Saint-André | Bordeaux |
| 4- | F. De Crozals | Institut C. Regaud | Toulouse |
| 5- | D. Prebay - D. Exinger - E. Vergnes - Dr R. Schott | Paul Strauss | Strasbourg |
| 6- | C. Audeval - E. Raingeard - Dr M. Campone | CLNCC R. Gauducheau | St Herblain |
| 7- | R. Chevrier - M. Grugneaux | CLNCC Jean Perrin | Cl° Ferrand |
| 8- | M. Billard - V. Bertholle | CHU | Lyon |
| 9- | D. Charlety - Dr F. Berger | CHU | Grenoble |
| 10- | M. Duban - M. Mantelin | CLNCC | Dijon |
| 11- | P. Leynia De La Jarrige | CLNCC | Angers |
| 12- | I. Debrix | Tenon | Paris |
| 13- | C. Bertrand - S. Granry - Dr T. Lesimple | CLNCC Eugène Marquis | Rennes |
| 14- | M-N. Lefebvre - M. Yilmaz - C. Schlemmer - Dr Dubois | CHU | Lille |

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

15-	V. André - C. Mabillais	CHU	Tours
16-	M. Douaphars	CLNCC	Rouen
17-	F. Pinguet - M. Fabbro	CLNCC	Montpellier
18-	M. Favier - C. Cousin - A. Dutray	Hôpital Caremeau	Nîmes
19-	A. Lagarde	CHU	Limoges
20-	I. Madelaine	Hôpital Saint Louis	Paris
21-	F. Blanc-Legier - N. Pluja-Jean	Clinique Sainte Catherine	Avignon

Coordination :

I. Borget : IGR Thèse Doctorat Économie de Santé
Y. Hassani : Interne
M. Brignone : Interne Master M2 Recherche Clinique
P. Tilleul : Coordonnateur du Projet - SFPO.

Groupe référentiel :

S. Cartalat-Carel Lyon
O. Chinot Marseille
L. Taillandier Nancy
S. Taillibert Paris

Pourquoi le Temodal® ?

Pas de référentiel de juste prescription.

Mais de nombreuses autres utilisations hors AMM, entre autres par manque d'alternatives thérapeutiques.

AMM bien codifiée en terme d'indications, de schémas posologiques...

Dispensation hospitalière exclusive.

- Facilite le recrutement « pharmaceutique » des patients
- Facilite la collecte des données

Objectifs général de l'étude (1)

Identifier la population traitée
en pratique clinique sur un
large échantillon de patients

Pour quelles
indications ?

- AMM ?
- Indications référencées ?

Objectifs général de l'étude (2)

A quel moment dans la prise en charge ?

Après chirurgie ?

Après radiothérapie ?

Après chimiothérapie ?

Selon quelles modalités ?

Posologie ?

Associations ?

Durée ?

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

% de 1^{ère} ligne

Identification + % d' effets indésirables

La prescription du Temodal[®] (TMZ) répond-elle en terme de bon usage aux normes imposées pour d'autres anticancéreux ? (référentiel)

Autres questions soulevées

**Repérage d'un coût pharmaceutique
du mésusage :**

Indications Niveau 3
(démontrée non
efficace)

Durée de traitement
très > durée préconisée
dans indications AMM

Méthodologie

L'organisation logistique (2)

Au niveau de chaque centre

Concertation avec le corps médical de chaque centre

Recueil local des données – Consolidation

Envoi des fiches au centre coordonnateur

Au niveau du centre coord.

