



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I

2009

FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE INDUSTRIELLE et BIOMEDICALE

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 03 septembre 2009

par **PIERRE LOGE**
né (e) le 04 septembre 1979

Conformément aux dispositions de l'arrêté

du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT
de DOCTEUR en PHARMACIE

Etude e-OMEDIT et appariement FICHCOMP-RSA :

Deux approches complémentaires
dans l'évaluation des pratiques de prescription
de 6 spécialités facturées en sus des GHS en région Alsace

Membres du Jury

Président : M. Stéphane GIBAUD, Professeur, Université de Nancy

Juges : M. Bruno MICHEL, Docteur, ARH Alsace
Mme. Christel PIERRAT, Docteur, ARH Lorraine
M. Serge THEOBALD, Docteur, Centre de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss
M. Thierry VANDAMME, Professeur, Université de Strasbourg

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU.....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU.....	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE.....	Hématologie

Adel FAIZ.....	Biophysique-accoustique
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER.....	Sémiologie
-------------------------	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD.....	Anglais
-------------------------	---------

ASSISTANT

Annie PAVIS.....	Bactériologie
------------------	---------------

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET.....	Directeur
Jeannine GOLEC.....	Responsable de la section Pharmacie- Odontologie

*Je dédicace ce mémoire à ma mère,
dont le départ, prématuré,
ne lui a pas permis de partager avec nous ces moments importants.*

Remerciements

En préambule de ce travail, je tiens à remercier :

Monsieur Bruno Michel, qui a accepté d'être mon directeur de thèse, qu'il reçoive ici l'expression de ma gratitude et de ma reconnaissance pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, mais surtout pour son soutien, sa gentillesse, la qualité de ses conseils et de son encadrement scientifique.

Mes plus sincères remerciements vont au Professeur Stéphane Gibaud, pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse, ainsi que pour son soutien au cours de mon internat et pendant le stage passé dans son service à Neufchâteau.

Je remercie également Madame Christel Pierrat, le Docteur Serge Theobald et le Professeur Thierry Vandamme pour leur participation à ce jury. Qu'ils reçoivent ici toute ma gratitude.

Je remercie Monsieur André Aoun pour m'avoir accueilli au sein de l'Agence Régionale de l'Hospitalisation d'Alsace, je lui en suis extrêmement reconnaissant, ainsi qu'à tous les membres de son équipe qui, par leurs conseils et leurs aides précieuses, m'ont permis de mener à bien ce travail.

Je remercie particulièrement Madame Nicole Drogue, sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour, pour les discussions passionnées que nous avons pu avoir sur cette thèse, et tout simplement pour son aide.

Je remercie également Madame Pascale Boeshertz, pour le temps qu'elle m'a consacré.

Je remercie la commission de Cancérologie et son président, le Professeur Jean-Pierre Bergerat, pour le soutien et les conseils prodigués.

Je souhaite remercier Monsieur Bernard Idoux et le Docteur Gerard Lairy pour leurs conseils.

Je remercie toutes les personnes qui m'ont aidé à récolter les données lors de cette étude, pour l'aide apportée:

Madame Delphine Exsinger et aux équipes médicales du centre Paul Strauss,

Madame Françoise Etienne et aux équipes médicales du centre hospitalier de Colmar,

Monsieur Olivier Aujoulat et aux équipes médicales du centre hospitalier de Mulhouse,

Madame Françoise Laurent, Madame Patricia Roquesalane et aux équipes médicales de la clinique de l'Orangerie,

Madame Mélanie Burgin, Madame Anne El Aatmani, et aux équipes médicales des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Je remercie chaleureusement mon père, qui m'a guidé vers les études scientifiques, et qui m'a apporté son aide au cours de cet internat et bien avant.

Merci également à toute ma famille pour le soutien dont elle a fait preuve durant mes études. Je souhaite autant de soutien à ma sœur et mon petit frère qui auront à passer par l'internat.

Je remercie également tous mes amis qui m'ont accompagné tout au long de ce parcours, en se demandant si je comptais quitter un jour la vie estudiantine, pour leur soutien continu et tous les moments que j'ai partagés avec eux.

Enfin, je tiens à remercier Céline, qui me supporte depuis notre rencontre à l'université, pour ses encouragements malgré la distance, et son amour.

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Table des matières

Table des matières	11
Table des illustrations.....	12
1.1. Figures.....	12
1.2. Tableaux.....	13
Introduction	14
1. Matériel et méthode.....	16
1.1. Etude e-OMEDIT : première approche de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP)	16
1.1.1. Médicaments concernées par l'étude e-OMEDIT	16
1.1.2. Population de l'étude e-OMEDIT	17
1.1.3. Sélection des établissements hospitaliers	17
1.1.4. Recueil des données	18
1.2. Appariement FICHCOMP-RSA : seconde approche de l'EPP.....	23
1.2.1. Critères d'inclusion	23
1.2.2. Exploitation des données PMSI	23
1.3. Recommandations de bon usage	25
1.3.1. Référentiels nationaux	25
1.3.2. Référentiels régionaux	26
1.3.3. Etude e-OMEDIT	26
1.3.4. Appariement FICHCOMP-RSA	27
1.4. Analyse statistique.....	28
1.4.1. Qualité de la saisie sur la plateforme e-OMEDIT	28
1.4.2. Description de la population	28
1.4.3. Comparaison de deux répartitions observés	29
2. Résultats	30
2.1. Etude e-OMEDIT : première approche de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP)	30
2.1.1. Contrôle de la qualité de l'étude e-OMEDIT	30
2.1.2. Description de la population	30
2.1.3. Analyse des prescriptions	32
2.1.4. Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anticancéreux	33
2.1.5. Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anti TNF alpha	38
2.1.6. Prescription selon les référentiels de bon usage	40
2.2. Appariement FICHCOMP-RSA : seconde approche de l'EPP.....	46
2.2.1. Description de la population	46
2.2.2. Analyse des prescriptions	47
2.2.3. Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anticancéreux	48
2.2.4. Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anti TNF alpha	53
2.2.5. Prescription selon les référentiels de bon usage	55
3. Discussion	60
3.1. Analyse critique des 2 approches	60
3.2. Données épidémiologiques	63
3.3. Ventilation des prescriptions selon les RBU.....	64
4. Conclusion.....	66

5.	Bibliographie	67
6.	Annexes	69
6.1.	Abréviations	69
6.2.	Glossaire	70
6.3.	Circulaire de juillet 2008 : étude e-OMEDIT	71
6.4.	Liste des établissements ayant agréés au contrat de bon usage 2009.....	80
6.5.	Référentiels de Bon Usage	81

Table des illustrations

1.1.Figures

Figure 1: Consommation des médicaments d'intérêts en volume et par établissement de santé	18
Figure 2 : Champ de recueil des données démographiques	18
Figure 3 : Exemple de libellés de situation clinique pour les anticancéreux	19
Figure 4: Champ « Autre situation clinique » des médicaments anticancéreux	19
Figure 5: Champ « Informations supplémentaires » des médicaments Avastin® et Gemzar®	20
Figure 6: Champ « Informations supplémentaires » du médicament Herceptin®.....	21
Figure 7 : Exemple de libellés de situation clinique pour les anti TNF alpha	21
Figure 8 : Champ « Autre situation clinique » des médicaments anti TNF alpha	21
Figure 9: Plateforme e-OMEDIT – Choix des fiches médicaments	22
Figure 10: Pyramide des âges de la population de l'étude e-OMEDIT pour la classe des anticancéreux.....	31
Figure 11 : Pyramide des âges de la population de l'étude e-OMEDIT pour la classe des anti TNF Alpha.....	31
Figure 12 : Répartition des prescriptions selon les établissements	32
Figure 13 : Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anticancéreux ..	33
Figure 14 : Situations cliniques ayant motivé la prescription de bevacizumab dans l'étude e-OMEDIT	35
Figure 15: Situations cliniques ayant motivé la prescription de gemcitabine dans l'étude e-OMEDIT	36
Figure 16: Situations cliniques ayant motivé la prescription de trastuzumab dans l'étude e-OMEDIT	37
Figure 17 : Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anti TNF alpha	38
Figure 18 : Situations cliniques ayant motivé la prescription d'infliximab dans l'étude.....	39
Figure 19 : Répartition des prescriptions des situations cliniques d'après la plateforme e-OMEDIT	40
Figure 20 : Répartition des prescriptions des situations cliniques selon les recommandations de bon usage.....	40
Figure 21 : Répartition des situations cliniques pour les anticancéreux selon les recommandations de bon usage.....	41
Figure 22 : Répartition des situations cliniques pour les anti TNF alpha selon les recommandations de bon usage.....	42
Figure 23 : Pyramide des âges de la population des fiches appariées pour la classe des anticancéreux.....	46
Figure 24 : Pyramide des âges de la population des fiches appariées pour la classe des anti TNF alpha.....	47

Figure 25 : Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anticancéreux ..	48
Figure 26 : Situations cliniques ayant motivé la prescription de bevacizumab selon FICHCOMP-RSA	49
Figure 27 : Situations cliniques ayant motivé la prescription de gemcitabine selon FICHCOMP-RSA	50
Figure 28: Situations cliniques ayant motivé la prescription de trastuzumab selon FICHCOMP-RSA	52
Figure 29 : Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anti TNF alpha	53
Figure 30: Situations cliniques ayant motivé la prescription d'inflximab selon FICHCOMP-RSA	54
Figure 31: Répartition des prescriptions des situations cliniques selon FICHCOMP-RSA ...	55
Figure 32: Répartition des situations cliniques pour les anticancéreux selon l'appariement FICHCOMP-RSA	56
Figure 33 Répartition des situations cliniques pour les anti TNF alpha selon l'appariement FICHCOMP-RSA	57

1.2. Tableaux

Tableau I: Liste des médicaments retenus.....	17
Tableau II : Variables extraites de l'appariement FICHCOMP-RSA.....	24
Tableau III : Tableau de correspondance entre les principales situations cliniques et les codes CIM-10.....	24
Tableau IV: Age médian de la population de l'étude selon les classes thérapeutiques	30
Tableau V: Répartition des prescriptions selon les établissements.....	32
Tableau VI: Répartition des prescriptions par sexe	33
Tableau VII : Répartition en % des prescriptions selon les RBU pour la classe des anticancéreux.....	41
Tableau VIII : Répartition en % des prescriptions selon les RBU pour la classe des anti TNF alpha	42
Tableau IX: Prescriptions en situation de groupe III selon les référentiels.....	43
Tableau X: Prescriptions lors de situations « hors référentiels »	44
Tableau XI: Age médian de la population de l'étude selon les classes thérapeutiques	46
Tableau XII : Répartition des prescriptions selon les établissements	47
Tableau XIII : Répartition des prescriptions par sexe.....	48
Tableau XIV: Répartition en % des prescriptions selon les RBU - classe des anticancéreux	56
Tableau XV: Répartition en % des prescriptions selon les RBU - classe des anti TNF alpha	57
Tableau XVI: Prescriptions lors de situations « hors référentiels » dans l'appariement FICHCOMP-RSA	59

Introduction

La loi de financement de la sécurité sociale pour l'année 2004 a introduit la tarification à l'activité (T2A) comme système de financement des hôpitaux disposant d'une activité de type médecine, chirurgie et obstétrique (MCO). La T2A repose sur une logique de mesure de la nature et des volumes des activités et non plus sur une autorisation des dépenses ; se substituant ainsi à la dotation globale de financement (DGF) pour les établissements publics ou participant au service public hospitalier (PSPH) et à la tarification à la journée ou à la prestation pour les cliniques privées. Elle vise à harmoniser les modes de financement des secteurs public et privé. Les activités de type MCO sont désormais financées via la valorisation des groupes homogènes de séjours (GHS) retracés par le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

Les médicaments, tout comme les dispositifs médicaux stériles, ont vocation d'une manière générale à être inclus dans le tarif des GHS. Toutefois, certains médicaments et dispositifs médicaux implantables, à la fois très onéreux et dont la prescription est variable, risquaient d'introduire une hétérogénéité au sein d'un même GHS. C'est pourquoi, afin d'assurer un meilleur accès des patients aux innovations thérapeutiques, certains médicaments et certains produits et prestations (dispositifs médicaux implantables), dont la liste est fixée par arrêtés ministériels, ont été pris en charge en plus du tarif des prestations. Cette prise en charge en sus des GHS répond à l'objectif d'accès à l'innovation thérapeutique au cœur du plan Cancer de 2003 (dont la mesure 46 du plan Cancer «Rapprocher les modes de financement des médicaments et dispositifs onéreux et innovants dans le public et le privé afin de garantir une équité d'accès à ces dispositifs pour les patients[1]»). La détermination des ajustements budgétaires consécutifs à l'application du modèle de T2A reposait sur la transmission aux Agences régionales de l'hospitalisation (ARH) par les établissements de santé de leurs données d'activité et de leurs consommations de médicaments et dispositifs médicaux inscrits sur la liste fixée par arrêté. Pour les médicaments facturés en sus des GHS, un fichier spécifique de transmission des informations a été mis en place en 2004 : le fichier supplémentaire (FICHSUP). A partir de 2007, elles ont été envoyées de manière individuelle (rapportées au numéro de séjour) au moyen d'un fichier complémentaire (FICHCOMP) au résumé de sortie standardisé (RSS).

Le décret relatif à la mise en œuvre du contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations[2] (CBU) vise à suivre les prescriptions des médicaments et des dispositifs médicaux facturables en sus des prestations d'hospitalisation et à garantir la prescription à bon escient dans les établissements de santé, notamment le respect des indications d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et/ou des référentiels nationaux. Les observatoires du médicament des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMEDIT) sont chargés d'animer au niveau régional ou interrégional une politique coordonnée de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux, selon la circulaire de janvier 2006[3]. Ces structures exercent également un rôle de veille, de repérage des évolutions, mais aussi de détection d'émergence de nouvelles pratiques. L'OMEDIT Alsace a été installée en octobre 2005 par le directeur de l'ARH d'Alsace. Selon les médicaments, des commissions techniques (ex : cancérologie, immunologie clinique et biothérapie) ont pour mission d'examiner les champs d'utilisation non couverts par les référentiels de l'AFSSAPS, HAS et INCa et d'élaborer des fiches régionales de bon usage des médicaments facturés en sus des GHS. Elles intègrent les recommandations nationales, mais également étudient certaines situations sur la base d'éléments de preuves bibliographiques jugés pertinents. Un dispositif particulier a été mis en place pour compléter la démarche de production de

référentiels: il s'agit du recueil des données touchant aux indications se situant en-dehors des champs réglementaires ou scientifiquement acceptables (Hors groupes I, II et III des référentiels de bon usage (RBU)). Tous les établissements adhérant au CBU participent au recueil de ces données qui sont soumises à l'avis des membres des commissions techniques adéquates.

A ce jour, la base de données électronique de l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH), disponible à l'échelon régional, permet un suivi des consommations des médicaments facturés en sus des GHS. En termes d'évolution, les dépenses liées aux molécules anticancéreuses de cette liste ont augmenté de 79 % à l'échelon national entre 2004 et 2007 [1]. D'autre part, le taux prévisionnel d'évolution pour l'année 2009 des dépenses d'assurance maladie afférentes aux médicaments, produits et prestations a été fixé à 10 %[4].

Au-delà de cette analyse comptable, deux approches ont été proposées en région Alsace pour aborder de manière qualitative les pratiques de prescription et de s'orienter vers une démarche médico-économique. La première approche a été mise en place pour répondre à la circulaire 2008/240 de juillet 2008[5] relative au dispositif d'observation et d'évaluation des pratiques de prescription des produits facturables en sus des prestations d'hospitalisation : l'étude e-OMEDIT (Annexe 9.3). Ce dispositif a pour objectif de réaliser un suivi qualitatif des données de prescription d'un nombre restreint de médicaments facturés en sus des GHS et choisi par les autorités de santé. Six traceurs ont été ciblés pour cette étude prospective. L'impact des RBU actuel devait y être évalué, et permettre de disposer d'une source d'information pour leurs mises à jour. La seconde approche a été menée à partir de l'appariement des données issues des résumés de sortie anonyme (RSA) et des fichiers FICHCOMP, rétrospectivement. Cette étude visait à apprécier le potentiel des bases de données pour l'évaluation des pratiques de prescription, et à le comparer aux résultats de l'étude e-OMEDIT sur une même période. L'analyse comparative de ces deux approches a permis d'établir les avantages et les limites de chacune d'entre elle dans l'évaluation qualitative des pratiques de prescription.

1. Matériel et méthode

1.1. Etude e-OMEDIT : première approche de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP)

Il s'agissait d'une étude prospective et multicentrique dans les établissements hospitaliers de la région d'Alsace.

1.1.1. Médicaments concernés par l'étude e-OMEDIT

1.1.1.1. Liste des médicaments facturés en sus des GHS

La liste de médicaments facturés en sus des GHS est tenue à jour en fonction des différentes publications au Journal Officiel. En septembre 2008, elle comprenait 95 substances actives (dénomination commune internationale (DCI)), dont 38 anticancéreux (39 %). La plupart de ces substances ont été inscrites lors de la création de la liste en 2005. Deux cent dix-neuf médicaments comprenant ces substances actives sont inscrits sur la liste hors GHS[1].

1.1.1.2. Critères de choix des médicaments facturés en sus des GHS – étude e-OMEDIT

La phase expérimentale du dispositif d'observation et d'évaluation des pratiques par le suivi qualitatif des données de prescription d'un nombre restreint de produits facturables en sus des GHS a été mis en place au niveau national par circulaire. Un comité de pilotage national pluri institutionnel, dirigé par la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS), coordonnait les travaux entrepris dans ce domaine en collaboration étroite avec les institutions nationales expertes, la conférence des directeurs des ARH et l'assurance maladie. Les institutions nationales expertes sont l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), la Haute autorité de santé (HAS) et l'Institut national du cancer (INCa). Ce comité de pilotage a défini les critères de choix des produits ciblés, leur nombre et les modalités de mise en œuvre du suivi qualitatif des données de prescription de ces produits. Les médicaments ciblés répondaient à un ou plusieurs des critères établis dans la circulaire [5] :

- Produits nouveaux avec un impact de santé publique et/ou un impact économique importants ;
- Forte croissance en volume avec pente importante en termes de coûts ;
- Produits dont la traçabilité est facilement organisable par les établissements de santé ;
- Produits particulièrement onéreux représentant des niches potentielles d'économie ;
- Existence à court/moyen terme de référentiels ;
- Ecart importants constatés ou prévisibles par rapport aux référentiels ;
- Nouveaux produits inscrits sur la liste des produits facturés en sus des GHS ;
- Modification récente du rapport bénéfice/risque

1.1.1.3. Médicaments retenus

Six DCI de médicaments facturées en sus des GHS (tableau I) ont été sélectionnés par la circulaire nationale[5] pour la phase d'expérimentation afin :

- D'évaluer la faisabilité et les difficultés de mise en place du dispositif pour chaque région ;
- De proposer une adaptation de l'outil de recueil des données à l'issue de l'expérimentation.

Tableau I: Liste des médicaments retenus

Classe	DCI	Médicaments
Anticancéreux	Bevacizumab	AVASTIN®
	Gemcitabine	GEMZAR®
	Trastuzumab	HERCEPTIN®
Anti TNF* Alpha	Infliximab	REMICADE®
	Etanercept	ENBREL®
	Adalimumab	HUMIRA®

*Tumor Necrosis Factor

1.1.2. Population de l'étude e-OMEDIT

1.1.2.1. Identification et inclusion

Tout patient hospitalisé (hospitalisation partielle ou complète) et ayant reçu l'un des médicaments ciblés (administration effective), sans limite d'âge, de sexe ou de conditionnement du médicament était éligible. Pour un patient donné et une situation clinique donnée, les informations sur la prescription d'un médicament ont été recueillies une seule fois sur toute la période de suivi. L'administration effective du médicament devait se situer entre le 01 novembre 2008 et le 31 décembre 2008 inclus.

1.1.2.2. Critères d'exclusion

Toutes prescriptions en consultation externe ou dans le cadre d'essais cliniques étaient exclues de l'étude.

1.1.3. Sélection des établissements hospitaliers

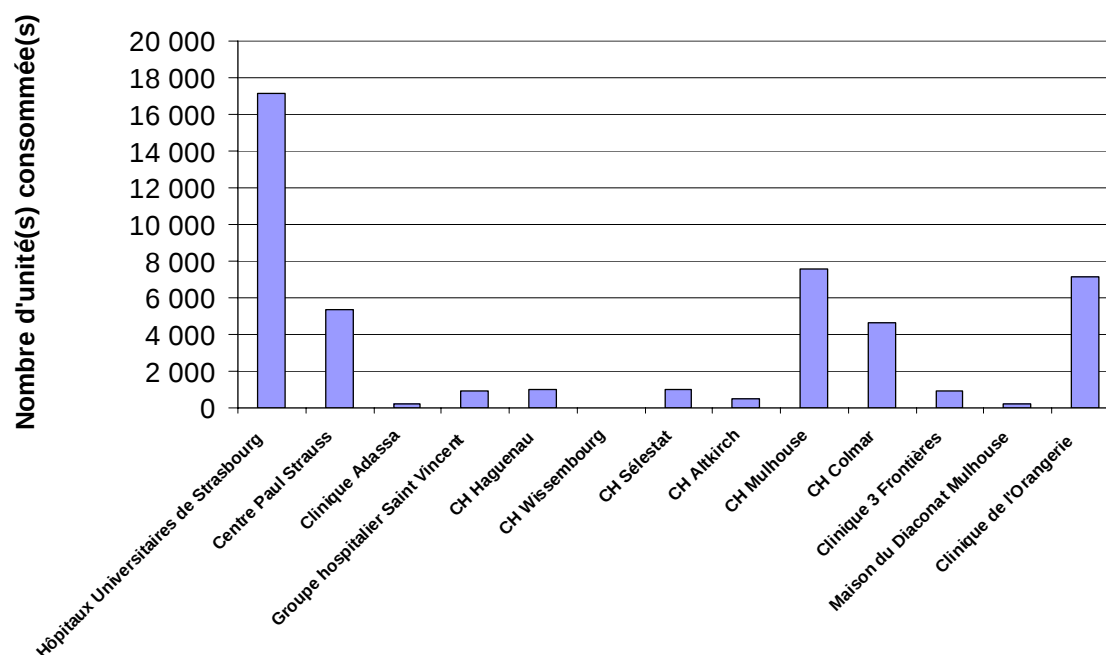
La sélection des établissements de santé publics et privés a été effectuée à partir de la liste des établissements adhérant au CBU auprès de l'ARH Alsace (Annexe 9.4). La liste comprenait 34 établissements:

- 20 établissements anciennement en dotation globale (exDG)
- 11 établissements anciennement en objectif quantifié national (exOQN)
- 3 établissements HAD (hospitalisation à domicile)

La sélection des établissements pour l'étude a été validée par la commission de cancérologie de l'OMEDIT. La commission de cancérologie a retenu les établissements dits de recours ou de référence en cancérologie et concernant la prescription des anti TNF alpha. Cinq établissements représentaient 89% des prescriptions en volume de médicaments d'intérêt dans les établissements. Le volume des prescriptions des établissements publics et PSPH a été déterminé à partir des données de consommation de l'ATIH, et à partir des données fournies par les établissements privés, pour l'année 2007 (figure 1).

- Hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS) (37% des consommations en volume des médicaments d'intérêt en 2007)
- Centre hospitalier (CH) de Mulhouse (16 %)
- Clinique de l'Orangerie (15%)
- Centre Paul Strauss (12%)
- Centre hospitalier de Colmar (10%)

**Figure 1: Consommation des médicaments d'intérêts en volume et par établissement de santé
- Données 2007-**



1.1.4. Recueil des données

1.1.4.1. Variables étudiées

Les données étaient récoltées sur des fiches standardisées, renseignées et validées par les médecins prescripteurs des établissements de santé lors de la prise en charge des patients. Les champs à compléter mentionnaient les variables suivantes (figure 2 à 8):

-Données démographiques

Figure 2 : Champ de recueil des données démographiques

Date :	N° de fiche enregistrée dans e-omedit : (à renseigner par l'opérateur de saisie)
I - Informations sur le patient et la consultation (A remplir obligatoirement)	
Nom Prénom :	
Mois/année de naissance :	
Sexe (H ou F) :	

-Données cliniques

o Classe des anticancéreux

- Spécialité (Avastin®, Gemzar®, Herceptin®)
- Situation clinique du patient (ex : cancer du sein, cancer pancréatique, oncologie pédiatrique)

Figure 3 : Exemple de libellés de situation clinique pour les anticancéreux

II - Situation clinique		
<u>Cancer du sein</u>	Cancer du sein métastatique, en première ligne, en association au paclitaxel	☐
	Cancer du sein métastatique, en monothérapie d'emblée	☐
	Cancer du sein métastatique, association autre que le paclitaxel	☐
<u>Cancer colorectal</u>	Cancer colorectal métastatique, en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine	☐
	Cancer colorectal métastatique après échec irinotécan et oxaliplatine au delà de la 2 ^{ème} ligne de chimiothérapie pour maladie métastatique.	☐
	Cancer colorectal métastatique ou en situation adjuvante en monothérapie	☐
	Cancer colorectal en situation adjuvante en association	☐

Lorsque la situation clinique n'entrait pas dans un des libellés prédéfinis, il convenait de renseigner le champ « Autre situation clinique » (figure 4).