Conception-création de l'outil de saisie

Saisie des fiches

+ Soumission CCTIRS + CNIL

Analyse des données

Création d'un référentiel à partir des 5 niveaux de preuve de l'HAS

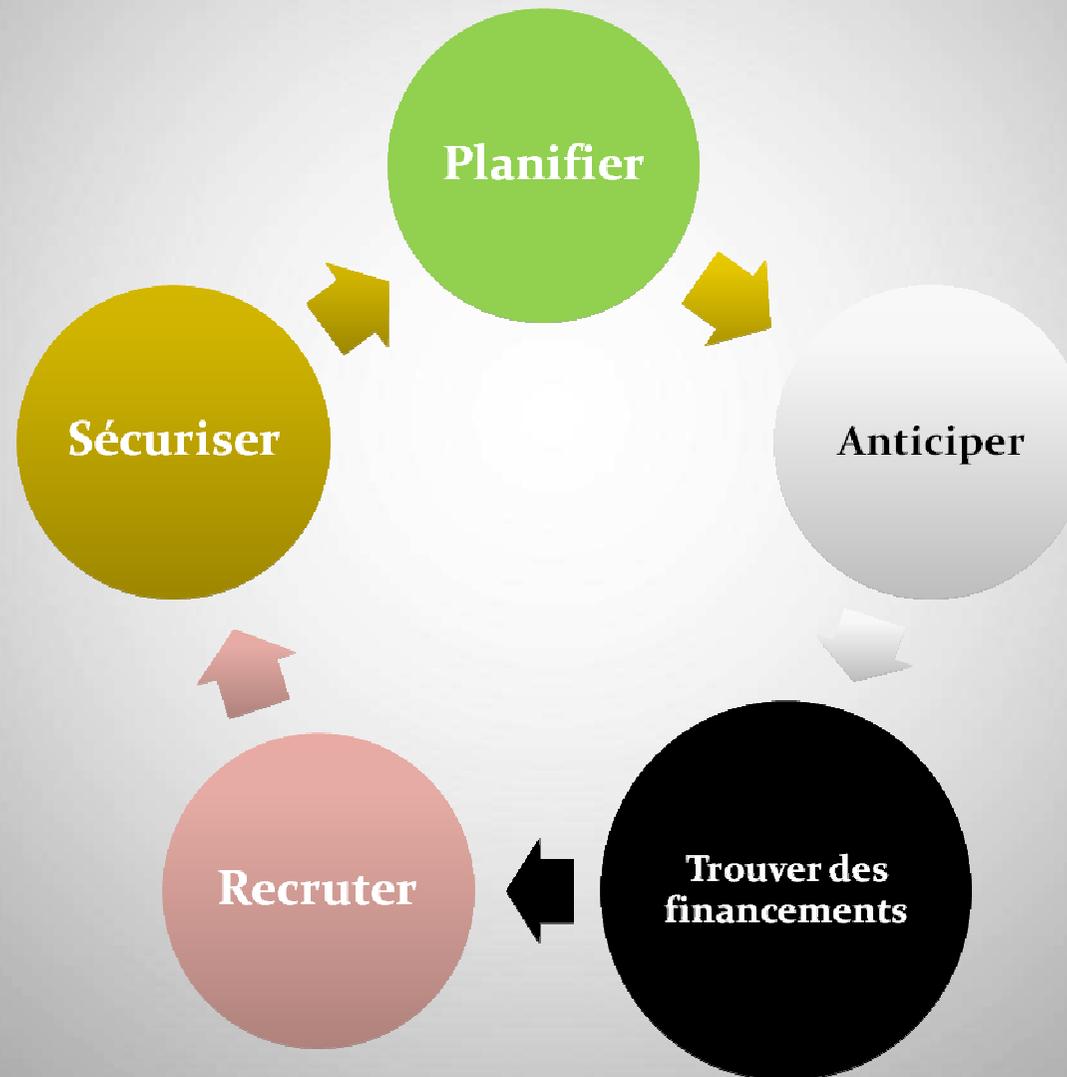
- A partir des données de la littérature
- Par un groupe expert Médico-pharmaceutique (En partenariat avec l'ANOCEF*)
 - * = *Association des Neuro Oncologues d'Expression Française*

Création de l'export fichier de recueil → Logiciel SAS

Des dizaines d'heures de travail pour programmer les requêtes

...Pour les automatiser et les sécuriser (multiples validations)

Au-delà de cette organisation....



Résultats

Données démographiques (1)

- 21 centres participants (11 CHU + 9 CAC +1 privé)
- Soit 62 % des centres pressentis !
- Ces 21 centres représentent 39 % de la consommation nationale du Temodal® (source Schering-Plough)
- **831 patients adultes**, soit en moyenne $7,2 \pm 4,7$ fiches/patient
- En moyenne, **38 patients par centre** ± 33 [3-133]
- **5982 fiches**, soit 272 ± 254 fiches/centre

Données démographiques (2)

- Age moyen: **54 ans** \pm 14 [18 – 95]
- Sexe ratio H/F: **57%** / **43%**
- Durée moyenne de suivi dans l'étude : **8,1** mois \pm 7,2

Traitements antérieurs

- Pas de ttt antérieur = 215 patients (25.9%)
- 616 patients ont eu un ttt antérieur
 - chirurgie seule pour 336 patients (40,4%)
 - radio + chirurgie pour 92 patients (11,1 %)
 - radio + chirurgie + chimio pour 62 patients (7,5 %)
 - chirurgie + chimio pour 57 patients (6,9%)
 - radiothérapie seule pour 35 patients (4.2%)
 - radio + chimio pour 23 patients (2.8%)
 - chimio seule pour 11 patients (1.3%)

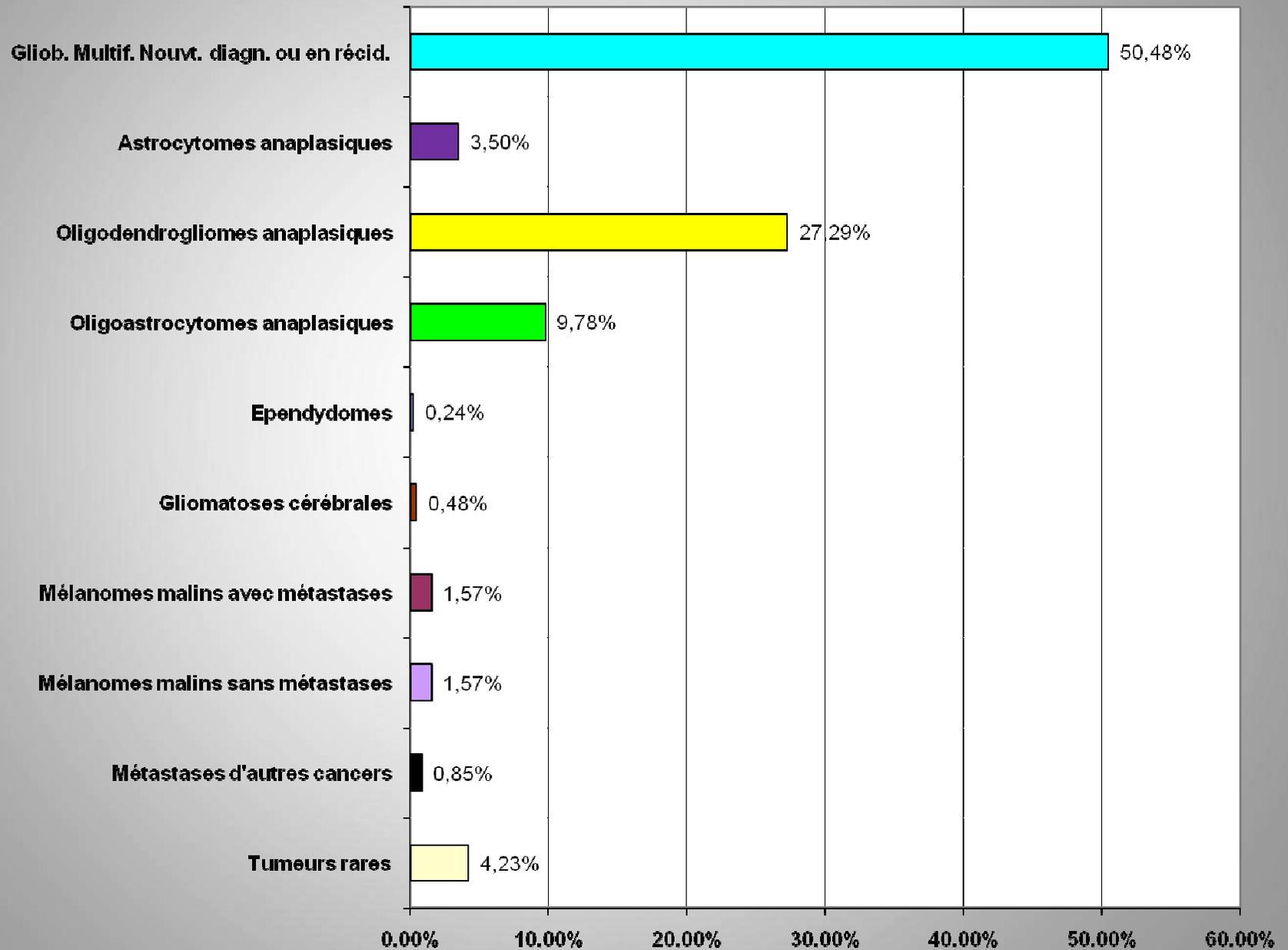
Lignes de traitement (toutes cures confondues)