Figure 4: Champ « Autre situation clinique » des médicaments anticancéreux

III - Autre situation clinique		
<u>Catégorie d'âge</u>	Adulte	☐
	Enfant	☐
<u>Localisation générale (repérer le numéro de la localisation générale cochée)</u>	¹ Cancer du sein	☐
	² Cancers bronchiques et oncologie thoracique	☐
	³ Cancers digestifs	☐
	⁴ Cancers gynécologiques (hors sein)	☐
	⁵ Cancers urologiques	☐
	⁶ Cancer ORL	☐
	⁷ Cancers cutanés	☐
	⁸ Cancers hématologiques	☐
	⁹ Autres cancers	☐
<u>Localisation (à partir du numéro de la localisation générale, choisir une des localisations à cocher)</u>	¹ Sein ☐	
	² Cancer bronchique à petites cellules (CBPC) ☐	
	² Autres cancers de l'appareil respiratoire ☐	
	² Mésothéliome ☐	
	² Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ☐	
	³ Cancer colorectal ☐	³ Pancréas ☐
	³ Cancer gastrique ☐	³ Cancer primitif du foie ☐
	³ Intestin grêle et duodénum ☐	³ Anus, canal anal ☐
	³ Œsophage ☐	³ Autre ☐
	³ Voies biliaires et vésicule biliaire ☐	
	⁴ Ovaire ☐	⁴ Vulve ☐
	⁴ Col de l'utérus ☐	⁴ Vagin ☐
	⁴ Corps utérin ☐	⁴ Autre ☐
	⁴ Utérus, non précisé ☐	
	⁵ Prostate ☐	⁵ Testicule ☐
	⁵ Rein ☐	⁵ Voies urinaires ☐
	⁵ Vessie ☐	⁵ Autre ☐
	⁶ Oropharynx ☐	⁶ Gencive ☐
	⁶ Rhinopharynx ☐	⁶ Palais ☐
	⁶ Hypopharynx ☐	⁶ Parotide ☐
	⁶ Larynx ☐	⁶ Glandes salivaires ☐
	⁶ Sinus piriforme ☐	⁶ Amygdale ☐
	⁶ Base de la langue ☐	⁶ Fosses nasales ☐
	⁶ Langue mobile ☐	⁶ Oreille ☐
	⁶ Plancher de la bouche ☐	⁶ Autre ☐
	⁷ Mélanome ☐	⁷ Peau (hormi mélanome) ☐
	⁷ Sarcome de Kaposi ☐	⁷ Autre ☐

III - Autre situation clinique (suite)			
Localisation (à partir du numéro de la localisation générale, choisir une des localisations à cocher)	☐ Maladie de Hodgkin	☐ Leucémie aigue myéloblastique (LAM)	
	☐ Lymphome folliculaire non hodgkinien	☐ Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	
	☐ Lymphome diffus non hodgkinien	☐ Leucémie myéloïde chronique (LMC)	
	☐ Lymphome de la zone marginale	☐ Leucémie à prolymphocytes	
	☐ Lymphome du manteau	☐ Leucémie à tricholeucocytes	
	☐ Lymphome de Burkitt	☐ Myélome multiple	
	☐ Lymphome lympho-épithélioïde (MALT et apparentés)	☐ Maladie de Waldenström	
	☐ Lymphomes périphériques et cutanés à cellule T	☐ Sarcome myéloïde	
	☐ Autres lymphomes non hodgkiniens	☐ Autre	
	☐ Leucémie aigue lymphoblastique (LAL)		
	☐ Thymus	☐ Œil, annexes	
	☐ Cœur, médiastin	☐ Mèninges	
	☐ Os et cartilages articulaires	☐ Cerveau	
	☐ Nerfs périphériques, S.N.A.	☐ Thyroïde	
	☐ Péritoine et rétropéritoine	☐ Surrénale	
	☐ Tissu conjonctif, tissu mou	☐ Autres glandes endocrines	
	☐ Moëlle épinière, nerfs craniens et autres	☐ Siège mal défini	
	Stade de la maladie	☐ néo-adjuvant	
		☐ adjuvant	
☐ avancé			
☐ métastatique 1ère ligne de traitement			
☐ métastatique 2ème ligne de traitement			
☐ métastatique 3ème ligne de traitement			
Schéma de traitement	☐ Monothérapie	☐ Association doxorubicine	
	☐ Association 5-FU	☐ Association épirubicine	
	☐ Association bevacizumab	☐ Association étoposide	
	☐ Association capécitabine	☐ Association gemcitabine	
	☐ Association cisplatine	☐ Association topotécan	
	☐ Association carboplatine	☐ Association fosfamide	
	☐ Association cétuximab	☐ Association interféron	
	☐ Association cyclophosphamide	☐ Association irinotécan	
	☐ Association docétaxel	☐ Association oxaliplatine	
	☐ Association doxorubicine liposomale	☐ Association paclitaxel	
	☐ Association acide folinique + 5-FU + oxaliplatine (protocole Folfox)	☐ Association pemetrexed	
	☐ Association acide folinique + 5-FU + irinotécan (protocole Folfiri)	☐ Association raltitrexed	
	☐ Association Xeloda (capécitabine) + oxaliplatine (protocole Xelox)	☐ Association tégafur/uracile	
	☐ Association Xeloda (capécitabine) + irinotécan (protocole Xeliri)	☐ Association trastuzumab	
	☐ Association gemcitabine + oxaliplatine (protocole Gemox)	☐ Association vinflunine	
	☐ Association à un autre anticancéreux	☐ Association vinorelbine	

Figure 5: Champ « Informations supplémentaires » des médicaments Avastin® et Gemzar®

IV - Informations supplémentaires (à renseigner obligatoirement)	
Schéma thérapeutique décidé en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire :	☐ Oui ☐ Non
Radio-chimiothérapie concomitante :	☐ Oui ☐ Non

Pour l'Herceptin® uniquement (figure 6) :

Figure 6: Champ « Informations supplémentaires » du médicament Herceptin®

IV - Informations supplémentaires (à renseigner obligatoirement)	
Statut HER2 (IHC) :	IHC 0+ ☐
	IHC 1+ ☐
	IHC 2+ ☐
	IHC 3+ ☐
	Non fait ☐
Statut HER2 (FISH ou CISH) :	Positif ☐
	Négatif ☐
	Non fait ☐
Schéma thérapeutique décidé en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire :	Oui ☐
	Non ☐

o **Classe des anti TNF alpha**

- Spécialité (*Remicade®, Enbrel®, Humira®*)
- Situation clinique du patient (*ex : rhumatologie, dermatologie, gastro-entérologie..*) (figure 7)

Figure 7 : Exemple de libellés de situation clinique pour les anti TNF alpha

II - Situation clinique	
Rhumatologie	Polyarthrite rhumatoïde ☐
	Rhumatisme psoriasique ☐
	Spondylarthrite ankylosante ☐
	Spondylarthropathie ou arthrite juvénile idiopathique à forme polyarticulaire ☐
Dermatologie	Psoriasis ☐
	Pyoderma gangrenosum associé à une MICI (maladie inflammatoire chronique intestinale) ☐
	Pyoderma gangrenosum non associé à une MICI ☐

Lorsque la situation clinique n'entrait pas dans un des libellés prédéfinis, il convenait de renseigner le champ « Autre situation clinique » (figure 8).

Figure 8 : Champ « Autre situation clinique » des médicaments anti TNF alpha

III - Autre situation clinique	
Catégorie d'âge	Adulte ☐
	Enfant ☐
Catégorie de pathologie	Dermatologie ☐
	Gastro-entérologie ☐
	Grefe ☐
	Immunologie ☐
	Médecine interne ☐
	Ophtalmologie ☐
	Rhumatologie ☐
	Autre ☐
Schéma de traitement	En monothérapie ☐
	En association à la corticothérapie ☐
	En association aux immunosuppresseurs ☐
	Autre association ☐

1.1.4.2. Procédure de recueil

Afin de faciliter la mise en œuvre du dispositif d'observation et d'évaluation des pratiques de prescription, un correspondant local a été désigné par chaque établissement inclus dans l'étude. Le rôle du correspondant était d'assurer l'interface entre l'OMEDIT et les professionnels de santé de l'établissement. Chaque établissement était libre de définir l'organisation la plus appropriée pour permettre la mise en œuvre du dispositif. L'OMEDIT Alsace a assigné la mission du recueil et de la validation des données à une équipe composée d'un pharmacien et d'un interne en pharmacie.

L'étude se basait sur le recueil prospectif simplifié, pour chaque établissement, des situations cliniques ayant motivé la prescription de médicament d'intérêt pour chaque patient hospitalisé (hospitalisation complète ou partielle) pendant la période de suivi. Les données de prescriptions d'un des médicaments d'intérêt n'étaient recueillies qu'une seule fois par patient, pour une situation clinique donnée, pendant l'étude.

La liste des médicaments dispensés de façon nominative a permis le suivi des prescriptions au niveau des pharmacies à usage intérieur (PUI). Les doublons étaient identifiés et éliminés de la liste fournie par chaque PUI, ainsi que tout patient ne satisfaisant pas aux critères d'inclusions. Une fiche (correspondant au médicament d'intérêt) était adressée au médecin prescripteur pour chaque patient identifié pour être complétée et signée. Dans certains cas, la recherche des données nécessaires aux fiches était réalisée à partir des archives puis validée par le prescripteur. Chaque fiche était ensuite récupérée, enregistrée de manière anonyme sur la plateforme e-OMEDIT (www.e-OMEDIT.fr, figure 9) et validée au niveau régional.

Figure 9: Plateforme e-OMEDIT – Choix des fiches médicaments

The screenshot displays the e-OMEDIT web interface. At the top, there is a header with the DHOS logo, a user profile picture, the 'e-omedit' logo, and logos for HAS, Institut National du Cancer, and afssaps. The main content area is divided into a left sidebar and a central panel. The sidebar contains navigation links for 'Espace National', 'Espace privé', 'Connexion', 'Aide', 'Menu Etablissement hospitalier', and 'Omedit Alsace'. The central panel features a section titled 'Formulaires disponibles' with a link to download the 'Guide E-Omedit'. Below this, a table lists drug names and their corresponding treatment sheets, each with a button to 'Créer une nouvelle fiche de traitement'.

Intitulés des formulaires	
[AVASTIN] Fiche de traitement	Créer une nouvelle fiche de traitement
[ENBREL] Fiche de traitement	Créer une nouvelle fiche de traitement
[GEMZAR] Fiche de traitement	Créer une nouvelle fiche de traitement
[HERCEPTIN] Fiche de traitement	Créer une nouvelle fiche de traitement
[HUMIRA] Fiche de traitement	Créer une nouvelle fiche de traitement
[REMICADE] Fiche de traitement	Créer une nouvelle fiche de traitement

1.2.Appariement FICHCOMP-RSA : seconde approche de l'EPP

Depuis la loi du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière, les établissements de santé publics et privés doivent procéder à l'analyse de leur activité médicale et transmettre aux services de l'État et à l'Assurance maladie « les informations relatives à leurs moyens de fonctionnement et à leur activité » : articles L6113-7 et L6113-8 du code de la santé publique. À cette fin, ils doivent « mettre en œuvre des systèmes d'information qui tiennent compte notamment des pathologies et des modes de prise en charge » : c'est la définition même du PMSI.

Le résumé de sortie anonyme (RSA) est le fichier RSS transmis après son anonymisation. L'appariement FICHCOMP-RSA a pour objectif de faire coïncider les données quantitatives de consommation d'un médicament, pour chaque séjour, avec la classification des groupes homogènes de malades (GHM).

1.2.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion ont été choisis afin de permettre la comparaison des résultats obtenus avec l'étude e-OMEDIT.

- Diagnostic principal (DP) Z51 « Autres soins médicaux » de la CIM-10
 - Z51.1 « Séances de chimiothérapie »
 - Classe des anticancéreux[6]
 - Z51.2 « Autres formes de chimiothérapie »
 - Classe des anti TNF alpha
- Médicaments concernés par la circulaire de juillet 2008 (codés en unité commune de dispensation (UCD))
- Etablissements inclus dans l'étude e-OMEDIT
 - Etablissements exDG uniquement
- Administration effective entre le 01 novembre et le 31 décembre 2008

1.2.2. Exploitation des données PMSI

L'étude a été réalisée par l'appariement des données des fichiers FICHCOMP-RSA, en région Alsace, et ne concernait donc que les établissements fournissant les deux types d'informations à l'assurance maladie. Les établissements exOQN n'ont pas été pris en compte dans l'exploitation des données pour cette raison : la clinique de l'Orangerie n'a donc pas été incluse dans l'étude sur l'appariement des fichiers FICHCOMP-RSA.

Par hypothèse, les fichiers FICHCOMP et RSA ont été remplis conformément aux instructions nationales et leur contenu est en accord avec les données médicales réelles. L'appariement des données RSA et FICHCOMP a été effectuée grâce au logiciel business Object (Business Object, Business Object XI, France), permettant l'agrégation des variables suivantes (tableau II) :

Tableau II : Variables extraites de l'appariement FICHCOMP-RSA

Fichier RSA	Fichier FICHCOMP
- o Numéro du fichier national des établissements sanitaires et sociaux (FINESS) - o Age - o Sexe (<i>H, F</i>) - o Diagnostic principal - o Libellé DP - o Diagnostic relié - o Libellé DR - o Numéro RSA	- o Numéro FINESS - o Code UCD - o Nom du médicament - o DCI - o Nombre de séjour - o Nombre administration

La production des RSA est automatique. Le RSA se présente toujours comme un enregistrement unique par séjour. Le diagnostic du séjour est recueilli selon la classification internationale des maladies 10^{ème} édition (CIM-10) (tableau III).

Les principales situations cliniques des médicaments d'intérêt ont été décrites selon la CIM-10 [7, 8]:

Tableau III : Tableau de correspondance entre les principales situations cliniques et les codes CIM-10

Situation clinique	localisation	Code CIM-10[9]
Cancers	Colon-rectum	C18; C19; C20; C21
	Pancréas	C25
	Poumon	C33; C34
	Sein	C50
	Ovaire	C56; C570; C571; C572 ; C573; C574
	Prostate	C61
	Rein	C64; C65; C66; C68
	Lymphome Malin Non Hodgkinien	C82; C83; C84; C85
Rhumatologie	Maladie de Hodgkin	C81
	Spondylarthrite ankylosante	M081 ; M45
	Polyarthrite rhumatoïde	M05 ; M06 ; M080
	Rhumatisme psoriasique	-
Gastro-entérologie	Maladie de Crohn	K50
	Rectocolite hémorragique	K51
Dermatologie	Psoriasis	L40

1.3.Recommandations de bon usage

1.3.1. *Référentiels nationaux*

Une méthodologie commune a été adoptée par l'AFSSAPS, l'HAS et l'INCa pour l'élaboration des référentiels nationaux[10]. L'élaboration des référentiels pour les médicaments anticancéreux a été confiée à l'INCa, l'AFSSAPS prenant en charge les référentiels des autres médicaments et l'HAS celui des dispositifs médicaux. Chacune de ces institutions est pilote sur ces produits et coordonne les travaux s'y rapportant. Les deux autres institutions, partenaires, sont informées régulièrement au cours de la procédure d'élaboration de chacun des protocoles thérapeutiques et consultées lors de la validation institutionnelle finale. Le référentiel s'inscrit dans le cadre du bon usage des médicaments de la liste des produits financés en sus des groupements homogènes de séjour à l'hôpital (liste hors GHS), tel que défini par le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au « contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale ».

Pour chaque médicament de la liste hors GHS, les RBU [10-13]déterminent :

- **Les situations de prescription selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou Groupe I**

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une AMM délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales que sont l'agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA), ou l'AFSSAPS. En France, les demandes de mise sur le marché évaluent le produit selon des critères scientifiques de qualité, sécurité et efficacité. Tout nouveau produit devant présenter un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés.

- **Les situations de prescription temporairement acceptables (protocoles thérapeutiques temporaires (PTT)) ou groupe II**

Les PTT correspondent à des situations hors-AMM acceptables, c'est-à-dire des situations pour lesquelles le rapport bénéfice/risque de la prescription du produit a été évalué comme étant favorable, sur la base des données disponibles. Cela signifie que l'absence de mise à disposition du traitement pourrait représenter une perte de chance pour les patients. Les PTT n'entrent pas dans le champ des protocoles d'essais thérapeutiques.

Exemple : prescription d'infliximab dans les uvéites graves non infectieuses réfractaires aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

- **Les situations de prescription non acceptables (rapport bénéfice-risque défavorable) ou groupe III**

L'AFSSAPS, l'HAS et l'INCa ont identifié des situations "non acceptables". Dans ces situations, le rapport bénéfice/risque de la prescription d'un produit de la liste a été défini comme défavorable sur la base des données disponibles au moment de l'évaluation. Cela signifie que dans ces situations, toute prescription correspondrait à une perte de chance pour le patient.

Exemple : prescription d'infliximab dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.

- **Les situations de prescription ou les données disponibles sont insuffisantes (rapport bénéfice-risque ne pouvant être évalué)**

Il existe des situations pour lesquelles la possibilité d'une prescription a été évoquée, mais dont l'évaluation du rapport bénéfice/risque n'est pas possible en raison de l'insuffisance des données. Pour ces situations, l'AFSSAPS, l'HAS et l'INCa qui ne peuvent se prononcer strictement en faveur ou défaveur de l'utilisation du produit, mettent à la disposition des professionnels de santé l'état actuel de la littérature sur le sujet.

Exemple : prescription d'infliximab dans la maladie de Horton.

- **Les situations de prescription hors référentiels**

Exceptionnellement, dans une situation clinique non couverte par le référentiel, le décret relatif au CBU définit les conditions dans lesquelles le médecin peut prescrire tout en bénéficiant d'une prise en charge du médicament : « à défaut et par exception, lorsque le prescripteur ne se conforme pas aux dispositions précédentes, il porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture ».

Exemple : prescription de trastuzumab pour une mole hydatiforme, sans précision

Les mises à jour des référentiels ont été prises en compte jusqu'au 31 octobre 2008 pour l'exploitation des résultats.

1.3.2. Référentiels régionaux

Selon les médicaments, une commission est réunie pour discuter des pratiques de prescription en toute neutralité et permettre la mise à jour des référentiels. Les commissions (ex : cancérologie, immunologie) ont pour mission d'examiner les champs d'utilisations non couverts par les référentiels de protocoles thérapeutiques de l'AFSSAPS, HAS et INCa. Des fiches de bon usage des médicaments facturés en sus des GHS ont été élaborées et sont régulièrement réactualisées. Elles intègrent les recommandations nationales, mais également certaines situations sur la base d'éléments de preuves bibliographiques jugés pertinents (Annexe 9.5).

Exemple : prescription de bevacizumab en association à l'irinotécan dans le glioblastome en rechute[14] : situation de groupe II OMEDIT Alsace (temporairement acceptable)

Les fiches régionales de bon usage de l'OMEDIT de l'ARH Alsace couvrent l'ensemble des médicaments facturés en sus des GHS, et sont présentées de manière synthétique par médicament. Les fiches régionales de bon usage sont disponibles sur le site « parhtage » d'Alsace, à disposition des établissements de santé[15]. En 2008, 154 fiches étaient disponibles, 54% en cancérologie et 38% en ophtalmologie.

1.3.3. Etude e-OMEDIT

A l'issue de la période de recueil de l'étude, la plateforme e-OMEDIT a permis l'extraction des données assorties d'une classification partielle par médicament d'intérêt. Cette classification était automatiquement intégrée aux résultats extraits de la plateforme : la validation de l'un des libellés du paragraphe « situation clinique » entraînait la répartition de la fiche dans l'une des classes I, II (AFSSAPS, INCa), III ou « autres ».

Exemple : la prescription de bevacizumab avec pour libellé « Cancer colorectal métastatique, en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine » entraîne une classification automatique dans le groupe I AMM.

Exemple : la prescription de bevacizumab avec pour libellé «Cancer du sein métastatique, association autre que le paclitaxel » entraîne une classification automatique dans le groupe « autres ».

Toute « autre situation clinique », ainsi que la répartition dans la classe « autres », nécessitait l'exploitation manuelle des résultats selon les référentiels en vigueur (nationaux et régionaux).

Exemple : la prescription de bevacizumab pour un cancer « avancé » localisé au « cerveau » en association à l'irinotécan est classée automatiquement dans « autres ». Le libellé retenu dans le référentiel de l'OMEDIT Alsace pour classer la prescription en groupe II OMEDIT est « prescription de bevacizumab en association à l'irinotécan dans le glioblastome en rechute ».

L'absence de données suffisantes pour permettre la classification selon les référentiels en vigueur entraînait le classement de la fiche dans le groupe « Inclassable ».

Exemple : prescription de bevacizumab avec pour libellé «Cancer du sein métastatique, association autre que le paclitaxel ». L'absence de données relative à l'association empêche la classification précise de la fiche.

1.3.4. Appariement FICHCOMP-RSA

L'exploitation de l'appariement FICHCOMP-RSA a été réalisée en prenant en compte le DR et le médicament d'intérêt. La CIM-10 est nécessaire pour réaliser la correspondance entre les situations mentionnées dans les référentiels et les diagnostics reliés selon les médicaments[8, 9].

Exemple : prescription d'infliximab dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, code M350 selon la CIM 10.

La correspondance entre les RBU et les DR a été réalisée en partie par l'intermédiaire du site Thériaque. Les correspondances entre code CIM-10 et situation de groupe I AMM et II PTT y sont répertoriées.

Exemple : polyarthrite rhumatoïde dans les formes actives, dans les formes modérées ou dans les formes sévères chez l'adulte.

Code CIM-10 : polyarthrite rhumatoïde séropositive M05

Autres polyarthrites rhumatoïdes M06

Cette source ne permettait pas cependant d'être suffisamment précis pour le classement selon les RBU. Les situations de groupe II OMEDIT Alsace, insuffisantes de données et non acceptables ont donc été codés suivant la CIM-10 et les référentiels correspondants.

Pour permettre l'observation des prescriptions selon le bon usage, lorsque les informations nécessaires n'étaient pas disponibles (association, ligne de traitement), le groupe « AMM / PTT / OMEDIT » a été créé pour les prescriptions dont le DR ne permettait pas de différencier les situations de groupe I des situations de groupe II.

Exemple : prescription de gemcitabine dans le cancer du sein (code CIM-10 :C50).

La prescription de gemcitabine dans cette situation clinique relève du groupe I AMM, ou 2 OMEDIT Alsace.

Enfin, les DR nécessitant une précision supplémentaire pour être classés entre deux groupes selon les RBU (mention d'une association, d'une ligne de traitement) ont été inclus par défaut dans les prescriptions « inclassables ».

Exemple : prescription de bevacizumab dans le cancer colorectal (code CIM-10 : C18).

Situation de groupe I AMM, ou III non acceptable si la prescription est réalisée en monothérapie d'emblée.

1.4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels Stata version 9.0 (Stata Corp, College station, TX, USA) et Excel 2003 (Microsoft® office).

1.4.1. *Qualité de la saisie sur la plateforme e-OMEDIT*

L'enregistrement des données recueillies sur fiches vers la plateforme e-OMEDIT a été réalisé par deux responsables. Potentiellement source d'erreur, la transposition des données sur la plateforme a fait l'objet d'un test de qualité de la saisie.

Cent fiches ont été sélectionnées aléatoirement parmi la totalité des fiches recueillies. Le tirage au sort a été réalisé sous Excel 2003 (fonction ALEA()). L'échantillonnage au risque alpha de 5%, permettait d'obtenir un intervalle de confiance entre 2% et 11% du pourcentage de fiches erronées[16].

Sur chacune de ces fiches, un sous groupe de questions à vérifier était tiré au sort parmi les 3 suivants :

- 1/Caractéristiques du patient (*médicaments, date de naissance, sexe*)
- 2/Situation clinique
 - Situation clinique
 - Autre situation clinique
- 3/Informations supplémentaires (pour les médicaments anticancéreux)
 - Avastin®, Gemzar®
 - Schéma thérapeutique décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)
 - Association radio chimiothérapie (ARC) concomitante
 - Herceptin®
 - Statut HER2
 - Immuno histo chimie (IHC)
 - Statut HER2
 - FISH ou
 - Hybridation in situ colorimétriques (CISH)
 - Schéma thérapeutique décidé en RCP

Le tirage au sort du sous groupe excluait la rubrique « 3/Informations supplémentaires » pour les médicaments de la classe des anti TNF alpha.

Lors du tirage au sort, les doublons éventuels étaient remplacés aléatoirement.

1.4.2. *Description de la population*

Les variables quantitatives d'intérêts ont été décrites par leurs médianes [25^{ème}, 75^{ème} percentile].

- Age
 - par sexe (*H, F*)

Le calcul de l'âge des patients ayant participé à l'étude e-OMEDIT a été réalisé en retenant la date du 31 décembre 2008 pour le calcul.

Les variables qualitatives, nécessaires à la description de la population de l'étude, ont été décrites en termes de pourcentage.

- Sexe (*H, F*)
- Etablissement de prise en charge (*Centre Paul Strauss, CH Colmar, CH Mulhouse, Clinique de l'Orangerie, HUS*)

- Médicament concerné (*Avastin®*, *Gemzar®*, *Herceptin®*, *Enbrel®*, *Humira®*, *Remicade®*)
- Situation clinique
 - Selon le médicament d'intérêt
- Informations supplémentaires
 - Schéma thérapeutique décidé en Réunion de concertation Pluridisciplinaire (*oui*, *non*)
 - Radio chimiothérapie concomitante (*oui*, *non*)
 - Statut HER2 (*Herceptin®* uniquement)
 - IHC (*0+*, *1+*, *2+*, *3+*, *non fait*)
 - FISH ou CISH (positif, négatif, non fait)

1.4.3. Comparaison de deux répartitions observées

Le test de χ^2 a comparé deux répartitions observées au risque alpha de 5%. Soit une variable qualitative à k classes notées A_k avec p populations. P_{ij} était le pourcentage vrai de sujets appartenant à la classe A_j dans la population i .

Les conditions d'applications étaient tous les effectifs attendus ≥ 5 . Lorsque les conditions n'étaient pas remplies, un regroupement de classe était effectué s'il était pertinent, ou le χ^2 corrigé de Yates était appliqué.

Sous l'hypothèse H_0 « la vraie répartition entre les classes A_j est identique dans les populations », les répartitions suivantes ont été testées :

- La répartition des prescriptions selon les médicaments
- La répartition selon les RBU (tous médicaments confondus) entre l'étude e-OMEDIT et des données FICHCOMP-RSA,
 - Tous médicaments confondus
 - Classe des anticancéreux seuls
 - Classe des anti TNF seuls

Sous l'hypothèse H_1 , au moins des égalités n'est pas vraie.

2. Résultats

2.1. Etude e-OMEDIT : première approche de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP)

2.1.1. *Contrôle de la qualité de l'étude e-OMEDIT*

2.1.1.1. Exhaustivité du recueil

Le recueil des situations cliniques a été réalisé sur la base des listes nominatives obtenues auprès des PUI. Un total de 1172 fiches ont été incluses dans l'étude à la fin de l'étude, et 100% ont été recueillies et validées sur la plateforme e-OMEDIT.

2.1.1.2. Saisie des fiches e-OMEDIT sur la plateforme électronique

Un échantillon de 100 fiches a été tiré au sort sur l'ensemble des fiches recueillies (1172 fiches) pendant l'étude.