- Traitement de 1^{ère} ligne = aucun traitement par chimiothérapie avant initiation par TMZ
 - 81,6 % de patients
- Traitement de 2^{ème} ligne
 - 18,4 % de patients

Les indications: approche globale

- 795 (96,0 %) patients traités pour **tumeur primitive cérébrale**
- 26 (3,1 %) patients traités pour **mélanome malin dont 50% de formes métastatiques**
- 7 (0,8 %) patients traités pour **métastase cérébrale d'autres cancers**
- 3 données non-renseignées

Les indications: Typologie détaillée (par patient)



Grandes lignes du référentiel « indication »

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

TYPE DE TUMEURS	NIVEAU DE PREUVES
Haut grade hors AMM	Niveau B2 en récurrence C en 1 ^{ère} ligne
Bas grade	Niveau B2
Tumeurs rares	Niveau C, D et E suivant la nature de la tumeur
Métastases cérébrales d'autres cancers	Non-conforme Niveau C
Mélanome malin métastatique ou non	Non évalué

Au-delà : quelques indications rares

Pour ces indications :

Absence d'études de phase III, voire de phase II pour le TMZ

.....Comme pour les autres chimiothérapies (Niveau C, D et E)

Représente 37 patients (4%)
et 284 cures

Exemples :

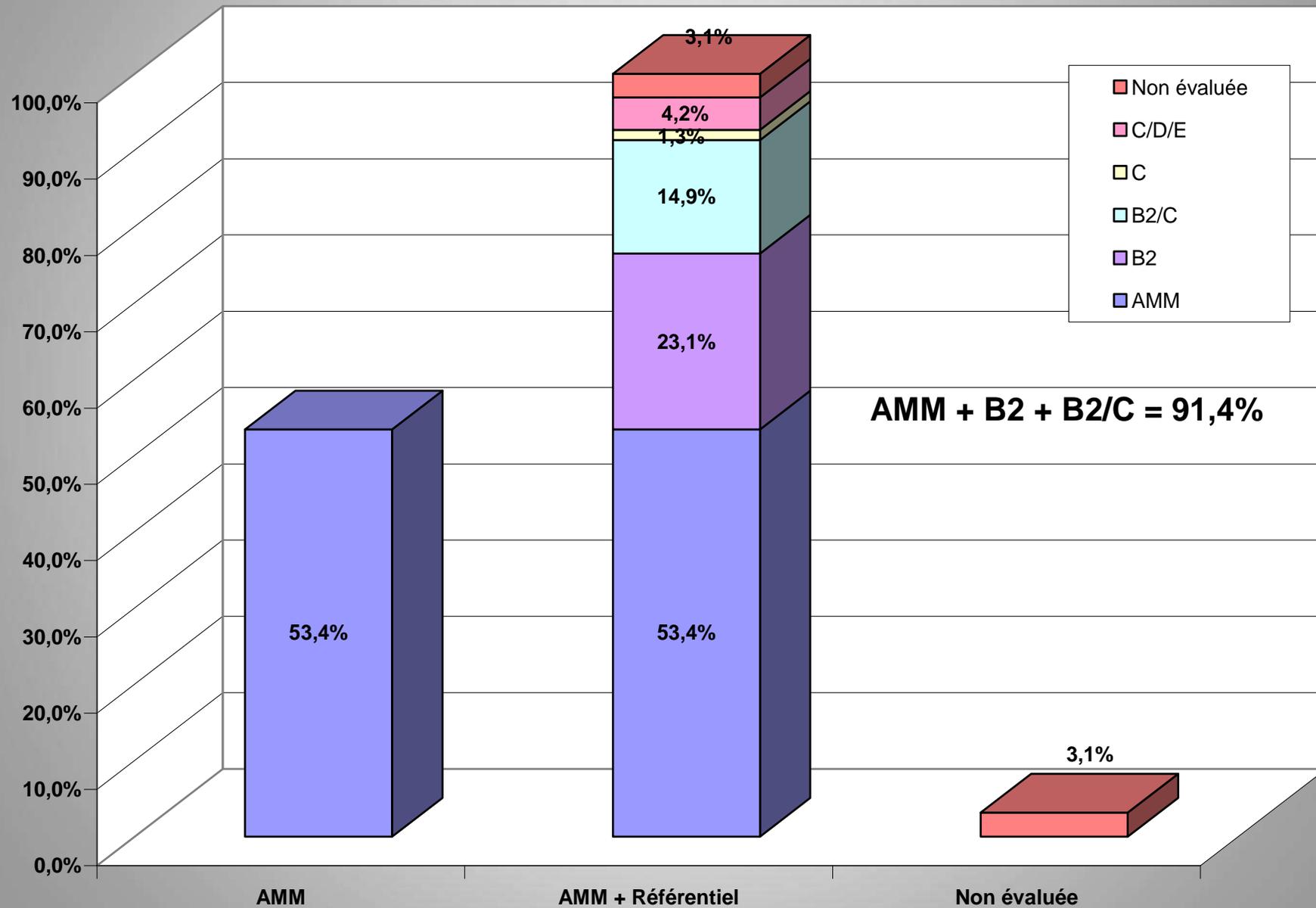
1 astrocytome pilocytique Gr I,

2 lymphomes cérébraux,
1 sarcome d'Ewing,

6 astrocytomes fibrillaires et gémistocytiques gr II,

3 tumeurs glioneuronales,

Conformité des indications



Analyse de conformités dans les indications AMM

1. **Posologie**
2. **Association**
3. **Durée TMZ – Durée des cycles**
4. **Nombre de cycles**

Glioblastome malin nouvellement diagnostiqué

Phase concomitante

Temozolomide **75mg/m²**
radiothérapie 60Gy
- 42 jours -

4 Semaines d'arrêt

Phase de monothérapie

Jusqu'à 6 cycles de monothérapie de 28 jours

5 jours de traitement
23 jours d'arrêt

Cycle 1

Temozolomide
150 mg/m²

Cycles 2 à 6

Toxicité durant le 1er cycle ?

oui

Temozolomide
100 mg/m²

non

Temozolomide
200 mg/m²

Les posologies (1)

- Pas d'étude supportant un aménagement des doses, en dehors de problème de tolérance.
 - Posologie moyenne en mg/m² en **phase concomitante**: 100 mg ± 42 (Rappel poso AMM =75mg/m²)
 - Posologie moyenne en mg/m² en **monothérapie**: 173 mg ± 35 (Rappel poso AMM =150-200 mg/m²)

Les posologies (2)

- Dans 24,1 % des cures, non correspondance entre posologie référentiel et posologie prescrite
- Majoritairement des poso. supérieures aux poso AMM (21,5% des cures)
 - Posologie dépassant en moyenne la posologie AMM de 21 mg/m² ± 38
- Faible nombre de cures avec réduction de posologie /posologies référentiels (2,6%)

Les associations et 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
- Retrouvées dans **11,7% des cures**
- Classées non-conformes

La durée de TMZ / cycle et durée des cycles

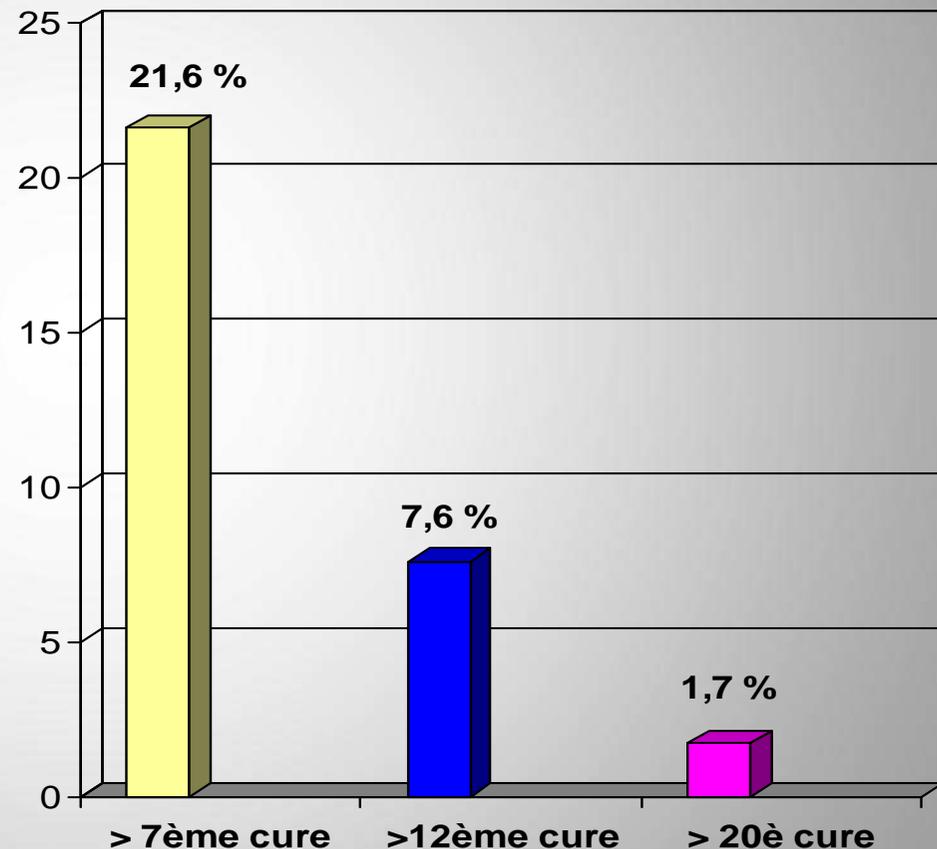
- **Durée de traitement de TMZ par cycle**
 - 84% des cures conformes
 - Si non-conforme, durée moyenne de TMZ / cycle < de 5 jours \pm 24 par rapport à l'AMM
- **Durée des cycles**
 - 90% des cures conformes
 - Si non-conforme, durée moyenne des cycles < de 4 jours \pm 12 par rapport à l'AMM