Le pourcentage d'erreur de saisie constaté, dans l'échantillon du contrôle de qualité de la saisie des fiches, a été estimé à 0%, IC 95% [0 ; 3,6].

2.1.2. *Description de la population*

Les patients admis dans l'étude, en hospitalisation partielle ou totale, avaient un âge médian de 57 ans [46-67] [25^{ème}, 75^{ème} percentile] (tableau IV).

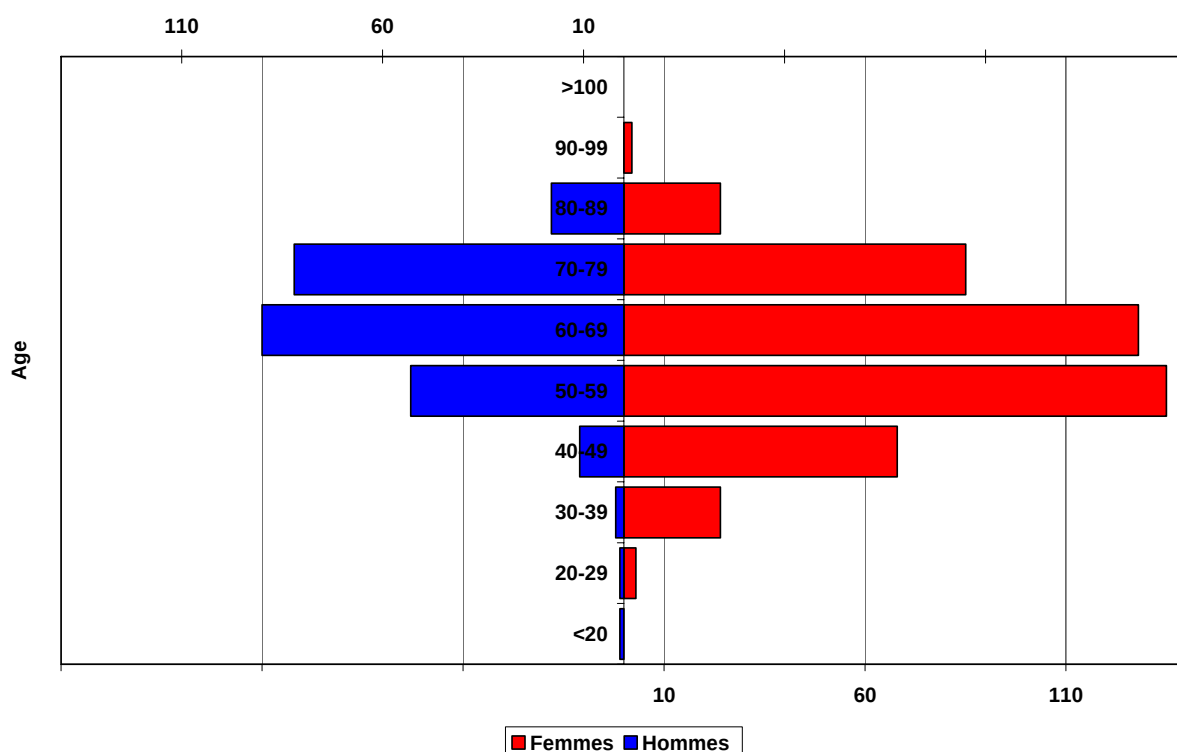
Tableau IV: Age médian de la population de l'étude selon les classes thérapeutiques

Classe(s) thérapeutique(s)	Age médian Homme	Age médian Femme	Age médian
	[25 ^{ème} , 75 ^{ème}]	[25 ^{ème} , 75 ^{ème}]	[25 ^{ème} , 75 ^{ème}]
Anticancéreux + anti TNF alpha	58 [46 ; 68]	56 [46 ; 66]	57 [46 ; 67]
Anticancéreux seul	67 [59 ; 73]	59 [50 ; 68]	63 [53 ; 70]
Anti TNF alpha seul	46 [37 ; 56]	46 [34 ; 57]	46 [35 ; 56]

Tous médicaments confondus, l'étude e-OMEDIT a inclus 491 patients de sexe masculin (42%) et 681 patients de sexe féminin (58%) (Ratio homme/femme de 0,72).

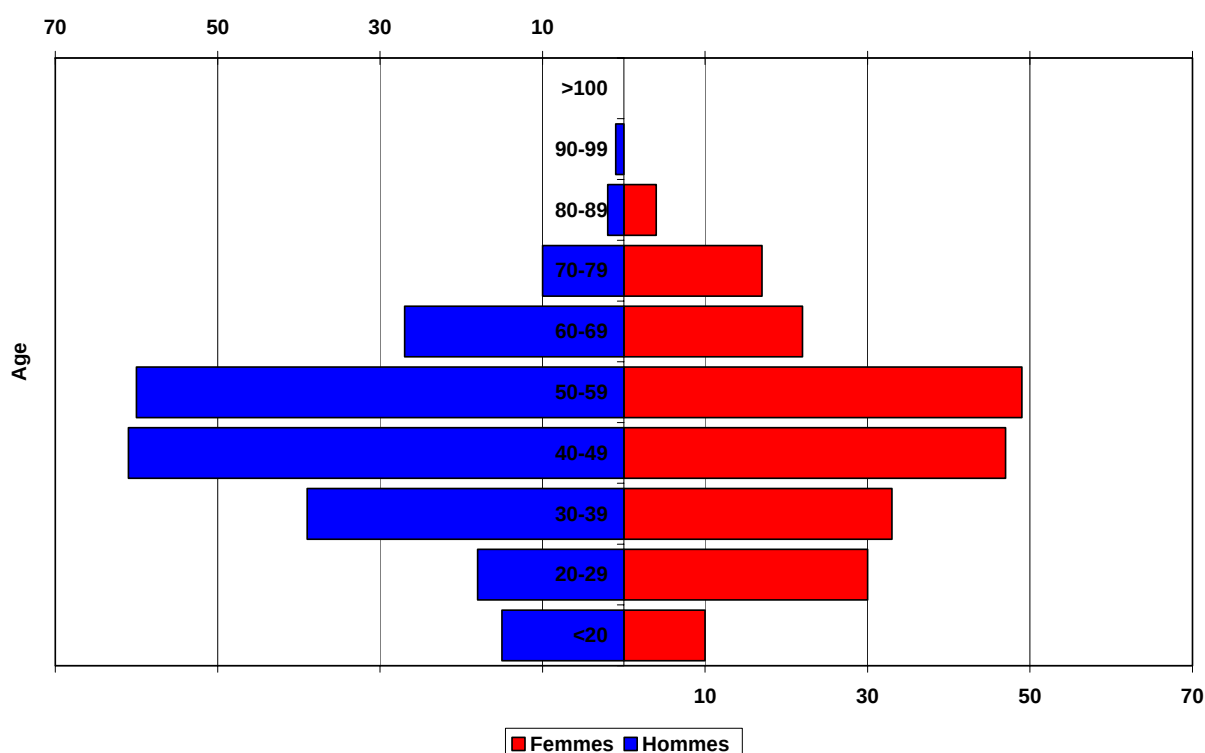
Les médicaments de la classe des anticancéreux (bevacizumab, gemcitabine, trastuzumab) ont été administrés à 258 hommes et 469 femmes (ratio homme/femme de 0,55). Le pic de prescription des médicaments se situait, pour les hommes, dans l'intervalle 60-69 ans et, pour les femmes, dans l'intervalle 50-59 ans (figure 10).

Figure 10: Pyramide des âges de la population de l'étude e-OMEDIT pour la classe des anticancéreux



Les médicaments de la classe des anti TNF alpha (etanercept, adalimumab, infliximab) ont été administrés à 233 hommes et 212 femmes. Le pic de prescription des médicaments se situait, pour les hommes, dans l'intervalle 40-49 ans et, pour les femmes, dans l'intervalle 50-59 ans (figure 11).

Figure 11 : Pyramide des âges de la population de l'étude e-OMEDIT pour la classe des anti TNF Alpha



2.1.3. Analyse des prescriptions

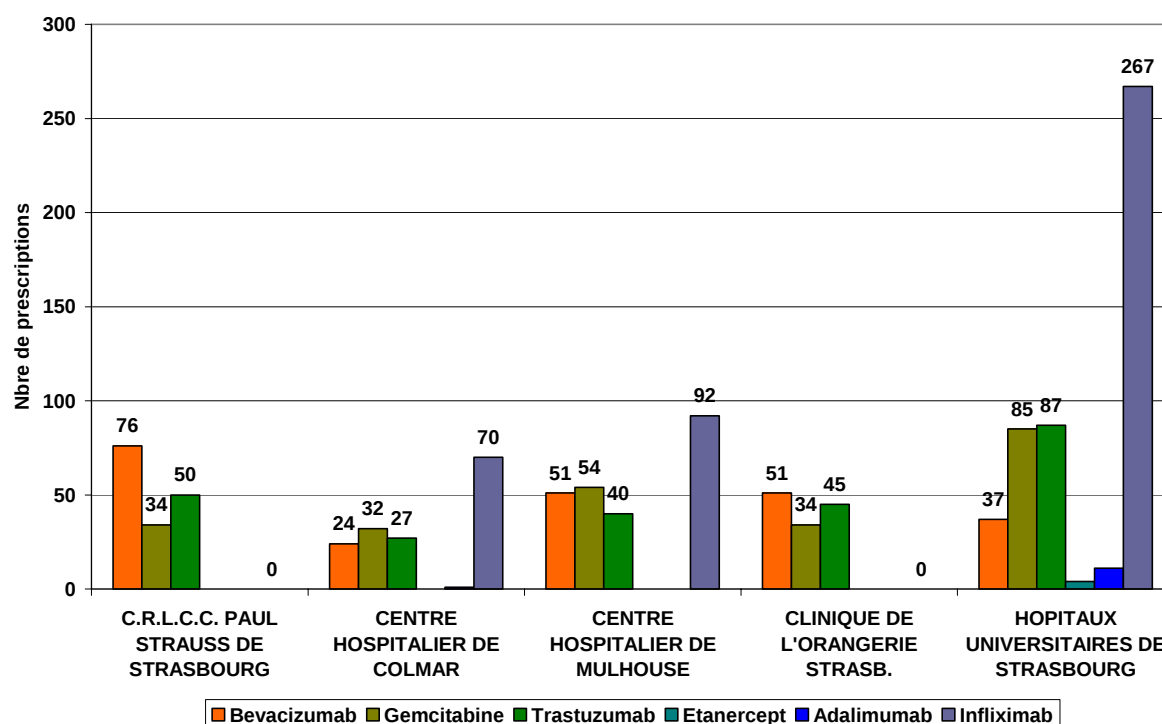
Selon les données de consommation PMSI en 2007, les établissements sélectionnés représentaient 89% de la prescription des médicaments d'intérêts.

Tableau V: Répartition des prescriptions selon les établissements

Variable	Homme		Femme		Total	
	n	% total H	n	% total F	n	%
Etablissements						
Centre Paul Strauss	52	10,8	108	15,9	160	13,7
CH Colmar	64	13,3	90	13,2	154	13,1
CH Mulhouse	118	24,4	119	17,5	237	20,2
Clinique Orangerie	41	8,5	89	13,1	130	11,1
HUS	208	43,1	275	40,4	491	41,9
Total	491	100,0	681	100,0	1172	100,0

Les hôpitaux universitaires de Strasbourg représentaient à eux seuls 42% des situations cliniques recueillies (tableau V, figure 12).

Figure 12 : Répartition des prescriptions selon les établissements



Dans l'étude e-OMEDIT, 37% des prescriptions concernaient l'infliximab. Peu de prescriptions ont été recueillies pour l'adalimumab et l'etanercept en hospitalisation partielle ou totale (tableau VI).

Quarante sept pour cent des prescriptions concernaient l'infliximab chez les patients de sexe masculin, et 37% des prescriptions le trastuzumab chez les patients de sexe féminin.

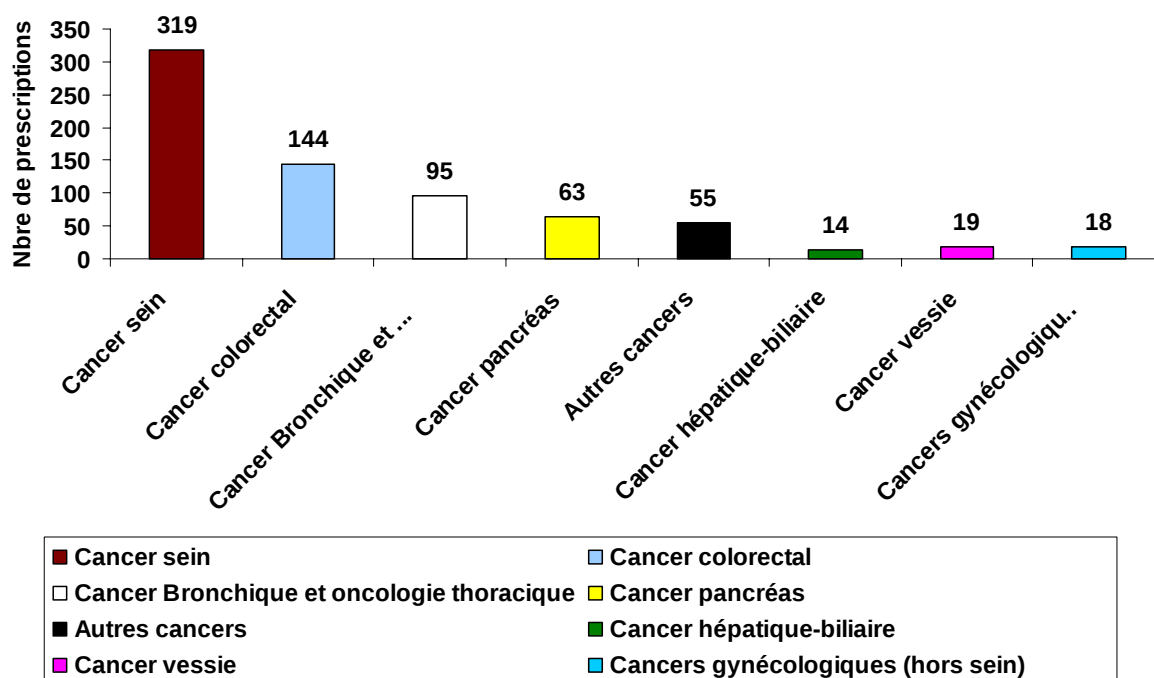
Tableau VI: Répartition des prescriptions par sexe

Variable	Homme		Femme		Total	
	n	% total H	n	% total F	n	%
Bevacizumab	118	24,0	121	17,8	239	20,4
Gemcitabine	140	28,5	99	14,5	239	20,4
Trastuzumab	0	0,0	249	36,6	249	21,2
Etanercept	1	0,2	3	0,4	4	0,3
Adalimumab	3	0,6	9	1,3	12	1,0
Infliximab	229	46,6	200	29,4	429	36,6
Total	491	100,0	681	100,0	1172	100,0

2.1.4. Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anticancéreux

Au total, 727 fiches ont été associées à la prescription de médicaments anticancéreux. Tous établissements confondus, le cancer du sein représentait la situation clinique la plus rapportée (44% des fiches). Le cancer colorectal (20%) se trouvait en seconde position suivi du cancer bronchique (et oncologie thoracique) (12%) (Figure 13). Les cancers dont la fréquence représentait moins de 1% des situations cliniques ont été regroupés dans la catégorie « autres cancers ».

Figure 13 : Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anticancéreux



Chez la femme, la première situation clinique rapportée était le cancer du sein (68%), puis le cancer colorectal (12%) et le cancer du pancréas (6%). Chez l'homme, le cancer colorectal était le plus représenté (34%), suivi par le cancer bronchique (27%) et le cancer du pancréas (14%). Sur la totalité des prescriptions de médicaments anticancéreux, 91% l'ont été après une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le cancer du sein concernait 319 patientes d'âge médian 65 ans [49 ; 65] [25^{ème} ; 75^{ème} percentile]. Le cancer colorectal concernait 144 patients d'âge médian 65 ans [58 ; 71], dont 60% de sexe masculin et 40% féminin. Enfin, les prescriptions pour un cancer bronchique concernaient 95 patients d'âge médian 68 ans [60 ; 73], dont 80% de sexe masculin et 20% féminin.

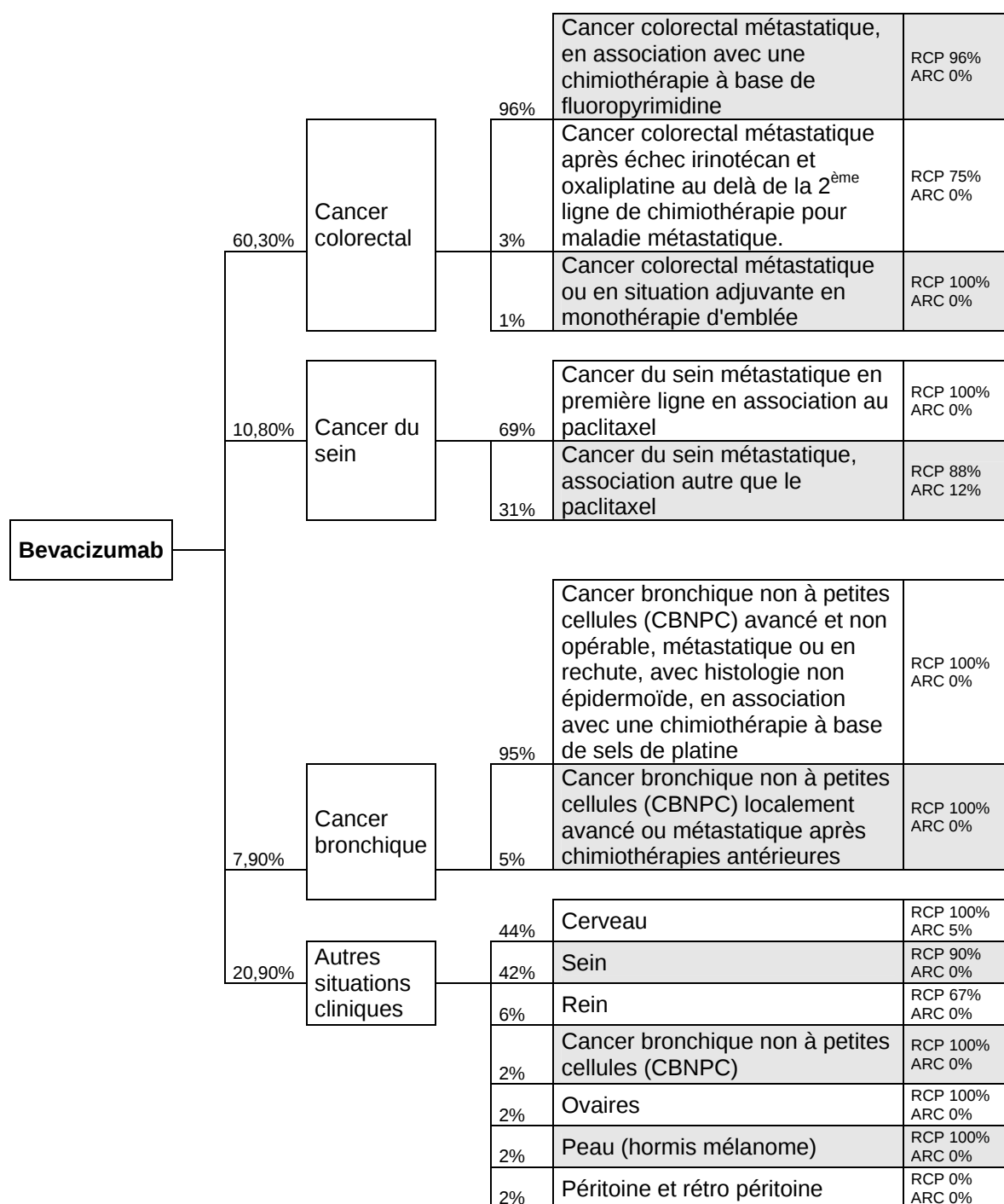
2.1.4.1. Répartition des situations cliniques selon la DCI

- **Bevacizumab**

Le bevacizumab a été prescrit dans 239 fiches. Un pour cent des prescriptions ont été réalisées avec une radiothérapie concomitante à une chimiothérapie, et 95% réalisés après une réunion de concertation pluridisciplinaire.

La situation clinique ayant motivé la majorité des prescriptions de bevacizumab était le cancer colorectal (60,3% des prescriptions), et particulièrement le cancer colorectal métastatique en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. La seconde indication retrouvée était le cancer du sein (10,8% des prescriptions de bevacizumab) (figure 14).

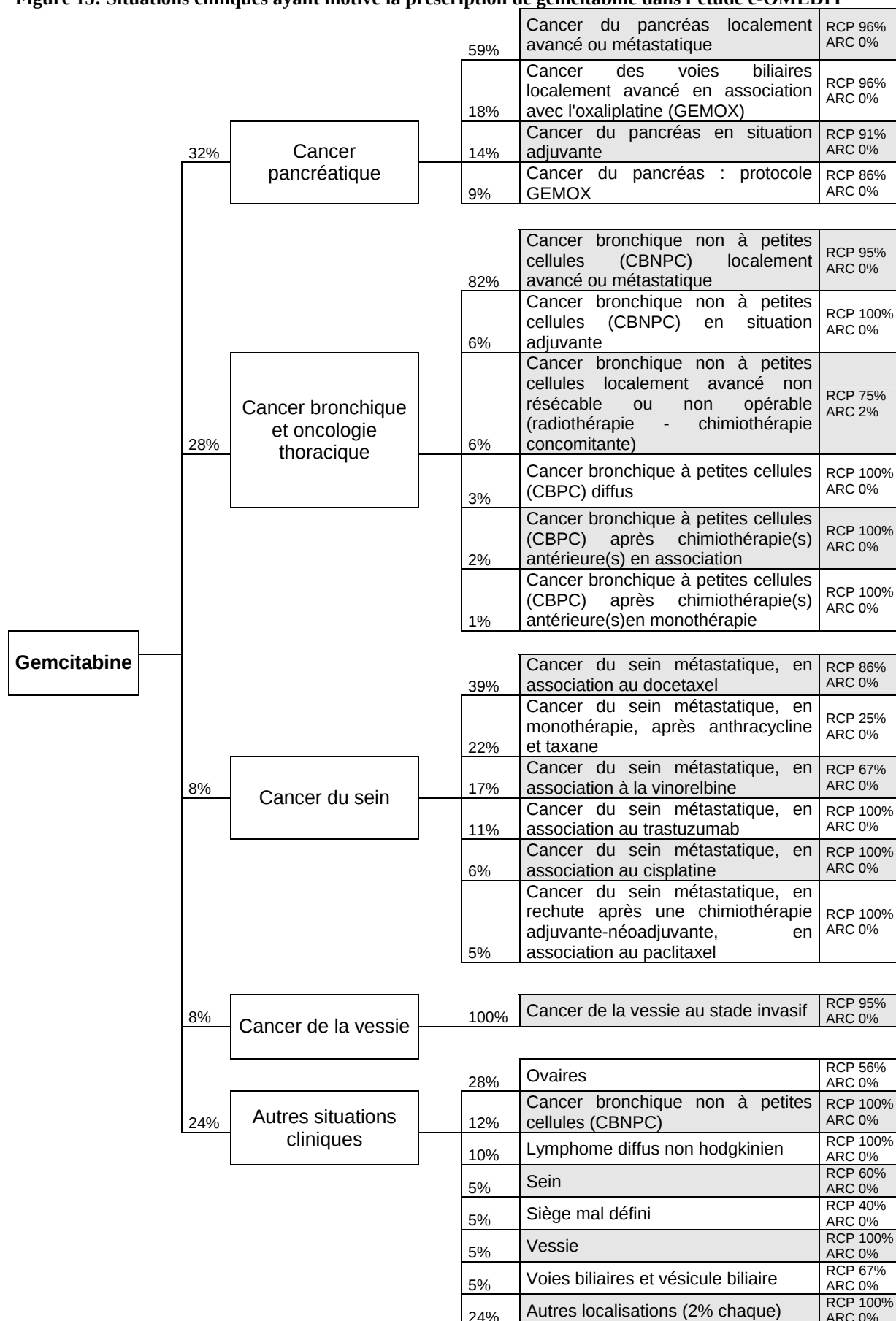
Figure 14 : Situations cliniques ayant motivé la prescription de bevacizumab dans l'étude e-OMEDIT



• Gemcitabine

La gemcitabine a été prescrite dans 239 fiches. Moins de 1% des prescriptions ont été réalisées avec une radiothérapie concomitante à une chimiothérapie, et 87% réalisées après une réunion de concertation pluridisciplinaire. La situation clinique ayant motivé la majorité des prescriptions de gemcitabine a été le cancer pancréatique (32% des prescriptions). Cinquante neuf pour cent des cancers du pancréas étaient localement avancés ou métastatiques. La seconde indication retrouvée était le cancer bronchique et oncologie thoracique (28% des prescriptions de gemcitabine) (figure 15).

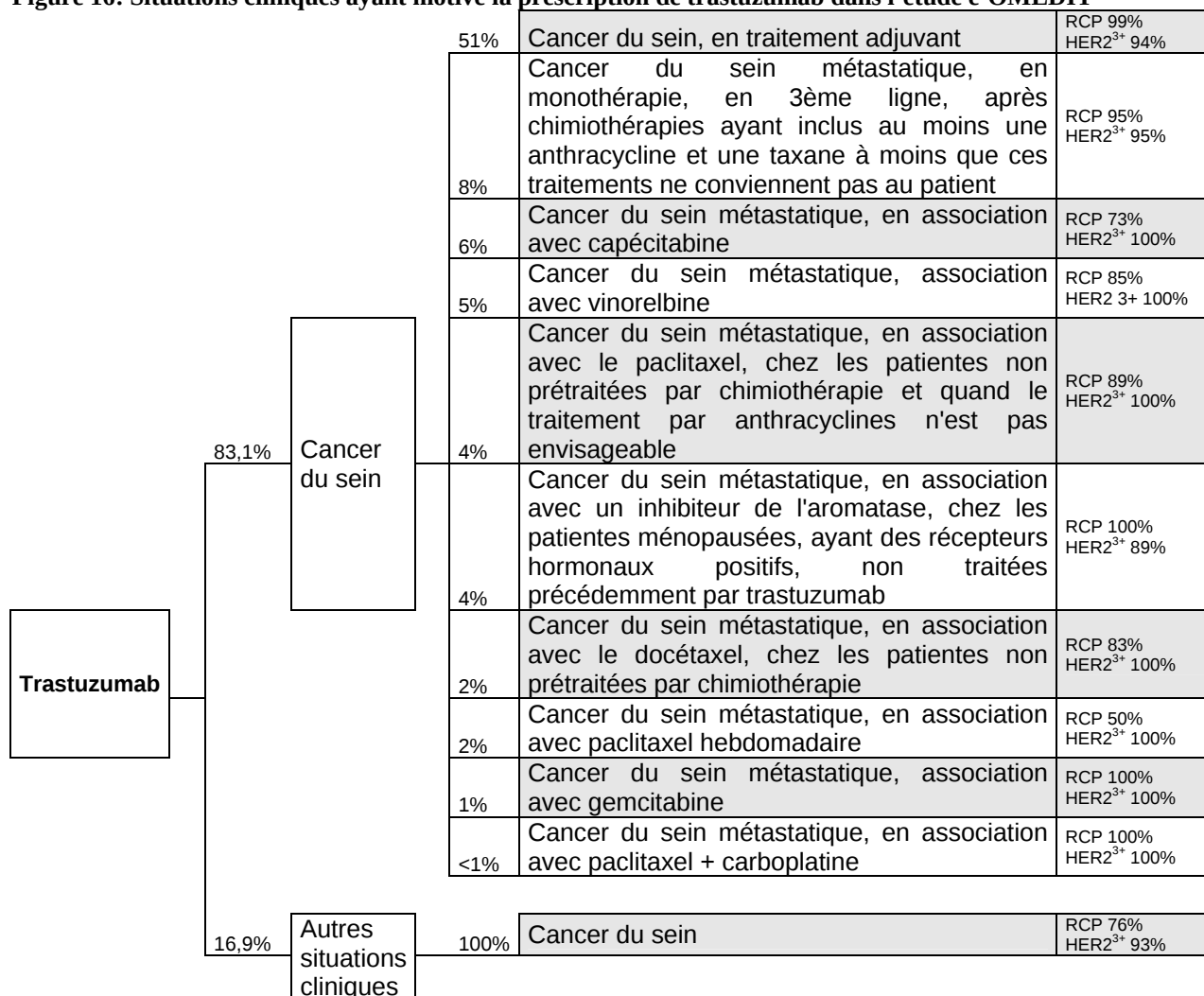
Figure 15: Situations cliniques ayant motivé la prescription de gemcitabine dans l'étude e-OMEDIT



• Trastuzumab

Le trastuzumab a été prescrit dans 249 fiches. Quatre vingt onze pour cent des prescriptions ont été réalisées après une RCP et 95% avec un statut HER2³⁺ (3% HER2²⁺). Le test de Fish a été réalisée dans 43% des situations cliniques (108 fiches sur 249), et 43% étaient positifs (107 fiches sur 249). Toutes les prescriptions de trastuzumab avaient pour situation clinique initiale le cancer du sein, en grande partie lorsque le trastuzumab était prescrit en traitement adjuvant (figure 16).

Figure 16: Situations cliniques ayant motivé la prescription de trastuzumab dans l'étude e-OMEDIT



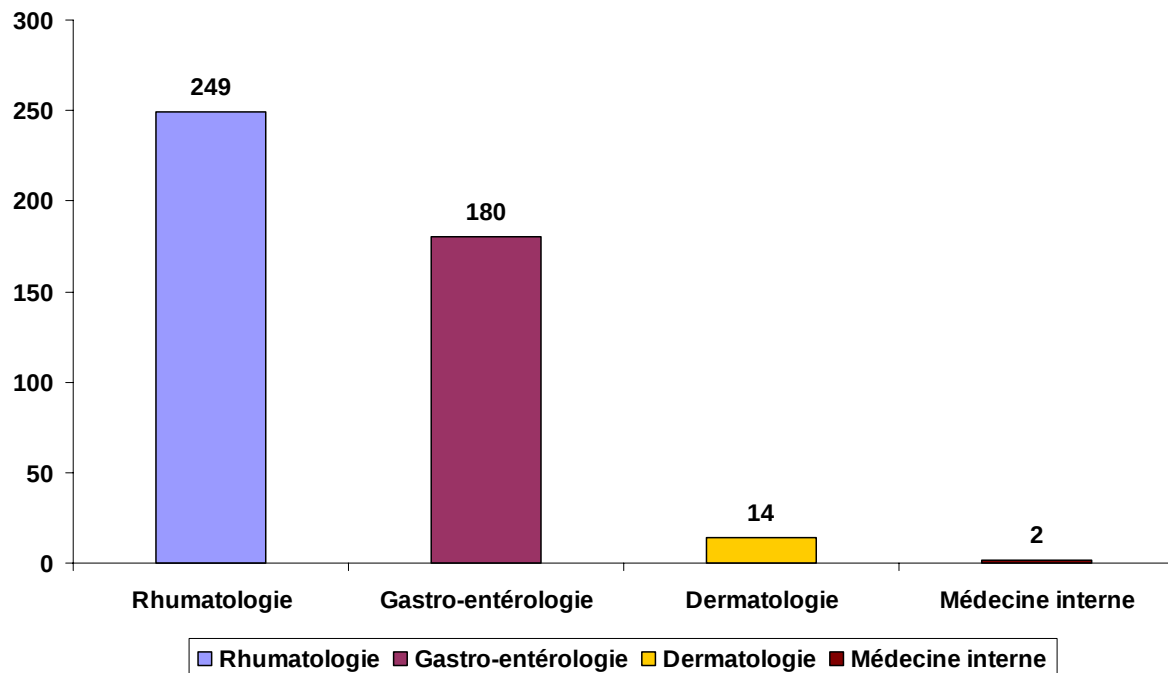
Les prescriptions ont fait l'objet d'une description dans la rubrique « Autre situation clinique » dans 17% des situations cliniques.

- o 74% pour un cancer du sein métastatique, à partir de la première ligne de traitement.
- o 21% pour un cancer du sein néo-adjuvant

2.1.5. Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anti TNF alpha

Au total, 445 fiches ont été associées à la prescription de médicaments anti TNF alpha. Tous établissements confondus, la rhumatologie était la situation clinique la plus couramment rapportée (57%), suivie de la gastro-entérologie (40%) et de la dermatologie (3%). L'ordre était similaire quelque soit le sexe.

Figure 17 : Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anti TNF alpha



Les prescriptions en rhumatologie concernaient 249 patients d'âge médian 51 ans [41 ; 60], dont 52% de sexe masculin et 48% féminin. Les situations cliniques recueillies appartenaient pour 48% à la spondylarthrite ankylosante, 38% à la polyarthrite rhumatoïde et 14% pour le rhumatisme psoriasique (figure 17).

Les prescriptions en gastro-entérologie concernaient 180 patients d'âge médian 39 ans [27 ; 49], dont 47% de sexe masculin et 53% féminin. La gastro-entérologie regroupait principalement la maladie de Crohn (87% des prescriptions) devant la rectocolite hémorragique (13% des prescriptions).

2.1.5.1. Répartition des situations cliniques selon la DCI

• Etanercept

L'etanercept a été prescrit dans 4 fiches.

- 50% des situations cliniques correspondaient à la polyarthrite rhumatoïde
- 25% correspondaient à un rhumatisme psoriasique
- 25% ont fait l'objet d'une description dans l'onglet « Autre situation clinique»
 - 100% en rhumatologie, en association à la corticothérapie

• Adalimumab

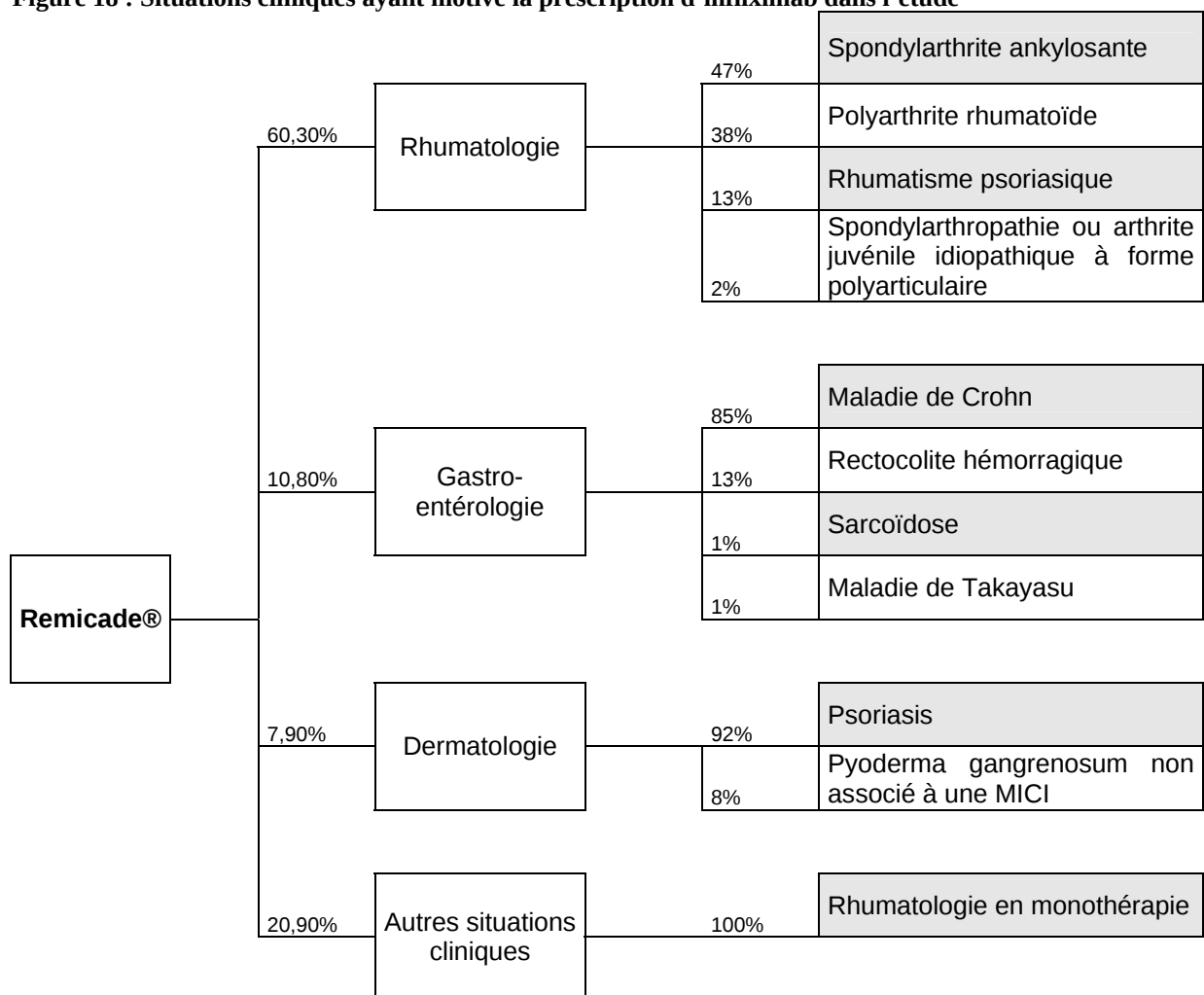
L'adalimumab a été prescrite dans 12 fiches.

- 75% des situations cliniques correspondaient à la maladie de Crohn
- 17% ont fait l'objet d'une description dans l'onglet « Autre situation clinique»
 - 50% en rhumatologie en association avec un autre médicament
 - 50% en médecine interne en monothérapie
- 8% correspondaient à un psoriasis

• Infliximab

L'infliximab a été prescrite dans 429 fiches. La rhumatologie était le domaine de prescription majoritaire (60% des prescriptions), principalement pour la spondylarthrite ankylosante (47% de situations de rhumatologie), suivie par la gastro-entérologie (11%) (figure 18).

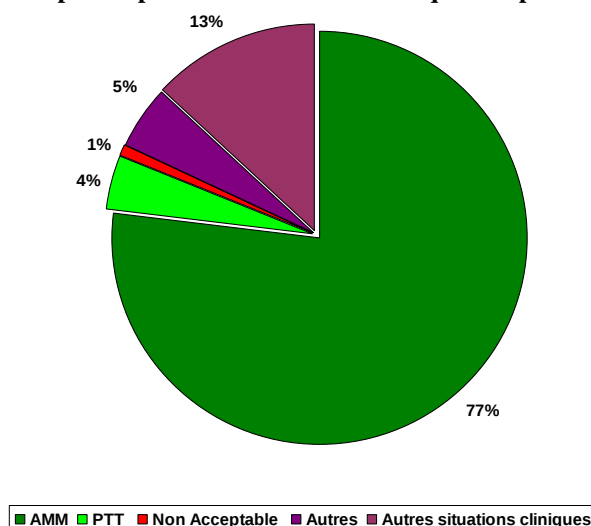
Figure 18 : Situations cliniques ayant motivé la prescription d'infliximab dans l'étude



2.1.6. Prescription selon les référentiels de bon usage

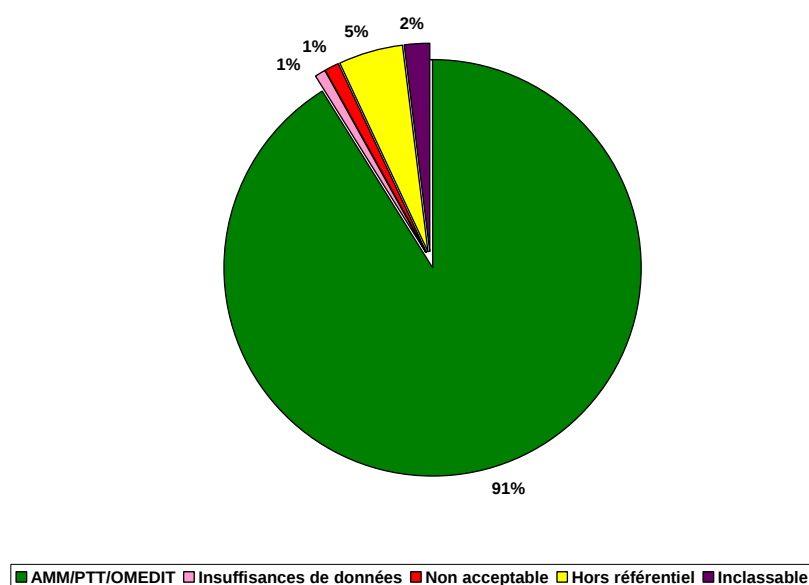
La plateforme e-OMEDIT permettait une restitution et une exploitation partielle des résultats selon les RBU. Selon les recommandations de bon usage, 77% des situations cliniques répertoriés durant l'étude ont justifiés une prescription conforme à l'AMM, et 4% conforme au groupe II. Les prescriptions en situation « non acceptable » concernaient 1% des fiches recueillies. Les prescriptions restantes étaient réparties entre « Autres » (5%) et « Autres situations cliniques » (13%) (figure 19).

Figure 19 : Répartition des prescriptions des situations cliniques d'après la plateforme e-OMEDIT



L'exploitation des catégories « Autres » et « Autres situations cliniques » a permis d'affiner l'analyse. Les prescriptions conformes à l'AMM rassemblaient 77% des situations cliniques et les prescriptions conformes à une des définitions du groupe II 14% des situations (10% des prescriptions selon les référentiels de l'OMEDIT Alsace et 4% selon les PTT). Les prescriptions en situation « non acceptable » concernaient 1% des fiches recueillies (groupe III, 9 situations cliniques). Les prescriptions restantes étaient réparties entre les situations cliniques en « insuffisances de données » (1%), « hors référentiels » (5%) et « inclassables » (2%) (figure 20).

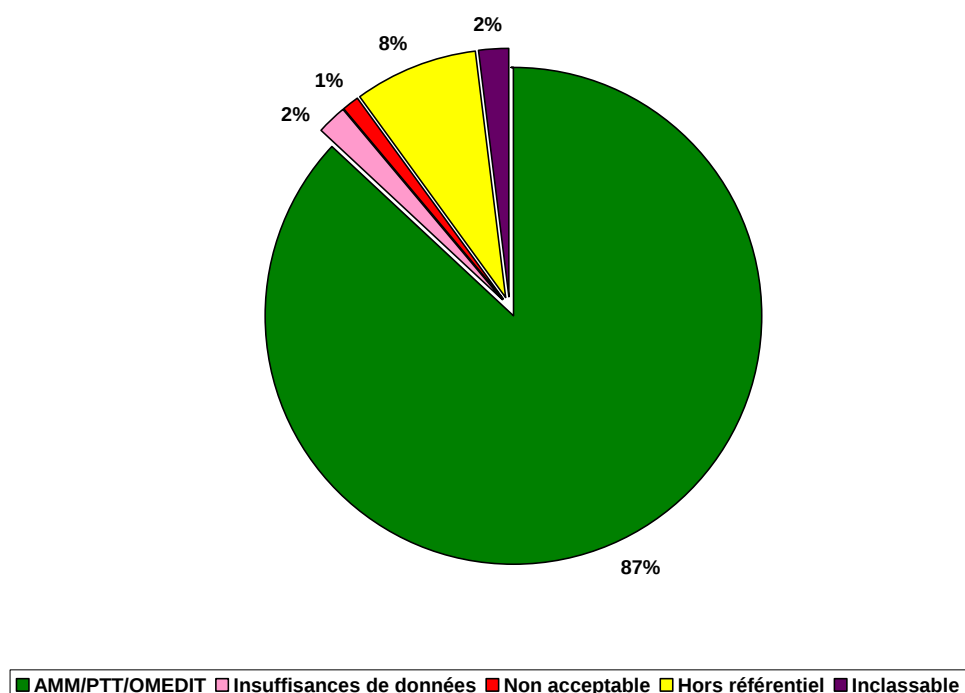
Figure 20 : Répartition des prescriptions des situations cliniques selon les recommandations de bon usage



2.1.6.1. Classe thérapeutique des anticancéreux

Les prescriptions de médicaments anticancéreux ont été réalisées dans 66% des situations cliniques selon l'AMM, 21% selon le groupe II et 1% dans des situations non acceptables (9 situations cliniques). Les 21% de prescriptions en situations en groupe II se décomposaient en 71% de prescriptions en groupe II OMEDIT Alsace et 29% de prescriptions en groupe II PTT. Les situations en « insuffisance de données » représentaient 2% des prescriptions, 8% pour les « hors référentiels » et 2% pour les « inclassables » (figure 21).

Figure 21 : Répartition des situations cliniques pour les anticancéreux selon les recommandations de bon usage



La répartition des prescriptions selon les RBU dans la classe des anticancéreux est reportée dans le tableau VII :

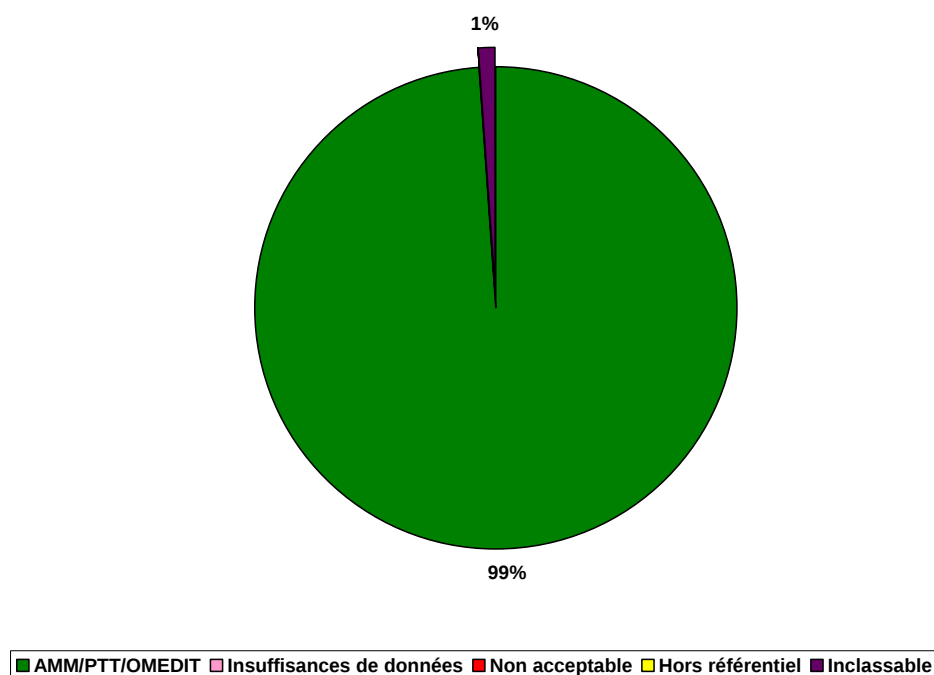
Tableau VII : Répartition en % des prescriptions selon les RBU pour la classe des anticancéreux

	Bevacizumab	Gemcitabine	Trastuzumab
AMM	74	54	68
PTT	-	10	8
Groupe II OMEDIT Alsace	9	17	20
Groupe III Non Acceptable	2	2	-
Insuffisances de données	<1	5	-
Hors référentiels	11	10	2
Inclassables	4	2	2

2.1.6.2. Classe thérapeutique des anti TNF Alpha

Les prescriptions de médicaments anti TNF alpha ont été réalisées dans 98% des situations cliniques selon l'AMM et 1% selon le groupe II OMEDIT Alsace. Les situations « inclassables » représentaient 1% des situations cliniques, les situations du groupe « PTT » et « insuffisances de données » moins de 1% (figure 22).

Figure 22 : Répartition des situations cliniques pour les anti TNF alpha selon les recommandations de bon usage



La répartition des prescriptions selon les RBU dans la classe des anti TNF alpha est reportée dans le tableau VIII:

Tableau VIII : Répartition en % des prescriptions selon les RBU pour la classe des anti TNF alpha

	Etanercept*	Adalimumab**	Infliximab***
AMM	75	83	98
PTT	-	-	<1
Groupe II OMEDIT Alsace	-	-	1
Groupe III Non Acceptable	-	-	-
Insuffisances de données	-	-	-
Hors référentiels	-	-	-
Inclassables	25	17	-

*4 fiches

**12 fiches

***429 fiches

2.1.6.3. Prescriptions en situations cliniques « non acceptables » de groupe III

Les prescriptions en situation « non acceptable » concernaient 9 situations cliniques : 5 cancers colorectaux et 4 cancers bronchiques (tableau IX).

Tableau IX: Prescriptions en situation de groupe III selon les référentiels

DCI	(Nb) Sexe	Situation clinique
Gemcitabine	(1) F (3) H	Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résécable ou non opérable (radiothérapie - chimiothérapie concomitante)
Bevacizumab	(1) F	Cancer colorectal métastatique ou en situation adjuvante en monothérapie d'emblée
Bevacizumab	(3) F (1) H	Cancer colorectal métastatique après échec irinotécan et oxaliplatine au delà de la 2 ^{ème} ligne de chimiothérapie pour maladie métastatique.

2.1.6.4. Situations cliniques « Hors référentiels »

Les prescriptions en situation « hors référentiels » représentaient 5% de l'ensemble des dossiers validés, soit 56 fiches répertoriées. Quatre vingt deux pour cent des situations « hors référentiels » ont été répertoriées chez des patients de sexe féminin. La situation clinique « hors référentiel » la plus fréquente était la prescription de bevacizumab dans le cancer du sein métastatique, au-delà de la première ligne de traitement (36% des situations « hors référentiels ») (tableau X).

Tableau X: Prescriptions lors de situations « hors référentiels »

DCI	Catégorie d'âge	Localisation générale	Localisation	Stade de la maladie	Schéma de traitement	Nombre dossiers
Bevacizumab	Adulte	Autres cancers	Cerveau	avancé	Monothérapie	1
	Adulte	Autres cancers	Peau (hormis mélanome)	avancé	Monothérapie	1
	Enfant	Autres cancers	Péritoine et rétropéritoine	métastatique 1ère ligne de traitement	Association cyclophosphamide, Association doxorubicine, Association à un autre anticancéreux	1
	Adulte	Cancers bronchiques et oncologie thoracique	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	métastatique > 3ème ligne de traitement	Association paclitaxel	1
	Adulte	Cancer du sein	Sein	avancé	Association irinotécan	1
				métastatique 2ème ligne de traitement	Association paclitaxel	5
				métastatique 3ème ligne de traitement	Association paclitaxel	6
				métastatique > 3ème ligne de traitement	Association paclitaxel	6
					Monothérapie	2
	Adulte	Cancers gynécologiques (hors sein)	Ovaires	métastatique > 3ème ligne de traitement	Association carboplatine, Association paclitaxel	1
	Adulte	Cancers urologiques	Rein	métastatique 3ème ligne de traitement	Association interféron	1
				métastatique > 3ème ligne de traitement	Association interféron	1
Gemcitabine	Adulte	Autres cancers	Tissu conjonctif, tissus mous	métastatique 2ème ligne de traitement	Association docétaxel	1
	Adulte	Cancers gynécologiques (hors sein)	Ovaires	adjuvant	Association docétaxel	1
				métastatique 1ère ligne de traitement	Association gemcitabine +oxaliplatine (protocole Gemox)	1
				métastatique 2ème ligne	Association oxaliplatine	1

Trastuzumab				de traitement	Association gemcitabine +oxaliplatine (protocole Gemox)	1
				métastatique 3ème ligne de traitement	Monothérapie	1
					Association carboplatine	1
				métastatique > 3ème ligne de traitement	Association à un autre anticancéreux	1
					Association carboplatine	2
					Association gemcitabine +oxaliplatine (protocole Gemox)	1
					Monothérapie	5
	Adulte	Cancers ORL	Vulve	métastatique 1ère ligne de traitement	Association docétaxel	1
	Adulte		Amygdale	métastatique > 3ème ligne de traitement	Association vinorelbine	1
	Adulte	Cancers urologiques	Prostate	métastatique 2ème ligne de traitement	Monothérapie	1
			Rein	adjuvant	Association carboplatine	1
			Vessie	adjuvant	Association carboplatine	1
				métastatique 1ère ligne de traitement	Association cisplatine	1
			Voies urinaires		Association carboplatine	1
				métastatique 3ème ligne de traitement	Monothérapie	1
	Adulte	Cancer du sein	Sein	adjuvant	Association docétaxel	1
				néo-adjuvant	Monothérapie	4

2.2.Appariement FICHCOMP-RSA : seconde approche de l'EPP

2.2.1. Description de la population

Un total de 2162 fiches appariées FICHCOMP-RSA a été recueilli sur la période de novembre à décembre 2008. Les patients avaient un âge médian de 60 ans [50-69] [25^{ème}, 75^{ème} percentile] (tableau XI).