Durée totale de traitement = nombre de cycles (AMM)

Traitement d'entretien

(au delà du 7^{ème} cycle) :

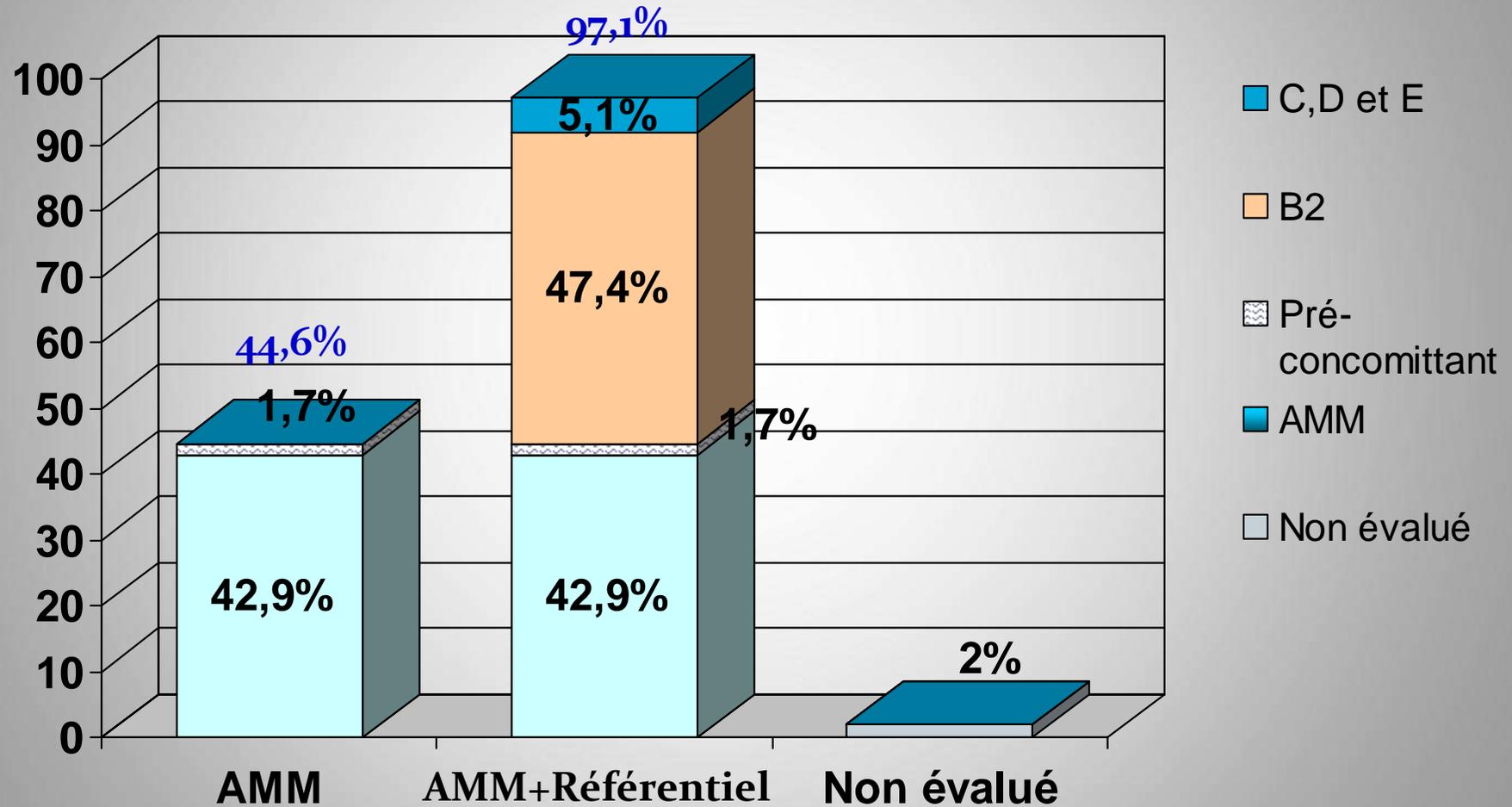
- 10% de l'ensemble des cures
- 21,6 % parmi les cures de l'indication AMM
- 27% dans l'indication GBM nouvellement diagnostiqués (seule indication pour laquelle la durée est codifiée)