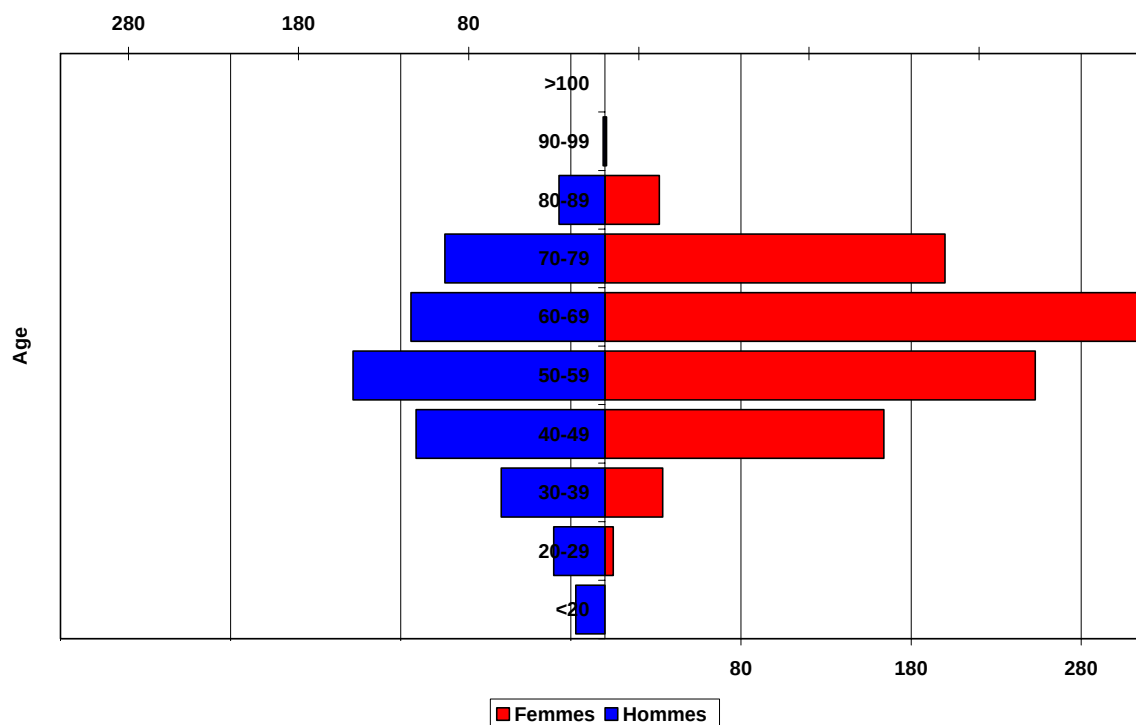
Tableau XI: Age médian de la population de l'étude selon les classes thérapeutiques

Classe(s) thérapeutique(s)	Age médian Homme	Age médian Femme	Age médian
	[25 ^{ème} , 75 ^{ème}]	[25 ^{ème} , 75 ^{ème}]	[25 ^{ème} , 75 ^{ème}]
Anticancéreux + anti TNF alpha	62 [52 ; 71]	58 [48 ; 67]	60 [50 ; 69]
Anticancéreux seul	65 [57 ; 72]	60[50 ; 68]	62 [53 ; 70]
Anti TNF alpha seul	48 [38 ; 57]	48 [35 ; 59]	48 [36 ; 58]

Tous médicaments confondus, l'appariement a permis le recueil de 2162 séjours, comprenant 846 patients de sexe masculin (39%) et 1316 de sexe féminin (61%) (Ratio homme/femme de 0,64).

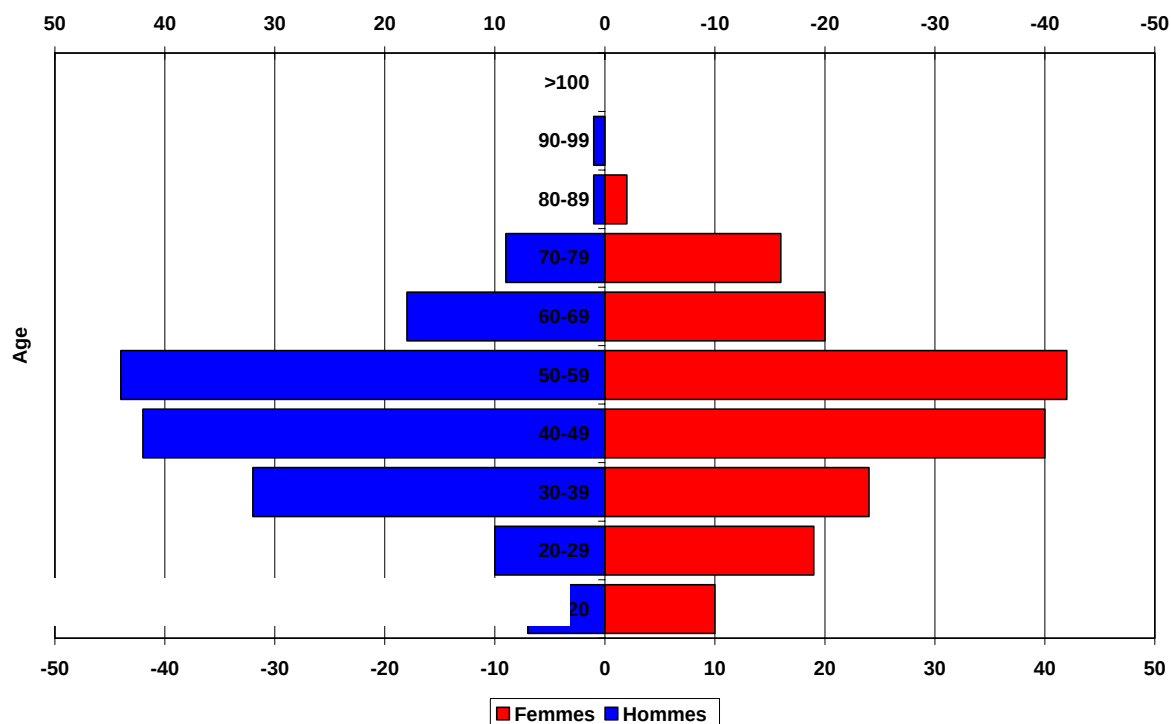
Les médicaments de la classe des anticancéreux (bevacizumab, gemcitabine, trastuzumab) ont été administrés à 666 hommes et 1121 femmes (ratio homme/femme de 0,59). Le pic de prescription des médicaments se situait, pour les hommes, dans l'intervalle 50-59 ans et, pour les femmes, dans l'intervalle 60-69 ans (Figure 23).

Figure 23 : Pyramide des âges de la population des fiches appariées pour la classe des anticancéreux



Les médicaments de la classe des anti TNF alpha (etanercept, adalimumab, infliximab) ont été administrés à 180 hommes et 195 femmes. Le pic de prescription des médicaments se situait dans l'intervalle 50-59 ans pour les hommes et pour les femmes (figure 24).

Figure 24 : Pyramide des âges de la population des fiches appariées pour la classe des anti TNF alpha



2.2.2. Analyse des prescriptions

L'appariement FICHCOMP-RSA, sur la période de novembre et décembre 2008, a permis de montrer que les établissements sélectionnés représentaient 94% de la consommation des médicaments d'intérêts des établissements exDG (tableau XII et XIII).

Tableau XII : Répartition des prescriptions selon les établissements

Variable	Homme		Femme		Total	
	n	% total H	n	% total F	n	%
Etablissements						
Centre Paul Strauss	145	17,1	338	25,7	483	22,3
CH Colmar	141	16,7	219	16,6	360	16,7
CH Mulhouse	318	37,6	317	24,1	635	29,4
HUS	242	28,6	442	33,6	684	31,6
Total	846	100,0	1316	100,0	2162	100,0

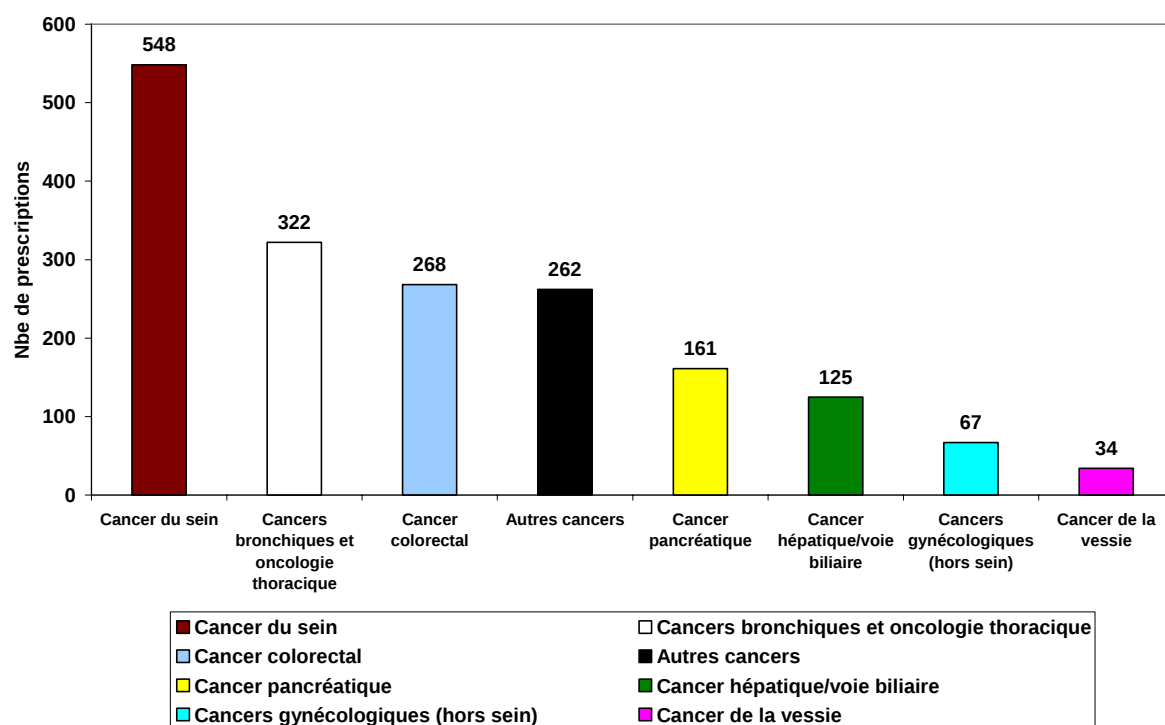
Tableau XIII : Répartition des prescriptions par sexe

Variable	Homme		Femme		Total	
	n	% total H	n	% total F	n	%
Bevacizumab	287	33,9	302	22,9	589	27,2
Gemcitabine	378	44,7	340	25,8	718	33,2
Trastuzumab	1	0,1	479	36,4	480	22,3
Etanercept	0	0,0	1	0,1	1	0,0
Adalimumab	5	0,6	10	0,8	15	0,7
Infliximab	175	20,7	184	14,0	359	16,6
Total	846	100,0	1316	100,0	1172	100,0

2.2.3. Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anticancéreux

Au total, 1787 séjours ont été associés à la prescription de médicaments anticancéreux. Tous établissements confondus, le cancer du sein représentait la situation clinique la plus rapportée (31% des situations cliniques). Le cancer bronchique (et oncologie thoracique) (18%) se trouvait en seconde position, suivi du cancer colorectal (15%) (Figure 25). Les cancers dont la fréquence représentait moins de 1% des situations cliniques ont été regroupés dans la catégorie « autres cancers ».

Figure 25 : Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anticancéreux



Chez la femme, la première situation clinique rapportée était le cancer du sein (49%), puis « autres cancers » (10%) et le cancer colorectal (10%). Chez l'homme, le cancer bronchique était le plus représenté (34%), suivi par le cancer colorectal (23%) et « autres cancers » (12%).

2.2.3.1.Répartition des situations cliniques selon la DCI

• Bevacizumab

Le bevacizumab a été prescrit dans 589 séjours.

La situation clinique ayant motivé la majorité des prescriptions de bevacizumab était le cancer colorectal (44,7% des prescriptions), et plus précisément la tumeur maligne du colon (code CIM-10 C18) (figure 26).

Figure 26 : Situations cliniques ayant motivé la prescription de bevacizumab selon FICHCOMP-RSA

Bevacizumab	44,70%	Cancer colorectal	68%	C18	Tumeur maligne du côlon
			25%	C20	Tumeur maligne du rectum
			7%	C19	Tumeur maligne de la jonction recto-sigmoïdienne
	18,70%	Autres cancers	56%	C71	Tumeur maligne du cerveau
			40%	C79	Tumeur maligne secondaire d'autres sièges
			2%	C49	Tumeur maligne du tissu conjonctif et des autres tissus mous
			2%	NR	
	12,10%	Cancer du sein	100%	C50	Tumeur maligne du sein
	11,40%	Cancer hépatique/voie biliaire		C78	Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs
			98%	C22	Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intra hépatiques
	11,40%	Cancer bronchique	60%	C34	Tumeur maligne de la trachée
			40%	C78	Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs
	1,20%	Cancers gynécologiques (hors sein)	100%	C56	Tumeur maligne de l'ovaire
	0,50%	Cancers digestifs		C17	Tumeur maligne de l'intestin grêle
			67%	C16	Tumeur maligne de l'estomac
	0,20%	Cancers hématologiques	100%	D69	Purpura et autres affections hémorragiques

• Gemcitabine

La gemcitabine a été prescrite dans 718 séjours. La situation clinique ayant motivé la majorité des prescriptions de gemcitabine a été le cancer bronchique (35% des prescriptions), en majorité une tumeur maligne des bronches et du poumon (94%, code C34). La seconde indication retrouvée était le cancer pancréatique (22% des prescriptions de gemcitabine) (figure 27).

Figure 27 : Situations cliniques ayant motivé la prescription de gemcitabine selon FICHCOMP-RSA

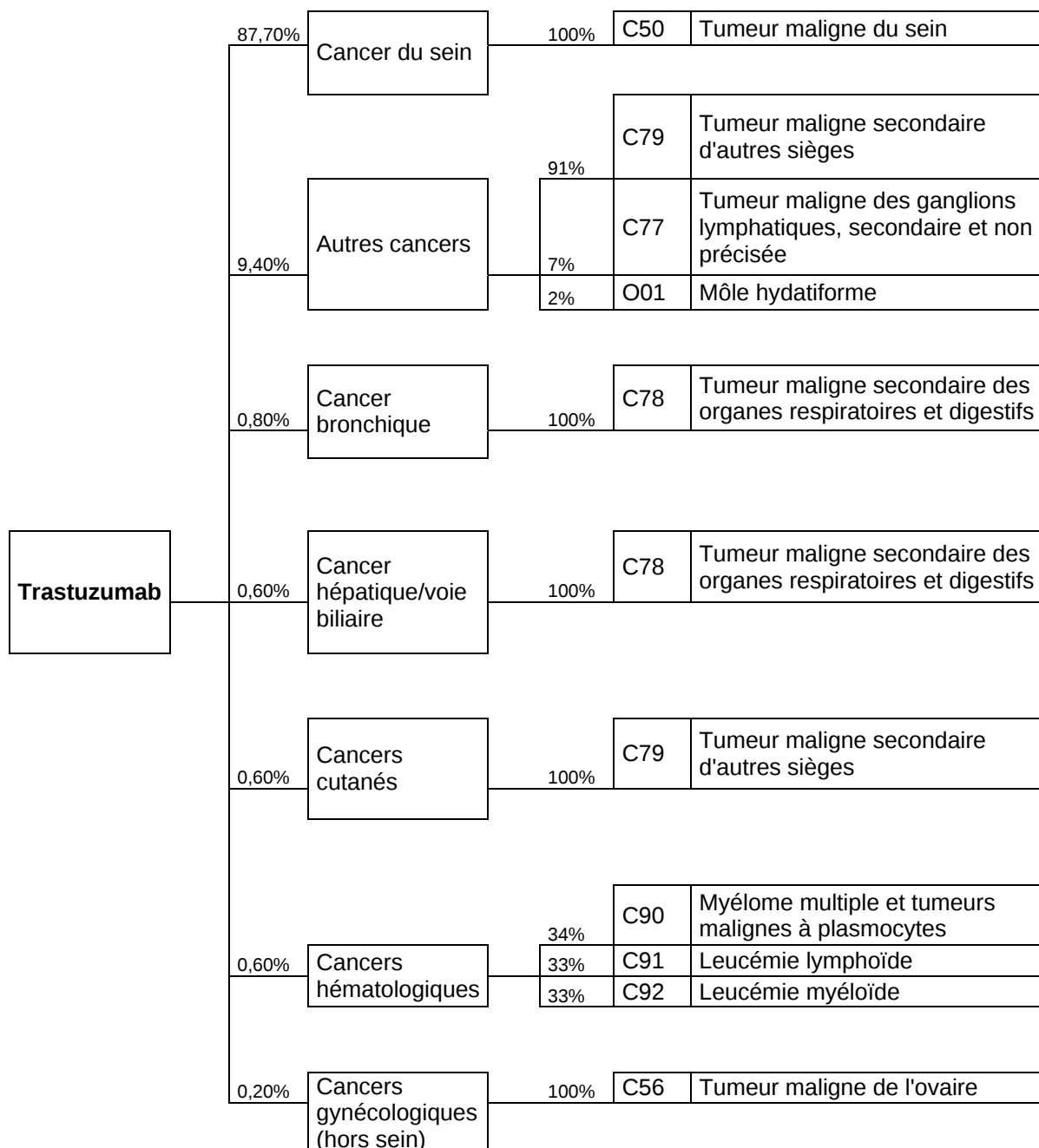
Gemcitabine	34,96%	Cancer bronchique et oncologie thoracique	94%	C34	Tumeur maligne des bronches et du poumon
			5%	C78	Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs
			1%	C45	Mésothéliome
	22,42%	Cancer pancréatique	100%	C25	Tumeur maligne du pancréas
	8,22%	Cancers gynécologiques (hors sein)	100%	C56	Tumeur maligne de l'ovaire
	7,80%	Cancer du sein	100%	C50	Tumeur maligne du sein
	7,66%	Cancer hépatique/voie biliaire	45%	C78	Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs
			35%	C22	Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intra hépatiques
			20%	C24	Tumeurs malignes des voies biliaires, autres et non précisées
	5,99%	Autres cancers	28%	C77	Tumeur maligne des ganglions lymphatiques, secondaire et non précisée
			19%	C79	Tumeur maligne secondaire d'autres sièges
			19%	C78	Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs
			12%	C80	Tumeur maligne de siège non précisé
			9%	C49	Tumeur maligne du tissu conjonctif et des autres tissus mous
			5%	R91	Résultats anormaux d'imagerie diagnostique du poumon
			5%	C48	Tumeur maligne du rétro péritoine et du péritoine
			2%	C37	Tumeur maligne du thymus
			1%	NR	

4,74%	Cancer de la vessie	100%	C67	Tumeur maligne de la vessie
2,65%	Cancers hématologiques	42%	C83	Lymphome diffus non hodgkinien
		21%	C85	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés
		11%	C82	Lymphome folliculaire [nodulaire] non hodgkinien
		11%	C81	Maladie de Hodgkin
		10%	C91	Leucémie lymphoïde
		5%	C84	Lymphomes périphériques et cutanés à cellules T
1,81%	Cancers digestifs	77%	C23	Tumeur maligne de la vésicule biliaire
		23%	C78	Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs
0,97%	Cancer du rein	100%	C66	Tumeur maligne de l'uretère
0,84%	Cancers urologiques	67%	C61	Tumeur maligne de la prostate
		33%	C62	Tumeur maligne du testicule
0,70%	Cancer colorectal	100%	C21	Tumeur maligne de l'anus et du canal anal
0,70%	Cancer ORL	80%	C09	Tumeur maligne de l'amygdale
		20%	C31	Tumeur maligne des sinus de la face
0,56%	Cancers cutanés	100%	C79	Tumeur maligne secondaire d'autres sièges

• Trastuzumab

Le trastuzumab a été prescrit dans 480 séjours. Le cancer du sein représentait la majorité des situations cliniques motivant une prescription (87,7%), toutes selon le code C50 « tumeur maligne du sein » (figure 28).

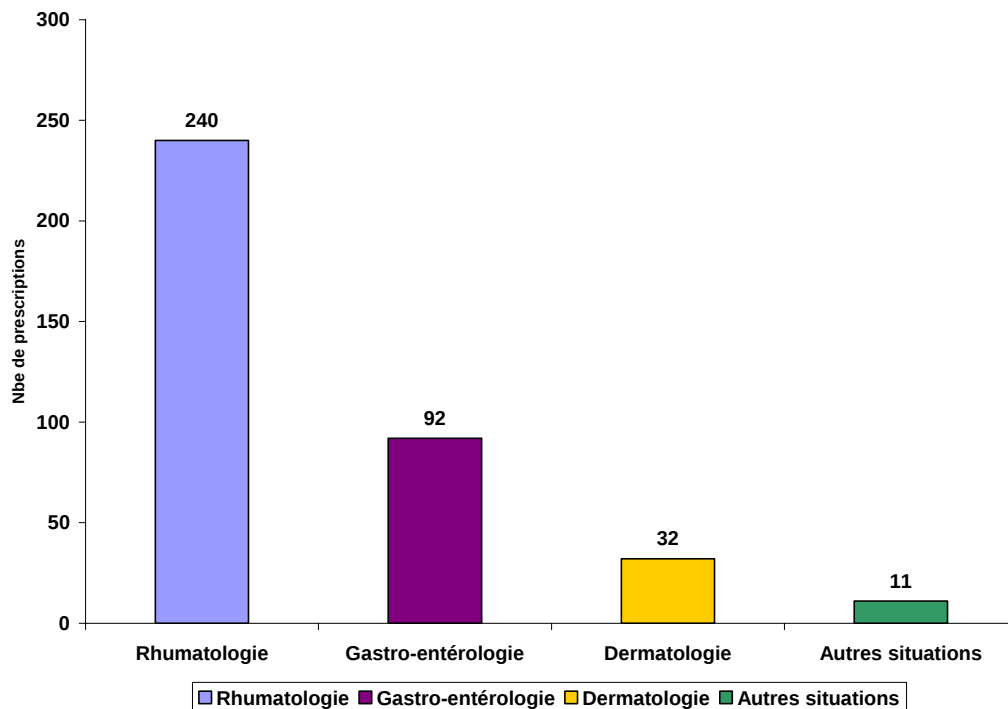
Figure 28: Situations cliniques ayant motivé la prescription de trastuzumab selon FICHCOMP-RSA



2.2.4. Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anti TNF alpha

Au total, 375 séjours ont été associés à la prescription de médicaments anti TNF alpha. La rhumatologie était la situation clinique la plus couramment rapportée (64%), suivie de la gastro-entérologie (25%) et de la dermatologie (8%). L'ordre était similaire quelque soit le sexe.

Figure 29 : Situations cliniques associées à la prescription de médicaments anti TNF alpha



Les prescriptions en rhumatologie concernaient 240 patients, dont 50% de sexe masculin. Les situations cliniques recueillies appartenaient pour 50% à la spondylarthrite ankylosante, et 40% à la polyarthrite rhumatoïde (figure 29).

Les prescriptions en gastro-entérologie concernaient 92 patients, dont 40% de sexe masculin et 60% féminin. La gastro-entérologie regroupait principalement la maladie de Crohn (88% des prescriptions) devant la rectocolite hémorragique (11% des prescriptions).

2.2.4.1. Répartition des situations cliniques selon la DCI

- **Etanercept**

L'etanercept a été prescrite dans 1 séjour : ostéite condensante (code CIM-10 : M8530).

- **Adalimumab**

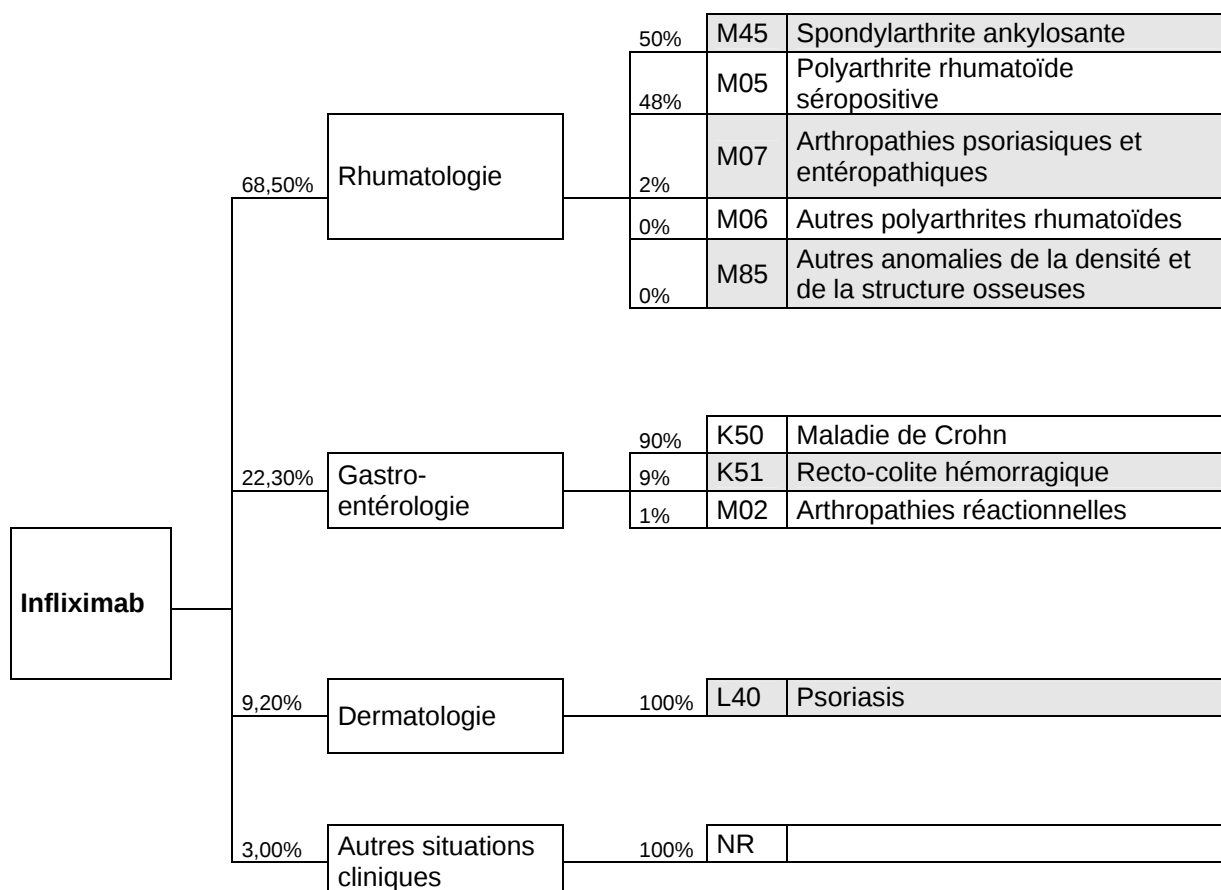
L'adalimumab a été prescrite dans 15 séjours.