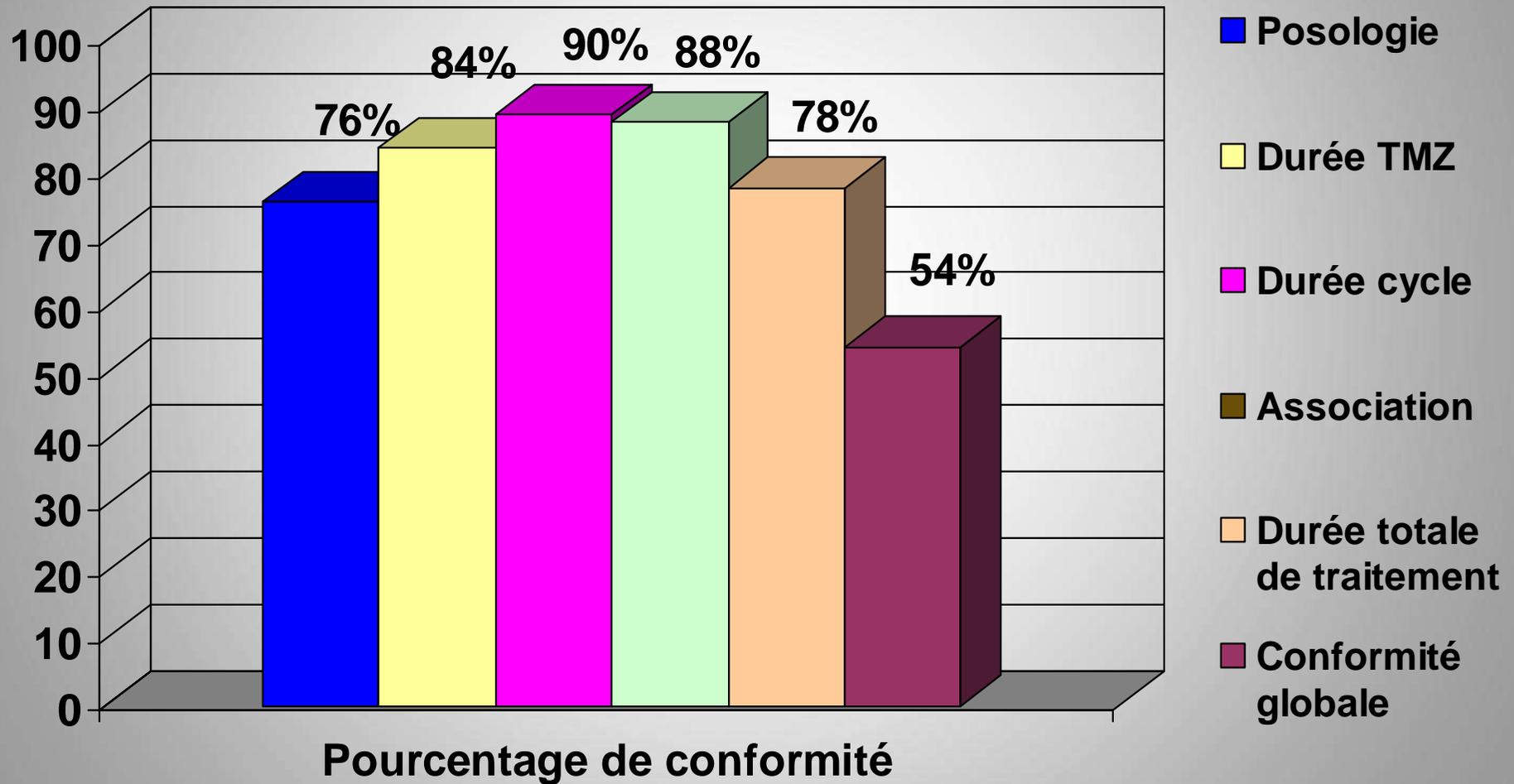
Les phases pré-concomittantes

- Ne concernent que les glioblastomes nouvellement diagnostiqués
- Initiation du traitement par Temodal* dans l'attente d'un RV en radiothérapie
- Consiste en **au moins** une cure de Temodal* à la dose de 150 mg/m², 5j/28j en monothérapie
- En théorie, considéré comme non-conforme, mais difficulté de juger cette pratique pragmatique....
- Ne Concerne que 35 patients et 43 cures

Analyse intégrant les phases pré-concomittantes



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



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 (avis d'experts)**

Réponse au traitement

- 729 (88%) patients où existe au moins une documentation de la réponse au cours des 7 premières cures
- Durée de traitement globale pour patients dont traitements achevés à la fin de l'étude: 7,7 mois \pm 6,9
- 157 patients décédés (18,8%) en fin de recueil

Arrêt du traitement par TMZ

- **46,6 % patients encore sous traitement** lors de l'arrêt de l'enregistrement des données
- Cause d'arrêt des traitements
 - Fin du cycle (36 patients - 4,3%)
 - Effets indésirables (31 patients - 3,7%)
 - **Échappement = progression sous ttt (167 patients - 20,1%)**
 - Décès (80 patients - 9,6%)
 - Autres (128 patients -15,4%)

Tolérance (1)

- Effets indésirables déclarés dans 33 % des cures
- Dont
 - Hématologiques: 9%
 - Nausées: 8% / vomissements: 4% + combinés: 2%
 - Constipation : 5%
 - Maux de tête : 5%
 - Asthénie : 18%

Traitements prophylactiques

- % de patients traités en prophylaxie par:
 - Antiépileptiques : 63%
 - Corticoïdes : 42%
 - Antiémétiques : 86%
 - ATB (Bactrim®) : 8%

Coût du mésusage

1/ Indication métastases cérébrales

- Représentent 32 cures
- Coût moyen de 2410 euros/cure soit **77 120 euros**

2/ Cure au-delà de 12 :

- En moyenne = 1744 euros/cure
- Soit pour 731 cures : **1 274 864 euros**

Coût total du mésusage = 1 351 984 euros

Soit 11,6% du coût de l'ensemble des cures enregistrées

Conclusion (1)

- L'analyse réalisée montre :
 - Majorité des patients (96 %) traités dans un périmètre bien codifié de tumeurs neurologiques
 - Une conformité à priori modeste par rapport à l'AMM (44,6 %)
 - Une conformité beaucoup plus satisfaisante (97,1 %) au regard d'un référentiel élaboré selon une méthodologie scientifique à partir des données de la littérature
 - Une plus grande dérive sur les modalités d'administration (posologie + durée) que sur les indications

Conclusion (2)

- Limites
 - Peu de centres privés et de CH
 - Hypothèse d' une conformité aux bonnes pratiques différentes dans les centres ayant refusé de participer ?
- Communication des résultats à des congrès (pharmacoépidémiologie, pharmaciede Neuro-Onco ? (si possible internationaux...))
- Soumission récente de la Publication du référentiel avec neuro-onco de l'ANOCEF
- Soumission des résultats de l'étude prévues semestre 1 - 2009