- o 73% des situations cliniques correspondaient à la maladie de Crohn (code CIM-10 : K50)
- o 27% des situations cliniques correspondaient à une rectocolite hémorragique (code CIM-10 : K51)

• Infiximab

L'infiximab a été prescrite dans 359 séjours. La rhumatologie était le domaine de prescription majoritaire (68% des prescriptions), principalement pour la spondylarthrite ankylosante (50% des situations de rhumatologie), suivie par la gastro-entérologie (22%) (figure 30).

Figure 30: Situations cliniques ayant motivé la prescription d'infiximab selon FICHCOMP-RSA

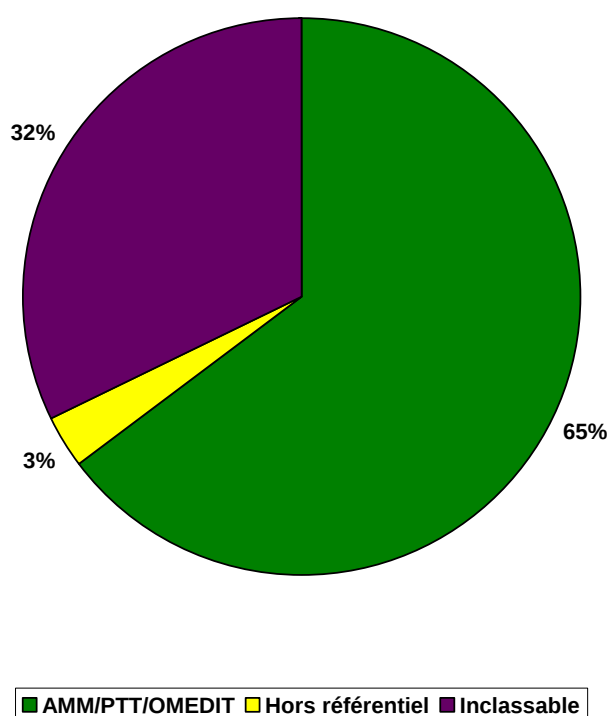


2.2.5. Prescription selon les référentiels de bon usage

La concordance entre les DR recueillies dans les données FICHCOMP-RSA et les libellés des RBU a été réalisée à l'aide de la CIM-10. Tous médicaments confondus, 65% des prescriptions sont intervenues dans des situations relevant du bon usage des référentiels (groupe I ou II), 3% des situations étaient « hors référentiels » et 32% des situations étaient « inclassables » (figure 31). Les situations cliniques selon le bon usage des référentiels se décomposent de la manière suivante :

- 35% Groupe I AMM
- 1% Groupe PTT
- 7% Groupe II OMEDIT Alsace
- 22% Indifférencié groupe I / II / OMEDIT

Figure 31: Répartition des prescriptions des situations cliniques selon FICHCOMP-RSA

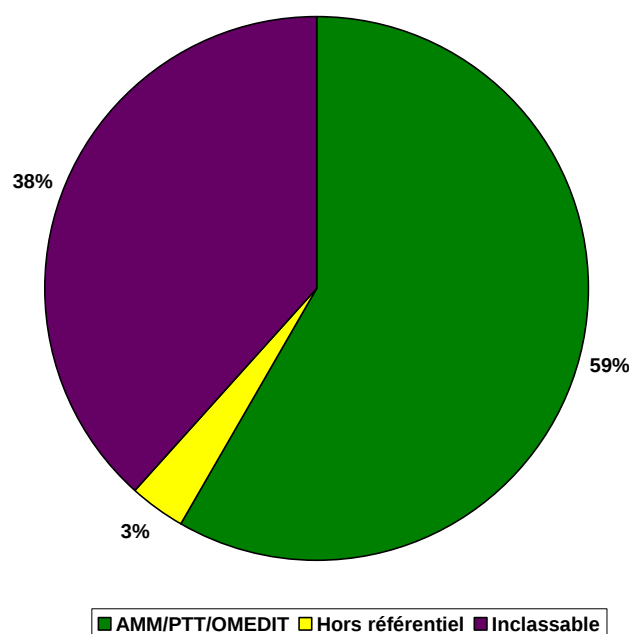


2.2.5.1. Classe thérapeutique des anticancéreux

Les prescriptions de médicaments anticancéreux ont été réalisées dans 59% des situations cliniques selon le bon usage des référentiels (groupe I ou II), 3% en situations « hors référentiels » et 38% en situations « inclassables » (figure 32). Les situations cliniques selon le bon usage des référentiels se décomposent de la manière suivante :

- 22% Groupe I AMM
- 2% Groupe PTT
- 8% Groupe II OMEDIT Alsace
- 27% Indifférencié groupe I / II / OMEDIT

Figure 32: Répartition des situations cliniques pour les anticancéreux selon l'appariement FICHCOMP-RSA



La répartition des prescriptions selon les RBU dans la classe des anticancéreux est reportée dans le tableau XIV:

Tableau XIV: Répartition en % des prescriptions selon les RBU - classe des anticancéreux

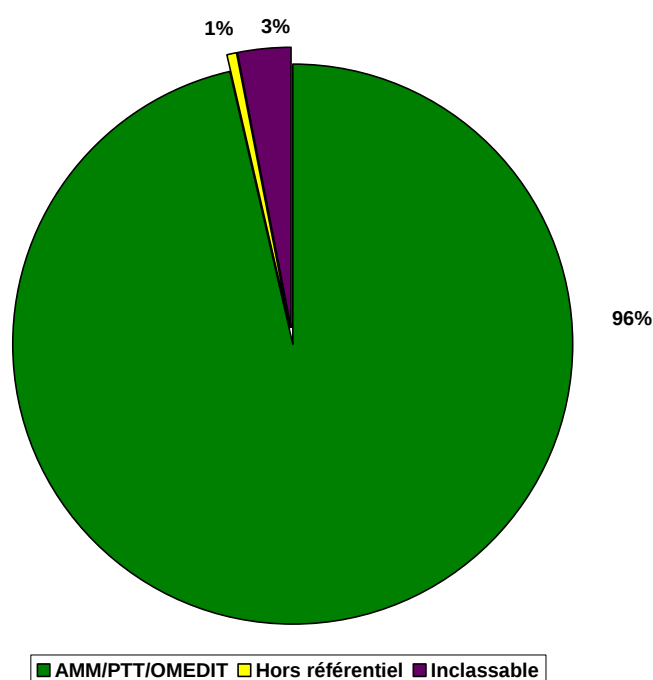
	Bevacizumab	Gemcitabine	Trastuzumab
AMM	11	44	0
PTT	0	4	0
II OMEDIT Alsace	11	12	0
AMM / PTT / II OMEDIT	0	8	88
Insuffisances de données	0	0	0
Groupe III Non Acceptable	0	0	0
Hors référentiels	2	6	1
Inclassables	76	26	11
Total	100	100	100

2.2.5.2. Classe thérapeutique des anti TNF Alpha

Les prescriptions de médicaments anti TNF alpha ont été réalisées dans 96% des situations cliniques selon le bon usage des référentiels, 1% en situations « hors référentiels » et 3% en situations « inclassables » (figure 33). Les situations cliniques selon le bon usage des référentiels se décomposent de la manière suivante :

- 95% Groupe I AMM
- 1% Groupe II OMEDIT Alsace

Figure 33 Répartition des situations cliniques pour les anti TNF alpha selon l'appariement FICHCOMP-RSA



La répartition des prescriptions selon les RBU dans la classe des anti TNF alpha est reportée dans le tableau XV:

Tableau XV: Répartition en % des prescriptions selon les RBU - classe des anti TNF alpha

	Etanercept	Adalimumab	Infliximab
AMM	0	73	97
II OMEDIT Alsace	0	20	0
AMM / PTT / II OMEDIT	0	0	0
Insuffisances de données	0	0	0
Groupe III Non Acceptable	0	0	0
Hors référentiels	100	0	<1
Inclassables	0	7	3
Total	100	100	100

2.2.5.3.Situations cliniques « Hors référentiels »

Les prescriptions en situation « hors référentiels » représentaient 3% de l'ensemble des dossiers validés, soit 63 séjours répertoriés (tableau XVI). Trente huit pour cent des situations « hors référentiels » ont été répertoriées chez des patients de sexe féminin. Les prescriptions « hors référentiels » les plus fréquemment rencontrées étaient :

- Dans 16% des cas, une prescription de gemcitabine pour une tumeur maligne de la vésicule biliaire
- Dans 11% des cas, une prescription de bevacizumab pour une tumeur maligne de l'ovaire.

Tableau XVI : Prescriptions lors de situations « hors référentiels » dans l'appariement FICHCOMP-RSA

DCI	Localisation générale	DR	Diagnostic relié	Sexe	Nombre dossiers
Bevacizumab	Autres cancers	C498	Tumeur maligne à localisations contiguës du tissu conjonctif et des autres tissus mous	H	2
	Cancers gynécologiques (hors sein)	C56	Tumeur maligne de l'ovaire	F	7
	Cancers hématologiques	D696	Thrombopénie, sans précision	H	1
Etanercept	Rhumatologie	M8530	Ostéite condensante - Sièges multiples	F	1
Gemcitabine	Autres cancers	C37	Tumeur maligne du thymus	H	1
		C480	Tumeur maligne du rétro péritoine	F	1
		C480	Tumeur maligne du rétro péritoine	H	1
		C495	Tumeur maligne du tissu conjonctif et des autres tissus mous du pelvis	F	3
		C496	Tumeur maligne du tissu conjonctif et des autres tissus mous du tronc, sans précision	F	1
		C795	Tumeur maligne secondaire des os et de la moelle osseuse	H	2
		C797	Tumeur maligne secondaire de la glande surrénale	H	1
	Cancer colorectal	C212	Tumeur maligne de la zone cloacale	H	5
	Cancer du rein	C66	Tumeur maligne de l'uretère	F	5
		C66	Tumeur maligne de l'uretère	H	2
	Cancers cutanés	C792	Tumeur maligne secondaire de la peau	H	4
	Cancers digestifs	C23	Tumeur maligne de la vésicule biliaire	H	10
	Cancers hématologiques	C911	Leucémie lymphoïde chronique	H	1
		C911	Leucémie lymphoïde chronique	F	1
	Cancers urologiques	C61	Tumeur maligne de la prostate	H	4
		C629	Tumeur maligne d'un testicule, sans précision	H	2
Infliximab	Gastro-entérologie	M0239	Syndrome oculo-urétéro-synovial (Fiessinger-Leroy-Reiter) - Siège non précisé	H	1
	Rhumatologie	M8530	Ostéite condensante - Sièges multiples	F	1
Trastuzumab	Autres cancers	O019	Môle hydatiforme, sans précision	F	1
	Cancers gynécologiques (hors sein)	C56	Tumeur maligne de l'ovaire	F	1
	Cancers hématologiques	C900	Myélome multiple	F	1
		C911	Leucémie lymphoïde chronique	H	1
		C921	Leucémie myéloïde chronique	F	1

3. Discussion

L'étude e-OMEDIT avait pour objectif l'évaluation des pratiques de prescription de 6 médicaments, 3 anticancéreux et 3 anti TNF alpha. Les critères d'application de l'étude étaient définis par voie de circulaire. Elle recommandait la nomination au sein de chaque établissement de santé d'un référent qui assurerait l'interface entre l'OMEDIT et les professionnels de santé de l'établissement. La mise en œuvre de ce dispositif a été originale en Alsace dans le sens où deux responsables ont été assignés au recueil et à la validation des données dans les établissements. Cette méthode a permis d'assurer l'exhaustivité du recueil dans les établissements inclus dans l'étude ainsi que la standardisation de la procédure de recueil et de validation. Les données ont été exploitées du point de vue des référentiels nationaux et de ceux de l'OMEDIT Alsace. L'appariement des données FICHCOMP-RSA a permis l'utilisation des données PMSI, outil de description et de mesure médico-économique de l'activité hospitalière.

Au-delà d'une logique comptable, les deux études présentées ont permis, pour la 1^{ère} fois en région Alsace, l'observation qualitative des pratiques de prescription en milieu hospitalier. Cette observation, restreinte à un groupe de molécules déterminées par circulaire, répond concrètement à la mission des OMEDIT.

3.1. Analyse critique des 2 approches

Les deux approches comportaient chacune des avantages et des limites.

Deux de 6 médicaments n'ont eu que très peu d'influence dans les deux études. L'adalimumab et l'etanercept sont deux médicaments à prescription hospitalière initiale et dont la dispensation est majoritairement réalisée en officine. D'autre part, pour les médicaments anticancéreux, les prescriptions issues de l'ophtalmologie n'ont pas été prises en compte dans l'étude e-OMEDIT (*Exemple : prescription de bevacizumab en injection intra vitréenne*). D'autre part, l'appariement FICHCOMP-RSA n'a pas permis de les mettre en évidence dans le DP Z51.1. Une recherche élargie sur l'ensemble des DP (non ciblée sur les codes Z51.1 et Z51.2) concernant les médicaments anticancéreux d'intérêts a permis de mettre en évidence l'administration de bevacizumab pour des DP relevant de l'ophtalmologie dans 3 séjours (Code CIM-10 : H00-H59, Maladies de l'œil et de ses annexes).

Les deux approches étaient focalisées sur l'évaluation des pratiques de prescription de 3 médicaments anticancéreux et 3 anti TNF alpha. Les données épidémiologiques rapportées dans l'étude doivent être interprétées selon les critères de mise en place de l'étude. La fréquence de survenue des différentes pathologies observées étant liée *de facto* aux AMM respectives des molécules.

L'étude e-OMEDIT est une étude nationale suite à la parution d'une circulaire en juillet 2008 et demandant à chaque région de récupérer les informations nécessaires sur la plateforme expérimentale e-OMEDIT. C'est une étude prospective, mis en place dans 5 établissements représentant 89% de la consommation en volume des médicaments d'intérêts. Cette approche a permis le recueil exhaustif sur 2 mois des prescriptions des médicaments d'intérêts. La communication entre l'OMEDIT Alsace et les établissements de santé est le point fort de cette approche. La mise en place de l'étude a permis de sensibiliser plus de 47 services et 80 médecins. Les résultats obtenus ont fait l'objet d'une restitution détaillée au sein de chaque établissement.

La plateforme e-OMEDIT permettait l'enregistrement, la validation et l'extraction des données en Alsace. Aucune interface n'était prévue entre la plateforme et les logiciels déjà présents au sein des établissements de santé, nécessitant du temps et la mobilisation du

personnel pour ces étapes. L'enregistrement et validation des données s'effectuaient respectivement sur les établissements de santé et à l'ARH. Les dossiers des patients, anonymisés au niveau des établissements, n'étaient transmis à aucun moment à l'ARH, ne permettant pas une validation objective à cet échelon.

La plateforme a permis une extraction partielle des résultats au terme de l'étude, se limitant d'une part aux situations cliniques dont les libellés étaient prédéfinis, et d'autre part ne concernant que les groupes I, II (AFSSAPS, INCa) et III. Cette analyse automatique a laissé 18% de situations cliniques non classées. Une seconde analyse des résultats extraits selon les référentiels régionaux et nationaux a permis de réduire ce pourcentage à 2%.

L'appariement FICHCOMP-RSA est une démarche novatrice dans l'utilisation des données PMSI. C'est une étude rétrospective des prescriptions des 6 médicaments d'intérêt. Les établissements de santé doivent transmettre régulièrement les informations relatives à leurs activités (base du PMSI), d'où la réactivité de l'approche. Pour une bonne comparaison entre les deux approches, nous avons considéré que tout patient sortant de l'établissement voyait son séjour codé à la date de sa sortie (absence de retard de codage). Contrairement à l'étude e-OMEDIT, le recueil et l'exploitation des données nécessitent peu de ressources (matérielles et humaines). Enfin, une telle approche est moins contraignante envers les établissements qui ne sont pas directement sollicités.

L'appariement n'est possible que par le croisement des données des fichiers RSA et FICHCOMP, et ne concerne donc que les établissements fournissant ces deux types d'information à l'assurance maladie. Sur les 5 établissements sélectionnés pour l'étude e-OMEDIT de novembre à décembre 2008, les établissements exOQN n'ont pu être retenus. Depuis le 1^{er} mars 2009, les établissements exOQN transmettent les « prestations hospitalière médicaments » sous le format RSF-H.

Les résultats issus de l'appariement des données FICHCOMP-RSA dépendent de la qualité du codage des séjours par les établissements. Quelques études ont cherché à exploiter les données PMSI pour diverses applications. J.P. Beyeme-Ondoua[17] dans une étude sur « l'évaluation de la qualité des données chaînées nationales du cancer colorectal » a estimé à 6,5% le pourcentage d'erreur concernant le cancer colorectal, estimant que les données lui « semblent fiables ». Une étude épidémiologique de L. Remontet et al sur l'incidence du cancer du sein[18] concluait que les données PMSI n'étaient pas recueillies à des fins épidémiologiques, donc déficientes par nature. La finalité du PMSI est médico-économique. Le codage de l'information médicale et administrative répond à des règles très précises. Cependant, l'interprétation de ces règles peut entraîner une hétérogénéité du codage intra et inter établissements. L'information par séjour permet une description de l'activité, mais elle est dépendante des procédures de prise en charge. Ainsi, le traitement par chimiothérapie nécessite un plus grand nombre d'hospitalisations qu'un traitement chirurgical unique (1 séjour)[6].

Sur une base de données PMSI comportant 13016 administrations de médicaments (DP Z51.1 et Z51.2), 0,2% des dossiers avaient un DR non renseigné et 0,7% des médicaments anticancéreux ont été retrouvés sous le DP Z51.2 (au lieu de Z51.1). Une recherche élargie sur l'ensemble des DP a mis en évidence que les critères d'inclusions de l'appariement FICHCOMP-RSA permettaient le recueil de 95% des séjours ayant motivé l'administration d'anticancéreux dans les établissements sélectionnés (1787 séjours sur 1886). Sur les 48 DP différents observés, les principaux étaient, hors Z51.1 et Z51.2, « Transfusion sanguine, sans mention de diagnostic » (Z51.3) (0,8%), « Tumeur maligne de la bronche souche » (C34.0) (0,4%), « Autres formes précisées de soins médicaux » (Z51.8) (0,4%) et « Difficultés liées à une scolarisation inexistante ou inaccessible » (Z55.1) (0,4%). Les critères d'inclusions de l'appariement FICHCOMP-RSA permettaient le recueil de 86% des séjours ayant motivé l'administration d'anti TNF alpha dans les établissements sélectionnés. Les principaux DP observés (hors Z51.1 et Z51.2) étaient « Autres formes précisées de soins médicaux » (Z51.8)

(3%), « Examen de contrôle après d'autres traitements pour d'autres affections » (Z09.8) (2%), et « Autres polyarthrites rhumatoïdes séropositives » (M05.8) (2%). D'où une certaine dispersion dans le codage autour de deux DP fréquemment utilisés pour le codage des médicaments anticancéreux (Z51.1) et anti TNF alpha (Z51.2) facturés en sus du GHS.

La correspondance entre les DR et les référentiels a été réalisée grâce à la CIM-10. La CIM-10 est un outil permettant l'analyse systématique, l'interprétation et la comparaison des données de mortalité et de morbidité recueillies dans différents pays ou régions à des époques différentes. L'exploitation des données FICHCOMP-RSA est donc soumise à certaines contraintes, la première étant la correspondance entre les libellés de la CIM et les référentiels. Les libellés des indications relevant de la classe des anti TNF alpha sont proches des intitulés de la CIM-10 (*exemple : maladie de Crohn, code CIM-10 : K50*). Pour les pathologies cancéreuses, les libellés de la CIM-10 précisent la localisation de la maladie, mais ne renseignent pas certaines informations nécessaires au positionnement selon les RBU :

- L'histologie de la tumeur (*exemple : cancer bronchique à petites cellules et cancer bronchique non à petites cellules*).
- Statut de certains récepteurs présents sur la tumeur (*exemple : le trastuzumab ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2*).
- Ligne de traitement (*exemple : prescription de bevacizumab dans le cancer du sein (code CIM-10 : C50) en situation de groupe I si le traitement est en première ligne*).
- Associations de médicaments (*exemple : prescription de bevacizumab dans le traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel, situation de groupe I AMM*).

L'analyse des associations de médicaments est un complément d'information important dans le classement selon les référentiels des médicaments anticancéreux. Cependant, l'appariement FICHCOMP-RSA ne fait apparaître que les médicaments facturés en sus des GHS (*exemple : prescription de bevacizumab dans un cancer colorectal en association avec un protocole FOLFOX. L'oxaliplatine est un médicament facturé en sus des GHS, donc apparaîtra dans la base de données, contrairement au 5 Fluoro-uracile*). L'utilisation du numéro RSA permet en théorie de déterminer les associations entre médicaments facturés en sus des GHS pour un séjour : le numéro RSA étant unique par séjour et par patient dans un établissement. En prenant en compte les associations, une simulation réalisée sur l'un des établissements de l'étude a permis de diminuer de 24% le nombre de situations « inclassables » (passant de 45% à 21%), au profit des situations de groupe I et II (dans l'exemple). Cette simulation n'a pu être appliquée aux autres établissements, l'exploitation des résultats FICHCOMP-RSA ayant mis en évidence des agrégations de séances de chimiothérapie au sein d'un même séjour dans certains établissements. Cette pratique cumule sur un seul séjour l'administration de médicaments de plusieurs séances. Les prescriptions observées sur ces séjours ne sont alors pas pertinentes du traitement administré (*exemple : dans un séjour concernant un cancer du sein, prescription de trastuzumab, doxorubicine, gemcitabine, oxaliplatine et vinorelbine*).

Autre conséquence de l'agrégation des données de consommation, il est impossible d'évaluer objectivement les dépenses relatives des prescriptions des médicaments d'intérêts (*exemple : spécialité Gemzar® 200mg flacon injectable, 101 unités administrés sur un séjour pour un diagnostic de cancer du pancréas, sans précision*). L'utilisation effective des associations au sein de la CIM-10 serait donc soumise au respect de la codification par séjour, sans agrégation.

3.2. Données épidémiologiques

Les deux approches ont été réalisées sur la même période, du 01 novembre 2008 au 31 décembre 2008. L'étude e-OMEDIT et FICHCOMP-RSA ont recueillies respectivement 1172 et 2162 fiches patients (ration H/F 0,72 et 0,64). La répartition entre les établissements, et entre les médicaments d'intérêts, étaient significativement différentes entre les deux approches ($p < 1\%$, test du χ^2 dans les 2 situations). Les critères de recueil sont une première cause de divergence : l'étude e-OMEDIT ne recueillait qu'une fiche par médicament d'intérêt par patient et par situation clinique, l'appariement FICHCOMP-RSA répertoriait l'ensemble des séjours pour lequel un patient avait reçu un des médicaments d'intérêts. Selon les protocoles de traitement, la fréquence d'administration des médicaments d'intérêts a augmenté le nombre de fiches patients de l'approche FICHCOMP-RSA. La variété des fréquences d'administration touchait principalement les prescriptions de médicaments anticancéreux (prescriptions $\times 2,5$). Les prescriptions de médicaments de la classe des anti TNF alpha diminuaient ($\times 0,8$) entre l'étude e-OMEDIT et l'appariement FICHCOMP-RSA.

Les répartitions des situations cliniques dans les deux études doivent être interprétées avec les précautions nécessaires à une étude focalisée sur 6 médicaments. Selon la littérature[7, 19], les cancers les plus fréquents en 2005 sont, chez l'homme, le cancer de la prostate, le cancer du poumon et le cancer colorectal. Les cancers les plus fréquents chez la femme sont respectivement le cancer du sein, colorectal et du poumon. Parmi les cancers les plus fréquents chez l'homme, l'étude e-OMEDIT classait le cancer bronchique et le cancer colorectal dans les 3 premières situations cliniques rencontrées, résultats identiques à l'appariement des données FICHCOMP-RSA. De même chez la femme, l'étude e-OMEDIT observait le cancer du sein et le cancer colorectal parmi les 3 cancers les plus fréquents, tout comme l'appariement FICHCOMP-RSA. Le choix des médicaments d'intérêts déterminait ici la probabilité d'observation de certains cancers, comme l'absence de cancer de la prostate n'était pas due à une diminution de l'incidence mais à une absence d'AMM pour ce type de cancer. La fréquence des situations cliniques observées dans l'étude e-OMEDIT et l'appariement des données FICHCOMP-RSA étaient donc soumis à un biais de sélection. Néanmoins, les deux approches nous permettaient d'avoir un échantillonnage de patients pour chaque situation.

Les patients diagnostiqués d'un cancer du sein dans l'étude e-OMEDIT avaient un âge médian de 56 ans [49 ; 65] [25^{ème} ; 75^{ème} percentile] et 10% étaient observés avant 40 ans. En France, plus de 50% des cancers sont observés après 65 ans et 10% avant 35 ans[19]. Un programme de dépistage organisé du cancer du sein a été mis en place sous l'impulsion du ministère de la Santé, avec l'Assurance Maladie, les Conseils Généraux et le soutien de la Ligue contre le Cancer. Il permet à toutes les femmes de 50 à 74 ans de bénéficier d'une mammographie gratuite, tous les 2 ans.

De même, un programme de dépistage est organisé pour le cancer colorectal. Il permet à toutes les personnes, hommes et femmes, de 50 à 74 ans de bénéficier d'un dépistage du cancer du côlon. Le dépistage du cancer colorectal est basé sur la découverte de sang microscopique dans les selles (test Hemoccult II®) ou par coloscopie. Moins de 10% des cancers colorectaux, les cancers héréditaires, surviennent avant 40 ans. Dans l'étude e-OMEDIT, moins de 2% des patients se trouvaient en dessous de 40 ans et l'âge médian des patients dont le diagnostic était un cancer colorectal était de 65 ans [58 ; 71]. Le nombre de patients dont le diagnostic était un cancer colorectal augmentait significativement entre la tranche d'âge 40-49 ans et celle de 50-59 ans (χ^2 de Yates, $p < 2,5\%$), ne permettant cependant pas de conclure à une relation de cause à effet entre cette augmentation et le dépistage organisé à partir de 50 ans.

En rhumatologie, la spondylarthrite ankylosante était la situation clinique majoritaire. Selon la littérature, les hommes et les femmes sont touchés avec la même fréquence [20], cependant une large proportion des patients atteints dans l'étude étaient de sexe masculin (77%, 88/115 patients). La polyarthrite rhumatoïde était la seconde situation clinique en rhumatologie. Cette pathologie survient principalement chez la femme entre 40 et 60 ans. L'étude e-OMEDIT a recensé 93 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, dont 72% de sexe féminin et d'âge médian 60 ans [51 ; 69].

La maladie de Crohn était la situation clinique la plus représentée dans le champ de la gastro-entérologie. Cette maladie apparaît habituellement à un âge jeune, un quart survenant avant l'âge de 17 ans. Le pic de fréquence pour le diagnostic se situe autour de 30 ans. Cette maladie touche les hommes et les femmes (ratio homme/femme légèrement inférieur à 1). La répartition homme/femme dans l'étude était équilibrée (55% de femmes), et l'âge médian était de 38 ans [26 ; 48]. Moins de 10% des patients avaient un âge inférieur à 20 ans dans notre étude.

3.3. Ventilation des prescriptions selon les RBU

L'objectif de l'étude e-OMEDIT était l'évaluation des pratiques professionnelles selon les RBU. La plateforme e-OMEDIT a permis une répartition partielle des résultats, établissant que 77% des prescriptions relevaient de situations cliniques conformes à l'AMM, 4% de prescriptions conformes au groupe II PTT et 1% de situations non acceptable de groupe III. Cette répartition laissait 18% de résultats non exploitables. La plateforme analysait les résultats du point de vue des référentiels nationaux, AFSSAPS et INCa. Ces référentiels envisageaient des indications de prescription temporaire, de groupe II, soumis à l'approbation de commissions pluridisciplinaires et relevant d'une argumentation établie scientifiquement, ne prenant pas en compte les situations de groupe II OMEDIT Alsace et les situations cliniques hors des libellés pré remplis.

L'OMEDIT Alsace n'a pas pour objectif de se substituer aux agences nationales, mais d'observer l'évolution des pratiques et de répondre aux avancées de la science avec réactivité au travers de ses commissions. Par ailleurs, des sociétés savantes œuvrent pour mettre à disposition des référentiels, tel le « thésaurus national des cancers digestifs », sans avoir le statut de référentiel national[21]. La répartition des prescriptions, après intégration du référentiel OMEDIT Alsace et analyse des situations non exploitables, a permis d'établir que 77% des prescriptions relevaient de situations cliniques conformes à l'AMM, 14% conformes à une des définitions du groupe II et 1% aux situations de groupe III. Les situations en insuffisance de données selon l'INCa-AFSSAPS étaient de 1%, 5% pour les situations hors référentiels et 2% pour les situations inclassables.

Les référentiels de l'OMEDIT Alsace tiennent ici une place non négligeable (10% des situations selon les RBU toutes molécules confondues). Au sein des pathologies cancéreuses, la proportion de prescription selon les référentiels de l'OMEDIT Alsace augmente à 15%. Pour exemple, l'OMEDIT Alsace accepte comme pratique de groupe II (temporairement acceptable) la prescription de bevacizumab en association avec l'irinotécan dans le glioblastome de la tête et du cou[22]; ainsi que la prescription de gemcitabine dans le cancer du sein métastatique, en monothérapie ou en association (sauf la capécitabine)[23]. Les situations de groupe III (non acceptables) regroupaient 9 situations cliniques : 5 situations pour la prescription de bevacizumab dans le diagnostic d'un cancer colorectal métastatique, et 4 pour la prescription de gemcitabine dans un cancer bronchique non à petites cellules (radiochimiothérapie concomitante). La prescription de gemcitabine concomitante à une radiothérapie a fait l'objet d'études scientifiques[24], aboutissant en avril 2009 à son retrait du groupe III lors de la révision du référentiel sur les cancers bronchiques[11, 24, 25]. Les situations « hors référentiels » comprenaient 56 situations cliniques. Trente six pour cent de

ces situations appartenait aux prescriptions de bevacizumab dans le cancer du sein métastatique, au-delà de la première ligne de traitement. Le bevacizumab a obtenu en mars 2007 une extension d'indication dans le cancer du sein sous le libellé « Traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel ». L'obtention de l'AMM dans le cancer du sein métastatique en 1^{ère} ligne s'est accompagnée dans notre étude d'un pourcentage non négligeable de prescriptions « hors référentiels » pour la même situation clinique, mais au-delà de la première ligne de traitement. Ces pratiques ont été observées chez des patientes en « bonne santé » et « naïves » de tout traitement par bevacizumab, pour éviter une perte de chance due à une AMM récente et restreinte à la première ligne de traitement. Ce type de situation a déjà fait l'objet d'une remontée d'information antérieure à l'OMEDIT Alsace pour justifier la prescription[26].

L'étude e-OMEDIT a mis en évidence une pratique conforme des prescriptions (groupe I et II), en région Alsace, dans 91% des situations cliniques toutes molécules confondues, 87% pour la seule classe des anticancéreux et de 99% pour la classe des anti TNF Alpha. Ces résultats sont positifs pour une première étude qualitative sur la prescription de médicaments onéreux.

L'appariement FICHCOMP-RSA concernait les seuls établissements ex-DG. Dans l'appariement FICHCOMP-RSA, 65% des prescriptions sont intervenues dans des situations relevant du bon usage des référentiels (groupe I ou II), 3% des situations étaient « hors référentiels » et 32% des situations étaient « inclassables ». Au sein des situations « inclassables », 30% des DR concernaient une pathologie cancéreuse de sièges mal définis ou secondaires (dont l'origine n'était pas évoquée) (code CIM-10 de C76 à C80), et 0,2% n'étaient pas renseigné (2 situations).

Seize pour cent des situations « hors référentiels » correspondaient à la prescription de gemcitabine dans une tumeur maligne de la vésicule biliaire (code CIM-10 : C23), et 11% l'usage de bevacizumab dans une tumeur maligne de l'ovaire (code CIM-10 : C56). Cette dernière situation a fait l'objet d'une justification de prescription auprès de l'OMEDIT Alsace antérieurement. Les données de la littérature [27-31] indiquaient que l'introduction de bevacizumab pouvait apporter un bénéfice aux patientes.

Selon l'approche FICHCOMP-RSA en région Alsace, les prescriptions selon le bon usage (groupe I et II) sont de 59% pour la seule classe des anticancéreux et de 96% pour la classe des anti TNF alpha. Une proportion importante des prescriptions était « inclassables » dans la classe thérapeutique des anticancéreux (limite de la CIM-10).

La répartition des situations de prescription selon les RBU entre les 2 approches était significativement différentes ($p < 1\%$, test du Chi²). La répartition entre les 2 approches pour la seule classe des anticancéreux était significativement différente ($p < 1\%$, test du Chi²). Les différences significatives observées s'expliquent par la présence d'une forte proportion de situations « inclassables » dans l'approche FICHCOMP-RSA des anticancéreux, se répercutant sur la répartition de toutes les molécules confondues. Au risque alpha de 5%, il n'y a pas de différence de répartition significative dans la ventilation des prescriptions selon les RBU entre les deux approches (test du Chi²).

4. Conclusion

Il s'agit d'une première démarche d'évaluation des pratiques de prescription, selon les RBU. L'étude e-OMEDIT, basée sur le recueil d'informations médicales dans les établissements, a mis en évidence des résultats positifs concernant l'usage des anticancéreux et des anti TNF alpha. L'ensemble des résultats a fait l'objet d'une restitution auprès des établissements de santé d'Alsace (assemblée plénière de l'OMEDIT, commission médicale d'établissement (CME) et commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS)). Parallèlement, l'exploitation des données appariées FICHCOMP-RSA a montré des résultats encourageant, moins précis que ceux de l'étude e-OMEDIT. Néanmoins, cette approche nécessite moins de ressources et est potentiellement automatisable.

Les deux études constituent donc des approches complémentaires dans l'évaluation des pratiques de prescription. Les données ainsi recueillies peuvent en outre être croisées avec les remontées à l'OMEDIT de situations hors groupe I et II, et alimenter les discussions au sein des commissions adéquates. Ces informations déboucheront éventuellement sur la mise à jour des fiches régionales de bon usage, une demande de justification ou un suivi des situations cliniques. Ces approches, originales, permettent de conforter le positionnement de l'OMEDIT Alsace dans ses missions d'expertise relatives aux pratiques de prescription, et au suivi des innovations thérapeutiques. D'autre part, la mise en évidence des avantages et des limites de chacune des méthodes ouvre la voie aux évaluations qualitatives des pratiques de prescription à venir, dans d'autres domaines.

5. Bibliographie

1. Haut Conseil de la Santé Publique, *Evaluation du plan cancer 2003-2007 : Rapport final*. 2009, Ministère de la santé et des sports. p. 495.
2. Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, *Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale*. 2005.
3. Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, *Circulaire n°DHOS/E2/DSS/1C/2006/30*. 2006.
4. Legifrance.gouv.fr. Arrêté du 18 février 2009 pris pour l'application de l'article L. 162-22-7-2 du code de la sécurité sociale 2009 [cité; Disponible à: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020315160&dateTexte=&categorieLien=id>].
5. Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, *Circulaire n°DHOS/E2/AFSSAPS/HAS/INCa/2008/240*. 2008. p. 9.
6. Theis D., Gilleron V., Schott A. M., et al., [An overview of the 2001-2002 cancer activity in the 30 French Regional and University Hospitals, based on PMSI data]. *Bull Cancer*, 2007. **94**(10): p. 915-922.
7. Belot A., Grosclaude P., Bossard N., et al., *Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005*. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2008. **56**(3): p. 159-175.
8. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, *Thériaque Banque de données sur le médicament*. 2009.
9. Organisation Mondiale de la Santé, *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes : CIM-10*. 1995, Genève. 167.
10. AFSSAPS/HAS/INCa, *Méthodologie générale d'élaboration des protocoles thérapeutiques hors GHS*. 2007. p. 5.
11. Institut National du Cancer, *Référentiels de bon usage hors GHS : Cancers bronchiques et mesotheliomes pleuraux malin*. 2009. p. 59.
12. Institut National du Cancer, *Référentiels de bon usage hors GHS : Cancers digestifs*. 2006. p. 53.
13. Institut National du Cancer, *Référentiels de bon usage hors GHS : Oncologie thoracique*. 2007. p. 53.
14. Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E. 2nd, et al., *Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(30): p. 4722-4729.
15. ARH Alsace. *Site Parhtage*. 2009 [cité 2009 Janvier]; Disponible à: www.parhtage.sante.fr/re7/als/site.nsf.
16. Bouyer J., *Méthodes statistiques*. Médecine-Biologie, ed. E. INSERM. 1997, Paris
17. Beyeme-Ondoua J.P., *Evaluation de la qualité des données chaînées nationales du cancer colorectal*. *Santé publique*, 2007. **19**(6): p. 471-480.
18. Remontet L., Mitton N., Couris C.M., et al., *Is it possible to estimate the incidence of breast cancer from medico-administrative databases?* *Eur J Epidemiol*, 2008. **23**: p. 681-688.
19. Institut National du Cancer. *Situation de la chimiothérapie des cancers en 2007*. 2008 [cité 2009 17 février].
20. Société Française de rhumatologie. *Les grandes maladies*. [cité 2009 Février]; Disponible à: <http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies.asp?intSM=SM7&strLien=Lien61>.
21. Debrix I., Sitbon M., Khalil A., et al., *Référentiel de bon usage and Thésaurus national de cancérologie digestive: analysis of non conform prescriptions in Tenon hospital*. *Bulletin du cancer*, 2009. **96**(2): p. 147-154.

22. Zuniga R.M., Torcuator R., Jain R., *et al.*, *Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan*. J Neurooncol, 2009 **91**(3): p. 329-336.
23. Caruba T., PharmD, Cottu P.H., *et al.*, *Gemcitabine-Oxaliplatin combination in heavily pretreated metastatic breast cancer: a pilot study on 43 patients*. The breast journal, 2007. **13**(2): p. 165-171.
24. Girard N. and Mornex F., *Stage IIIB non-small cell lung cancer. Optimization of radiotherapy in lung cancer: some interesting questions to be solved*. Rev Mal Respir, 2006 **23**(5 Pt 3): p. 16S61-16S67.
25. Girard N. and Mornex F., *Gemcitabine and radiotherapy in non-small cell lung cancer: dolce vita at last!* Bull Cancer, 2007. **94** p. S127-S133.
26. Kathy D. Miller, Linnea I. Chap, Frankie A. Holmes, *et al.*, *Randomized Phase III Trial of Capecitabine Compared With Bevacizumab Plus Capecitabine in Patients With Previously Treated Metastatic Breast Cancer* Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(4): p. 792-799.
27. Micha J.P., Goldstein B.H., Rettenmaier M.A., *et al.*, *A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer*. Int J Gynecol Cancer., 2007. **17**(4): p. 771-776.
28. Burger R.A., Sill M.W., Monk B.J., *et al.*, *Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol. , 2007. **25**(33): p. 5165-5171.
29. Cannistra S.A., Matulonis U.A., Penson R.T., *et al.*, *Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer*. J Clin Oncol. , 2007. **25**(33): p. 5180-5186.
30. Wright J.D., Hagemann A., Rader J.S., *et al.*, *Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis*. Cancer., 2006. **107**(1): p. 83-89.
31. Chura J.C., Van Iseghem K., Downs L.S. Jr, *et al.*, *Bevacizumab plus cyclophosphamide in heavily pretreated patients with recurrent ovarian cancer*. Gynecol Oncol., 2007. **107**(2): p. 326-330.

6. Annexes

6.1. Abréviations

AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ARC :	Association Radiothérapie-Chimiothérapie
ARH :	Agence Régionale de l'Hospitalisation
ATIH :	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
CBU :	Contrat de Bon Usage des médicaments et des produits et prestations
CH :	Centre Hospitalier
CIM:	Classification Internationale des Maladies
CISH :	Chromogenic In Situ Hybridization (Hybridation in situ colorimétrique)
CMD :	Catégorie Majeure de Diagnostic
CME :	Commission Médicale d'Etablissement
COMEDIMS :	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DGF :	Dotation Globale de Financement
DHOS :	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
DP :	Diagnostic Principal
DR :	Diagnostic Relié
EMA:	European Medicines Agency (Agence Européenne d'évaluation des médicaments)
EPP :	Evaluation des Pratiques Professionnelles
FICHCOMP :	Fichier Complémentaire
FICHSUP :	Fichier Supplémentaire
FINES :	Fichier National des Etablissements Sanitaires et Sociaux
FISH:	Fluorescence In Situ Hybridization (Hybridation In Situ Fluorescente)
GHS :	Groupe Homogène de Séjour
GHM :	Groupe homogène de Malades
HAD :	Hospitalisation à Domicile
HAS:	Haute Autorité de Santé
HER2:	Human Epidermal growth factor Receptor 2 (Facteur de croissance épidermique humain 2)
HUS :	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
INCa :	Institut National du Cancer
MCO :	Médecine, Chirurgie, Obstétrique
NR :	Non Renseigné
OMEDIT :	Observatoire du Médicament des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques
OQN :	Objectif Quantifié National
PMSI :	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PSPH :	Participant au Service Public Hospitalier
PTT :	Protocole thérapeutique temporaire
PUI :	Pharmacie à Usage Intérieur
RBV :	Référentiel de Bon Usage
RCP :	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RSA :	Résumé de Sortie Anonyme
RSS :	Résumé de Sortie Standardisé

RUM :	Résumé d'Unité Médicale
T2A :	Tarification à l'Activité
TNF :	Tumor Necrosis Factor (Facteur nécrosant des tumeurs)
UCD :	Unité Commune de Dispensation

6.2. Glossaire

- **Diagnostic principal (DP):** Est considérée par le médecin responsable du malade à la fin de son séjour dans une unité médicale comme ayant mobilisé l'essentiel de l'effort médical et soignant. La mention du diagnostic principal dans le résumé d'unité médicale (RUM) est essentielle car elle influe sur l'affectation du séjour dans la catégorie majeure de diagnostic (CMD) adéquate et le GHM adéquat au moment du groupage. Dans le cas d'un séjour multi unité, le DP du RSS est choisi en fonction d'un algorithme qui prend en compte notamment la présence d'un acte classant sur les différents RUM produits pendant le séjour.
- **Diagnostic relié (DR) :** Le diagnostic relié a pour rôle, en association avec le DP et lorsque celui-ci n'y suffit pas, de rendre compte de la prise en charge du patient en terme médico-économique.
- **Groupe homogène de malade :** Un GHM est le résultat de la classification de la totalité des séjours enregistrés dans le champ décrit par le PMSI. Il regroupe les séjours présentant une similitude médicale en termes de prise en charge. Tout séjour aboutit dans l'un des groupes de la classification.
- **Programme de médicalisation du système d'information :** Le PMSI permet la description de l'activité médicale des ES. Il repose sur le recueil systématique de données médico-administratives minimales et normalisées contenues dans un RSS, et sur le traitement automatisé de ces données.
- **Protocole thérapeutique temporaire (PTT) :** Protocole autorisant l'emploi hors AMM de la molécule citée sur la foi de preuves de bénéfices recueillies par une analyse de la littérature académique. Le PTT est par nature temporaire. Il est utile dans l'attente d'une AMM quand la relation bénéfice risque est claire et que l'accès doit être rapidement étendu pour éviter des pertes de chances aux malades[19].
- **Résumé standardisé de sortie :** Le RSS regroupe les informations administratives et médicales concernant les malades hospitalisés en court séjour. Etabli lors de la sortie du patient, sous responsabilité médicale, il permet de classer le séjour dans un GHM.
- **Résumé d'unité médicale :** Ensemble d'informations médico-administratives recueillies sur le séjour d'un patient dans une unité médicale.
- **Tarif de responsabilité :** Expression née de la pratique utilisée principalement par les organismes de sécurité sociale et par les compagnies d'assurance, pour désigner le coût des prestations dont le montant est pris en charge au titre d'un régime de sécurité sociale.

6.3.Circulaire de juillet 2008 : étude e-OMEDIT



Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative

**Direction de l'hospitalisation
et de l'organisation des soins**

Sous-direction qualité et fonctionnement
des établissements de santé

Personne chargée du dossier : Majid Talla
(SDE/E2)

majid.talla@sante.gouv.fr

**Agence française de sécurité sanitaire des
produits de santé**

Département de la surveillance des risques, du
bon usage et de l'information sur les médicaments

Personne chargée du dossier :
Nathalie Dumarcet

nathalie.dumarcet@afssaps.sante.fr

Haute autorité de santé

Direction de l'évaluation médicale, économique et
de santé publique

Service évaluation des dispositifs

Personne chargée du dossier :
Catherine Denis

c.denis@has-sante.fr

Institut national du cancer

Direction de la qualité des soins

Personne chargée du dossier :
Nathalie Hoog Labouret

nhooglabouret@institutcancer.fr

La ministre de la santé, de la jeunesse, des sports
et de la vie associative

à

Mesdames et Messieurs les directeurs des
agences régionales de l'hospitalisation (pour
attribution et diffusion)

Mesdames et Messieurs les coordonnateurs des
observatoires des médicaments, des dispositifs
médicaux et des innovations thérapeutiques (pour
mise en œuvre)

CIRCULAIRE N°DHOS/E2/AFSSAPS/HAS/INCA/2008/240 du 18 juillet 2008 relative au dispositif
d'observation et d'évaluation des pratiques de prescription des produits facturables en sus des
prestations d'hospitalisation, ciblés au niveau national

Date d'application : immédiate

NOR : SJSH0830604C (texte non paru au journal officiel)

Classement thématique : Etablissements de santé

Résumé : la présente circulaire précise le dispositif d'observation et d'évaluation des pratiques de prescription des médicaments et des dispositifs médicaux facturables en sus des prestations d'hospitalisation et décrit les modalités du suivi qualitatif des données de prescription relatives aux produits ciblés au niveau national. Ce dispositif sera mené à titre expérimental en 2008 afin d'évaluer la faisabilité technique et l'impact organisationnel dans les établissements de santé avant sa généralisation au niveau national. Ce dispositif concerne exclusivement les établissements de santé soumis à la tarification à l'activité et signataires d'un contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations.
Mots-clés : dispositif national – observation et évaluation des pratiques de prescription – médicaments et dispositifs médicaux facturables en sus des prestations d'hospitalisation – expérimentation
Textes de référence : Code de la sécurité sociale, notamment son article L.162-22-7. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance-maladie. Décret 2005-346 du 14 avril 2005 relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. Circulaire N°DHOS/E2/DSS/1C/2006/30 du 19 janvier 2006 relative à la mise en œuvre du contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale.
Textes abrogés ou modifiés : néant
Annexe 1 : Fiche de recueil des données de prescription des médicaments ciblés Annexe 2 : Principales fonctionnalités du système d'information e-OMEDIT

I. Contexte :

Afin de garantir une équité d'accès à l'innovation thérapeutique, aux médicaments et aux dispositifs médicaux onéreux pour tous les patients sur l'ensemble du territoire national, le mode de financement par la tarification à l'activité (T2A) permet la prise en charge par les régimes d'assurance maladie de spécialités pharmaceutiques et de produits et prestations en sus des prestations d'hospitalisation figurant sur une liste fixée par arrêté ministériel.

A ce titre, la prise en charge financière par l'assurance maladie de ces produits facturables en sus des groupes homogènes de séjour (GHS) est conditionnée par le respect des engagements souscrits dans le contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations liant chaque établissement de santé (activité MCO, dialyse et HAD) à l'agence régionale d'hospitalisation (ARH) dont il relève.

Le contrat de bon usage vise d'une part à inciter les établissements de santé à s'engager dans une démarche d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins, et d'autre part à garantir la pertinence des prescriptions des médicaments et des dispositifs médicaux facturables en sus des GHS.

Le décret du 24 août 2005 cité en référence a défini le cadre de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux « hors GHS » dont l'utilisation doit être conforme :

- soit à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les spécialités pharmaceutiques ;
- soit aux indications prévues par la liste prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale pour les produits et prestations (LPP) ;
- soit aux « protocoles thérapeutiques » définis par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), la haute autorité de santé (HAS) ou l'institut national du cancer (Inca) ;
- A défaut, et par exception, lorsque le prescripteur ne se conforme pas aux dispositions précédentes, il porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant

référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

C'est dans ce contexte que s'inscrit l'élaboration des référentiels nationaux de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux « hors GHS ». Ces référentiels de bon usage permettent d'une part d'anticiper l'accès à ces produits en dehors du cadre de l'AMM ou de la LPP sur la base des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT), et d'autre part d'apporter un éclairage scientifique aux professionnels de santé sur leurs pratiques de prescription au vu des données scientifiques disponibles selon le principe de l'Evidence-Based-Medicine (médecine basée sur les preuves).

II. Observation et évaluation des pratiques de prescription :

L'impact de ce cadre de bon usage sur les pratiques et son évolution doivent bénéficier d'un dispositif d'évaluation fondé en particulier sur une observation des pratiques de prescription des médicaments et des dispositifs médicaux dans les établissements de santé (ES). Cette évaluation intervient d'ores et déjà à deux niveaux local et régional :

- Echelon local :

Dans le cadre du contrat de bon usage, l'établissement de santé est incité à mettre en place une procédure d'auto-évaluation fondée sur un dispositif de suivi et d'audit interne des pratiques de prescription notamment des médicaments et des dispositifs médicaux facturables en sus des GHS.

- Echelon régional :

Une évaluation collégiale est mise en œuvre au niveau régional ou interrégional par les structures d'observation et d'analyse des pratiques de prescription créées par les ARH : les observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMEDIT). Ils sont chargés d'animer au niveau régional ou interrégional une politique coordonnée de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux. Ces structures exercent également un rôle de veille, de repérage des évolutions, mais aussi de détection d'émergence de nouvelles pratiques.

III. Dispositif national d'observation et d'évaluation des pratiques de prescription :

Un dispositif d'observation et d'évaluation des pratiques par le **suivi qualitatif des données de prescription d'un nombre restreint de produits facturables en sus des GHS** sera mis en place au niveau national.

Un comité de pilotage national pluri-institutionnel piloté par la DHOS coordonne les travaux entrepris dans ce domaine en collaboration étroite avec les autres directions du ministère, les institutions nationales expertes (Afssaps, HAS et Inca), la conférence des directeurs des ARH et l'assurance maladie. Ce comité de pilotage définit les critères de choix des produits ciblés, leur nombre et les modalités de mise en œuvre du suivi qualitatif des données de prescription de ces produits.

III.1 Finalités du dispositif national d'observation et d'évaluation des pratiques de prescription :

Cette démarche d'observation et d'évaluation est fondée sur la transparence des pratiques. Ce dispositif poursuit plusieurs objectifs parmi lesquels :

- évaluer l'impact de la mise en œuvre des référentiels nationaux de bon usage sur les pratiques de prescription ;
- connaître les conditions réelles d'utilisation des médicaments et des dispositifs médicaux ;
- informer et échanger avec les professionnels de santé sur le bon usage en permettant aux professionnels de confronter leurs propres pratiques à celles de leurs pairs ;
- détecter le cas échéant des situations thérapeutiques émergentes ;

- disposer d'une source d'information pour l'évolution des référentiels de bon usage.

Les actions mises en œuvre dans le cadre de ce dispositif d'observation et d'évaluation des pratiques de prescription pourront, être éligibles au titre de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP).

Il convient de préciser que ce dispositif n'a aucun objectif de contrôle pour le remboursement des médicaments et des dispositifs médicaux facturables en sus des prestations d'hospitalisation par les régimes obligatoires d'assurance maladie.

III.2 Les critères de choix des produits ciblés au niveau national :

Les médicaments et les dispositifs médicaux ciblés au niveau national répondent à un ou plusieurs des critères suivants :

- Produits nouveaux avec un impact de santé publique et/ou un impact économique importants ;
- Forte croissance en volume avec pente importante en terme de coûts ;
- Produits dont la traçabilité est facilement organisable par les ES ;
- Produits particulièrement onéreux représentant des niches potentielles d'économies ;
- Existence à court/moyen terme de référentiels de bon usage nationaux ;
- Ecart importants constatés ou prévisibles par rapport aux référentiels ;
- Nouveaux produits inscrits sur la liste des produits facturables en sus des GHS ;
- Modification récente du rapport bénéfice/risque.

IV. L'expérimentation du dispositif d'observation et d'évaluation des pratiques de prescription en 2008 :

Avant le déploiement du dispositif et du système d'information y afférent (e-OMEDIT), une phase d'expérimentation est nécessaire afin :

- d'évaluer la faisabilité et les difficultés de mise en place du dispositif pour chaque région ;
- de proposer une adaptation de l'outil de recueil des données à l'issue de l'expérimentation.

La phase d'expérimentation porte exclusivement sur le suivi des médicaments.

Les médicaments ciblés en 2008 sont les suivants :

- médicaments anticancéreux : **HERCEPTIN®** (Trastuzumab), **AVASTIN®** (Bevacizumab), **GEMZAR®** (Gemcitabine) ;
- autres médicaments : les Anti-TNF; **REMICADE®** (Infliximab), **ENBREL®** (Etanercept) et **HUMIRA®** (Adalimumab).

Cette phase expérimentale se déroule au cours du deuxième semestre 2008. Au cours de cette phase, les données de prescription des médicaments ciblés sont recueillies sur une durée de deux mois consécutifs. La période de suivi est définie par chaque OMEDIT pour les établissements de sa région ou inter-région.

Modalités de recueil des données :

Le suivi qualitatif consiste en un **recueil prospectif** simplifié de données individuelles anonymisées de traitements prescrits pour des patients hospitalisés (hospitalisation complète ou partielle) pendant la période de suivi (**annexe 1**). Les traitements prescrits en consultation externe ou dans le cadre d'essais cliniques sont exclus de ce suivi.

Pour un patient donné et une situation clinique donnée, les données de prescription d'un médicament sont recueillies une seule fois sur toute la période de suivi.

Ce recueil se fait à l'aide du système d'information national dénommé e-OMEDIT qui permet de faciliter le traitement et la circulation de l'information entre les établissements de santé, les OMEDIT et les institutions nationales (Afssaps, Inca, HAS). Les principales fonctionnalités du système d'information e-OMEDIT sont présentées à l'**annexe 2**.

V. Organisation du dispositif au sein des établissements de santé :

- **Correspondant local de l'OMEDIT:**

Afin de faciliter la mise en œuvre du dispositif d'observation et d'évaluation des pratiques de prescription, un correspondant local est désigné par chaque établissement afin d'assurer l'interface entre l'OMEDIT et les professionnels de santé de l'établissement (communication sur le dispositif, formation des professionnels à l'outil e-OMEDIT). Il convient de préciser que la responsabilité du recueil, de la validation et de la transmission des données ne pourrait incomber au référent local.

Il appartient à chaque établissement de définir l'organisation la plus appropriée pour permettre la mise en œuvre du dispositif.

- **Formation au système d'information e-OMEDIT :**

Des sessions de formation des correspondants locaux sont organisées par les OMEDIT pour les établissements de santé de la région ou l'inter-région de référence.

La formation des professionnels d'un établissement de santé à l'utilisation de l'outil e-OMEDIT sera assurée par le correspondant local de l'OMEDIT.

VI. Analyse des données et restitution de l'information aux professionnels de santé :

L'analyse des données relatives au suivi qualitatif des médicaments ciblés est réalisée à deux niveaux :

- **Echelon régional :**

L'OMEDIT procède à l'analyse des données des ES de sa région ou inter-région en confrontant les données recueillies aux référentiels nationaux de bon usage. Il se charge de la restitution des résultats de cette analyse aux professionnels des ES concernés. A ce titre, le site e-OMEDIT comprend un espace régional réservé à chaque OMEDIT avec une zone de restitution des analyses des données quantitatives et qualitatives des médicaments et des dispositifs médicaux facturables en sus des GHS.

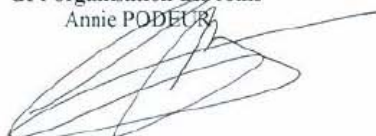
- **Echelon national :**

L'analyse et la synthèse nationale sont réalisées par les institutions nationales (Inca et Afssaps). La restitution des données aux professionnels de santé fera l'objet de publication sur le site e-OMEDIT et sur les sites internet respectifs de l'Afssaps et de l'Inca. Une première analyse réalisée sur la base de la phase expérimentale fera l'objet d'une restitution au cours du premier trimestre 2009.

Vous voudrez bien assurer la diffusion de la présente circulaire auprès des directeurs des établissements de santé et faire connaître les éventuelles difficultés que son application pourrait susciter.

Pour la Ministre de la santé,
de la jeunesse, des sports et de la vie
associative
et par délégation,

La Directrice de l'hospitalisation et
de l'organisation des soins
Annie PODEUR



Le président de la haute autorité de santé
Pr. Laurent DEGOS

Le directeur général de l'agence française
de sécurité
Sanitaire des produits de santé
Jean MARIMBERT
Le Directeur Général



Jean MARIMBERT

Le président de l'institut national
du cancer
Pr. Dominique MARANINCHI



ANNEXE 1

Fiche de recueil des données de prescription des produits ciblés

Votre identité	
Etablissement	
Omedit	
Téléphone	
e-mail	

Informations sur le patient

Date de naissance	
Sexe	

Situation clinique :

- Liste comprenant plusieurs situations cliniques pouvant correspondre :
 - aux indications de l'AMM ;
 - aux situations temporairement acceptables ou PTT définis par les référentiels de bon usage ;
 - aux situations non acceptables pour lesquelles le rapport bénéfice-risque est défavorable ;
 - aux situations pour lesquelles il y a une insuffisance de donnée ne permettant pas d'établir le rapport bénéfice-risque.

La catégorie à laquelle appartient chaque situation clinique n'est pas visible pour l'utilisateur qui saisit les données.

Pour les anticancéreux, les libellés de situation clinique pouvant être sélectionnés sont classés par localisation (un seul libellé sélectionné par fiche).

Pour les anti-TNF, les libellés de situation clinique sont classés par type de pathologie (ex : dermatologie, gastro-entérologie, médecine interne, rhumatologie...).

- Autre situation clinique :

Un système de menus déroulants successifs permet à l'utilisateur de pouvoir apporter des informations sur les conditions de prescription si la situation clinique ayant motivée la prescription ne correspond à aucun libellé déjà mentionné dans la rubrique précédente.

Informations complémentaires :

Lorsque ces informations sont mentionnées dans le libellé des indications AMM ou dans le libellé des situations cliniques correspondant à des PTT.

Exemple : Chirurgie, radiothérapie, statut HER2...

N.B : toutes les données sont à sélectionner sur des listes présentées en général sous forme de menus déroulants (aucun champ ne permet la saisie en texte libre).

ANNEXE 2

Système d'information e-OMEDIT : Principales fonctionnalités

Le système d'information e-OMEDIT est un extranet sécurisé accessible, via Internet au moyen d'une interface sécurisée, comportant des domaines réservés à chaque OMEDIT.

Ce système d'information permet aux OMEDIT d'effectuer leurs missions d'analyse des données quantitatives et qualitatives telles que prévues dans leur cahier des charges, grâce à un outil commun à toutes les régions. Par ailleurs, e-OMEDIT est un outil de communication entre les établissements de santé et les OMEDIT permettant le recueil de données sécurisées, mais aussi les échanges entre professionnels et la transmission d'informations.

L'architecture générale du système e-OMEDIT présente deux niveaux d'accès :

1. Espace national : accessible à tous les professionnels

Ce système offre un espace d'information et d'échanges sous la forme d'un site national OMEDIT (www.e-omedit.fr) qui donne accès :

- aux référentiels nationaux de bon usage et mises à jour ;
- aux textes législatifs et réglementaires ;
- aux rapports relatifs au bon usage ;
- aux synthèses nationales des données qualitatives recueillies dans le cadre du dispositif d'observation et d'évaluation des pratiques de prescription des produits ciblés au niveau national.

Des tableaux issus du fichier national de données sur les médicaments collectées annuellement par la DREES seront également mis à disposition par l'intermédiaire du système e-OMEDIT.

2. Espace régional : accessible aux seuls professionnels de la région ou inter-région couverte par l'OMEDIT

- e-OMEDIT offre pour les sites régionaux une fonctionnalité d'administration de site internet permettant aux OMEDIT de créer leur propre espace, avec des fonctionnalités de gestion de documents et d'organisation de forums d'échange et de discussion sécurisés entre les professionnels des ES ;
- e-OMEDIT intègre une base de données regroupant les données quantitatives de consommation des médicaments et dispositifs médicaux facturables en sus des GHS, extraites automatiquement du PMSI national (FICHSUP et FICHCOMP). Ce système intègre un requêteur permettant aux OMEDIT d'effectuer des recherches comportant des critères de sélection et des critères de tri, sur l'ensemble des données de la base (DCI, classe pharmacologique, type d'établissement, région, données en volume et en coût,...) ;
- e-OMEDIT intègre un générateur d'enquêtes qualitatives sur des médicaments et des dispositifs médicaux ciblés au niveau national par les institutions expertes (Afssaps, Inca et HAS) ou au niveau régional par les OMEDIT.
- e-OMEDIT comprend une zone de restitution de l'information aux professionnels issue de l'analyse réalisée par l'OMEDIT à partir des données quantitatives et qualitatives des ES de la région ou inter-région;
- Un forum, accessible uniquement à la communauté médicale des établissements de santé de la région ou inter-région et aux coordonnateurs de l'OMEDIT, leur permet de partager leurs expériences, d'assurer une plus grande fluidité de l'information entre établissements. Le forum participe à la mission pédagogique de l'OMEDIT, permettant aux prescripteurs de s'interroger sur la pertinence de leurs pratiques par rapport aux données actuelles de la science.

Gestion des droits d'accès au système e-OMEDIT :

Le système e-OMEDIT est sécurisé par login/password, sur la plate forme e-PMSI. C'est donc via e-PMSI que sont déclarés les accès, et via ce même système qu'ils sont contrôlés. Ce choix technique permet de ne pas dupliquer le système de sécurité, et de conserver pour les professionnels de santé un mot de passe unique pour l'accès au PMSI et à e-OMEDIT. La gestion des droits d'accès est donc calquée sur celle d'e-PMSI. Ainsi toute connexion sur le système e-OMEDIT provoque une connexion masquée sur le système e-PMSI.

Au niveau local, les login/password d'accès sont alloués par l'administrateur du système e-PMSI de l'établissement. Il convient de préciser qu'une personne autorisée pour e-OMEDIT n'a pas accès aux données du PMSI, sauf si cette autorisation a été demandée. Il y a donc étanchéité des accès entre e-OMEDIT et e-PMSI.

Pour l'établissement de santé, Il y a deux niveaux d'autorisation dans e-OMEDIT :

- le niveau d'accès « saisie et validation » permet de saisir et de valider les fiches de traitement ;
- le niveau d'accès « lecteur » permet de visualiser les fiches de recueil enregistrées. Ce niveau donne également accès aux autres fonctionnalités de e-OMEDIT.

Intégration avec les logiciels hospitaliers de prescription/dispensation :

L'intégration du système e-OMEDIT avec les logiciels hospitaliers de prescription/dispensation nominative de médicaments sera étudiée, afin de permettre une alimentation automatique du système e-OMEDIT directement depuis les logiciels de prescription. Cette étude donnera lieu aux spécifications suivantes :

- Interface pour la standardisation des échanges entre les deux systèmes
- Procédure de tests et de validation de l'interface

Pour la mise en œuvre de ce dispositif, il appartiendra à chaque éditeur de développer les adaptations nécessaires du logiciel de prescription/dispensation pour le rendre compatible avec l'interface, d'intégrer l'interface et de procéder aux tests de bon fonctionnement. L'éditeur diffusera ensuite cette fonction auprès des établissements de santé qui utilisent son logiciel.

6.4. Liste des établissements ayant agréés au contrat de bon usage 2009

Etablissements publics (ex-DG)	Etablissements privés (ex-OQN)	HAD (+/- Dialyse)
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG	CENTRE AUTONOME ENDOSCOPIE DIGESTIVE	HAD Centre Alsace
CENTRE HOSPITALIER OBERNAI	ENDOSAV	HAD Sud Alsace
SYNDICAT INTERHOSPITALIER de la COMMUNAUTE URBAINE de STRASBOURG	ETS DES DIACONESSES STRASBOURG	AURAL Strasbourg
C.R.L.C.C. Paul STRAUSS de STRASBOURG	CLINIQUE DE L'ORANGERIE STRASB. Privé conventionné	
Clinique ADASSA de STRASBOURG	ASSOCIATION CL. STE ODILE STRG Privé conventionné	
GROUPE HOSPITALIER SAINT-VINCENT de STRASBOURG	CLINIQUE SAINT-FRANCOIS HAGUENAU Privé conventionné	
CENTRE HOSPITALIER DE HAGUENAU	CLINIQUE SAINTE ODILE HAGUENAU Privé conventionné	
CENTRE HOSPITALIER DE SAVERNE	POLYCLIN. 3 FRONTIERES ST-LOUIS Privé conventionné	
Hôpital "Le NEUENBERG" d'INGWILLER	CLINIQUE ST SAUVEUR MULHOUSE Privé conventionné	
CENTRE HOSPITALIER WISSEMBOURG	CENTRE DE DIALYSE LA FONDERIE Privé conventionné	
ETS HOSPITAL. DEP. BISCHWILLER	MAISON DU DIACONAT-MULHOUSE Privé conventionné	
CENTRE HOSPITALIER DE SELESTAT		
CENTRE HOSPITALIER DE CERNAY		
CTRE HOSPIT. ST-MORAND ALTKIRCH		
CENTRE HOSPITALIER DE THANN		
CENTRE HOSPITALIER DE MULHOUSE		
CENTRE HOSPITALIER de PFASTATT		
CENTRE HOSPITALIER DE COLMAR		
CENTRE HOSPITALIER DE GUEBWILLER		
GROUPE HOSPITALIER PRIVE CENTRE ALSACE de COLMAR		

6.5. Référentiels de Bon Usage

Avastin® (Bevacizumab)

GROUPE I : Situations réglementaires*

- Avastin® (bevacizumab) est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (protocoles Folfiri, Folfex et Xelox**),
- Avastin® (bevacizumab) est indiqué dans le traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel,
- Avastin® (bevacizumab), en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.
- Avastin® (bevacizumab), en association à l'interféron alfa-2a est indiqué en traitement de première ligne chez les patients ayant un cancer rénal avancé et/ou métastatique.

GROUPE II : Situations scientifiquement acceptables

Cancers tête et cou

- En association avec l'irinotécan dans le glioblastome en rechute**(2).

* source : AMM

** source AMM : se reporter à la rubrique « pharmacodynamie » du RCP

*** source : OMEDIT Alsace

GROUPE III : Situations non acceptables

Cancers digestifs

- Cancer colorectal métastatique après échec de l'irinotécan et de l'oxaliplatine au-delà de la deuxième ligne de chimiothérapie pour maladie métastatique****,
- Utilisation de Avastin® (bevacizumab) seul, sans être associé à une chimiothérapie, quelle que soit la ligne de traitement, y compris en adjuvant (à l'exception des essais thérapeutiques) ****,
- Traitement adjuvant après résection d'un cancer colorectal****.

Cancers thoraciques

- Cancer bronchique non à petites cellules dans les formes épidermoïdes ou à potentiel hémorragique important *****,
- Cancer bronchique à petites cellules *****.

**** source : INCa - référentiels de bon usage hors GHS, protocoles thérapeutiques hors GHS
Cancers digestifs - décembre 2006

***** source : INCa - référentiels de bon usage hors GHS, protocoles thérapeutiques hors GHS
Oncologie thoracique - juillet 2007

Herceptin® (Trastuzumab)

GROUPE II : situations scientifiquement acceptables

- Cancer du sein avec surexpression tumorale HER2 en situation néoadjuvante et en association avec une chimiothérapie: (1-5),
- Cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale HER2 :
 - En monothérapie (6-7),
 - En association avec une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie (8-10).

ANNEXE Références bibliographiques

- 1- Buzdar AU et al : Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(16):3676-85. Epub 2005 Feb 28
- 2- Van Pelt AE et al : Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results. Clin Breast Cancer. 2003 Dec;4 (5):348-53.
- 3- Wenzel C et al : Preoperative therapy with epirubicin and docetaxel plus trastuzumab in patients with primary breast cancer: a pilot study. J Cancer Res Clin Oncol. 2004 Jul;130(7):400-4.
- 4- Baselga J et al : Future options with trastuzumab for primary systemic and adjuvant therapy. Semin Oncol. 2004 Oct;31(5 Suppl 10):51-7.
- 5- Mohsin SK et al : Neoadjuvant trastuzumab induces apoptosis in primary breast cancers. J Clin Oncol. 2005 Apr 10;23(11):2460-8. Epub 2005 Feb 14.
- 6- Suzuki Y. et al. Combination of Trastuzumab and Vinorelbine in metastatic breast cancer. Jpn J Clin Oncol 2003 ; 33(10) : 514-517.
- 7- Filipovich E. et al. Chemotherapy with trastuzumab plus vinorelbine in patients with erb-B2 overexpressed tumor is active in metastatic breast cancer. San Antonio breast cancer symposium. 2002 Abstract.
- 8- Stemmler HJ et al : High efficacy of gemcitabine and cisplatin plus trastuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: a phase II study. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2005 Dec;17(8):630-5.
- 9- Tripathy D. et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with Trastuzumab beyond disease progression. JCO 2004 ; 22 : 1063-1070.
- 10- Fountzilas G. et al. Continuation of Trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer : a retrospective analysis of 80 cases by Hellenic Cooperative Oncology Group. Clinical Breast Cancer. 2003 ; 4 : 120-125.

Gemzar® (Gemcitabine)

GROUPE I : Situations réglementaires*

La gemcitabine est indiquée dans le traitement des patients atteints de :

- Cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique,
- Adénocarcinome du pancréas, localement avancé ou métastatique,
- Cancer de la vessie au stade invasif,
- 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.

Rappel : Tarceva® et Gemzar®

Tarceva® (erlotinib) est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique, en association à la gemcitabine

GROUPE II : Situations temporairement acceptables

Cancers digestifs **

- Cancer des voies biliaires avancé et /ou métastatique en monothérapie ou en association avec l'oxaliplatine,

Tolérance : lors de l'utilisation pour le traitement du cancer des voies biliaires avancé et/ou métastatique, il est recommandé aux prescripteurs une attention particulière en terme d'effets indésirables dont l'intensité peut être majorée du fait de l'association à l'oxaliplatine.

- Cancer du pancréas : traitement adjuvant,

Tolérance : l'utilisation dans l'adénocarcinome du pancréas en situation adjuvante doit être conduite avec les mêmes préoccupations de sécurité que dans les indications de l'AMM.

Pathologies autres ***

- Lymphome T cutané réfractaire ou en rechute, en monothérapie ou en association (1-4),
- En monothérapie ou en association, en 1^{ère} ou en 2^{ème} ligne, dans les cancers épidermoïdes de la sphère ORL, métastatique ou en rechute (5-7),
- Cancer bronchique non à petites cellules (8),
- Mésothéliome pleural, après échec d'une 1^{ère} ligne (9-12),
- Maladie de Hodgkin réfractaire ou en rechute (13-14),
- Lymphome non-Hodgkinien réfractaire ou en rechute (15-16),
- Cancer de l'ovaire résistant aux dérivés du platine et/ou en rechute (17-21),
- Leiomyosarcome utérin en association avec le docetaxel (22-23),
- Cancer du sein métastatique en monothérapie ou en association (24-26).

****** source : INCa - référentiels de bon usage hors GHS, protocoles thérapeutiques hors GHS
Cancers digestifs - décembre 2006

******* source : OMEDIT Alsace

GROUPE I : Situations réglementaires*

Enbrel 25 mg et 50 mg :

▪ **Polyarthrite rhumatoïde :**

- Enbrel en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).
- Enbrel peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.
- Enbrel est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.

Il a été montré qu'Enbrel, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

▪ **Rhumatisme psoriasique :**

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.

▪ **Spondylarthrite ankylosante :**

Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

▪ **Psoriasis en plaques :**

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

Enbrel 25 mg :

- Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :
 - Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de l'enfant et l'adolescent âgés de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. Enbrel n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans.

GROUPE II : Situations temporairement acceptables
--

Médecine interne – Ophtalmologie – Gastro-entérologie**

Néant

Pathologies autres ***

- Maladie du greffon contre l'hôte (1).
- Manifestations cutanéomuqueuse de la maladie de Behçet (2).

Situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque **
--

- Maladie de Horton,
- Maladie de Still réfractaire à l'association corticoïdes et méthotrexate,
- Syndrome TRAPS.

* source : AMM

** source : Afssaps - référentiels de bon usage hors GHS – mars 2007

*** source : OMEDIT Alsace

GROUPE I : Situations réglementaires*

- Polyarthrite rhumatoïde :
En association au méthotrexate :
 - Traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate.
 - Traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.

Humira peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Il a été montré qu'Humira ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

- Rhumatisme psoriasique :
Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.
- Spondylarthrite ankylosante :
Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

GROUPE II : Situations temporairement acceptables

Médecine interne – Gastro-entérologie **

- Maladie de Crohn.

Pathologies autres ***

- Arthrite chronique juvénile chez les patients de moins de 18 ans (1).
- Psoriasis modéré à sévère pour les candidats à une thérapie par voie générale ou à une photothérapie (2-6).
- Toute pathologie répondant aux AMM de l'infliximab chez des patients en échec thérapeutique ou présentant une allergie à l'infliximab.

Situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance des données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque **

- Maladie de Horton,
- Périartérite noueuse.

GROUPE III : Situations non acceptables – rapport bénéfice/risque défavorable**

Néant.

* source : AMM

** source : Afssaps - référentiels de bon usage hors GHS – mars 2007

*** source : ŒMÉDIT Alsace

GROUPE I : Situations réglementaires*
--

Polyarthrite rhumatoïde :

En association avec le méthotrexate : réduction des signes et symptômes, mais aussi amélioration des capacités fonctionnelles, chez :

- les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le méthotrexate, a été inappropriée ;
- les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs.

Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.

Maladie de Crohn :

- Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- Traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

Rectocolite hémorragique :

Traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Spondylarthrite ankylosante :

Traitement de la spondylarthrite ankylosante chez les patients qui ont des signes axiaux sévères, des marqueurs sérologiques de l'activité inflammatoire élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.

Rhumatisme psoriasique :

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARDs a été inadéquate.

Remicade doit être administré :

- en association avec le méthotrexate ;
- ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au méthotrexate ou chez lesquels le méthotrexate est contre-indiqué.

Psoriasis :

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

GROUPE II : situations temporairement acceptables

Médecine interne – Ophtalmologie **

- Maladie de Still réfractaire à l'association corticoïdes et méthotrexate,
- Maladie de Takayasu réfractaire à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs conventionnels,
- Polyangéite microscopique et maladie de Wegener réfractaires au traitement immunosuppresseur et en cas de non inclusion dans l'étude RATRAP,
- Uvéite grave non infectieuse, en phase aiguë, réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs et uvéite postérieure de la maladie de Behçet.

* source : AMM |

** source : Afssaps - référentiels de bon usage hors GHS – mars 2007 |

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 3 septembre 2009

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par LOGE Pierre <u>Sujet :</u> Etude e-OMEDIT et appariement FICHCOMP-RSA : Deux approches complémentaires dans l'évaluation des pratiques de prescription de 6 spécialités facturées en sus des GHS en région Alsace <u>Jury :</u> Président : M. GIBAUD Stéphane Juges : M. MICHEL Bruno Mme. PIERRAT Christel M. THEOBALD Serge M. VANDAMME Thierry	Vu, Nancy, le 29 mai 2009 Le Président du Jury Le Directeur de Thèse M. Stéphane GIBAUD M. Bruno MICHEL  
Vu et approuvé, Nancy, le 9 Juin 2009 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,   Chantal FINANCE	Vu, Nancy, le 12. 06. 09. Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, Pour le Président et par Délégation, La Vice-Présidente du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire,   Jean-Pierre FINANCE C. CARDEVILLE-ATKINSON N° d'enregistrement : 3323

N° d'identification :

TITRE

Etude e-OMEDIT et appariement FICHCOMP-RSA :
Deux approches complémentaires
dans l'évaluation des pratiques de prescription
de 6 spécialités facturées en sus des GHS en région Alsace

Thèse soutenue le 03 septembre 2009

Par LOGE Pierre

RESUME :

Deux approches complémentaires ont été proposées en région Alsace pour observer les pratiques de prescription relatives aux médicaments facturés en sus des GHS. Dans les 2 cas, 6 traceurs ont été ciblés sur la même période (novembre, décembre 2008). L'étude prospective e-OMEDIT a permis le recueil sur site de 1172 fiches de patients hospitalisés. La seconde approche, l'appariement des données FICHCOMP-RSA, a permis rétrospectivement l'extraction de 2162 fiches.

L'étude e-OMEDIT et l'appariement ont respectivement mis en évidence 91% et 65% de prescriptions conformes aux référentiels nationaux (AFSSAPS, INCa) et régionaux (OMEDIT Alsace). L'écart entre les approches s'explique par la forte proportion de situations inclassables (32%) extraites de l'appariement FICHCOMP-RSA. Les situations non acceptables ne concernaient que 1% des situations de l'étude e-OMEDIT.

Ces approches, originales, confortent le positionnement de l'OMEDIT Alsace dans ses missions d'expertise relatives aux pratiques de prescription, et s'intègrent dans son rôle de suivi des innovations thérapeutiques.

MOTS CLES :

Évaluation des pratiques de prescription, Observatoire du Médicament des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques , Contrat de bon usage, Groupe homogène de séjour, Anticancéreux, Anti TNF alpha

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>MICHEL Bruno</u>	<u>ARH Alsace</u> 22, rue de l'Université BP 90 119 67003 Strasbourg Cedex	Expérimentale ☐ Bibliographique ☐ Thème ☐

Thèmes

1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie	6 – Pratique professionnelle