

Référentiel thérapeutique du CHRU de Lille

Expérience de mise en application

G. Beaucaire

Service de gestion du risque infectieux- CHRU de Lille

***Évolution des stratégies de prise en charge des infections
fongiques invasives***

Congrès de la Société Française d'Hématologie

Paris, lundi 8 mars 2004

- **Le référentiel et la dispensation nominative**
- **L'évaluation**
- **La tarification à l'activité (T2A)**

Préambule (I)

- Saisine du DG et du Président de CME (début 2002)
- Réflexion multidisciplinaire, et groupe de relecture
- Bases de données consultées
 - Medline “pubmed” de 1966 à 2002 et Base “inist” de 1990 à 2002
 - Mise à jour en 2003
- Gradation des informations
 - Score d'évaluation des références: A, B, C, et D
 - Score de recommandations: niveaux 1, 2, et 3
- Document finalisé début 2003
 - un argumentaire,
 - un recueil des référentiels (texte et logigrammes) et les ordonnances renseignées correspondantes
 - un recueil de fiches d'informations
 - « Prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections à *Aspergillus* sp. et *Candida* sp. chez le patient immunodéprimé, le patient immunocompétent, le patient de pneumologie. »

Préambule (II)

Définitions

- Simplification des définitions des types de traitement
 - **Traitement prophylactique:** facteurs de risque de développer une mycose invasive dans le but de prévenir la survenue d'une infection
 - **Traitement probabiliste:** suspicion clinique d'une mycose invasive alors qu'il n'existe aucune confirmation microbiologique, histologique ou sérologique
 - **Traitement documenté:** mycose invasive prouvée ou probable sur des arguments cliniques, radiologiques, histologiques et/ou microbiologiques
- Définition des mycoses invasives probables et possibles chez le patient immunodéprimé
 - Ascioglou S, Rex JH, De Pauw B, et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. **Clin Infect Dis** 2002;34:7-14.

Préambule (III)

Indications des antifongiques (AMM)

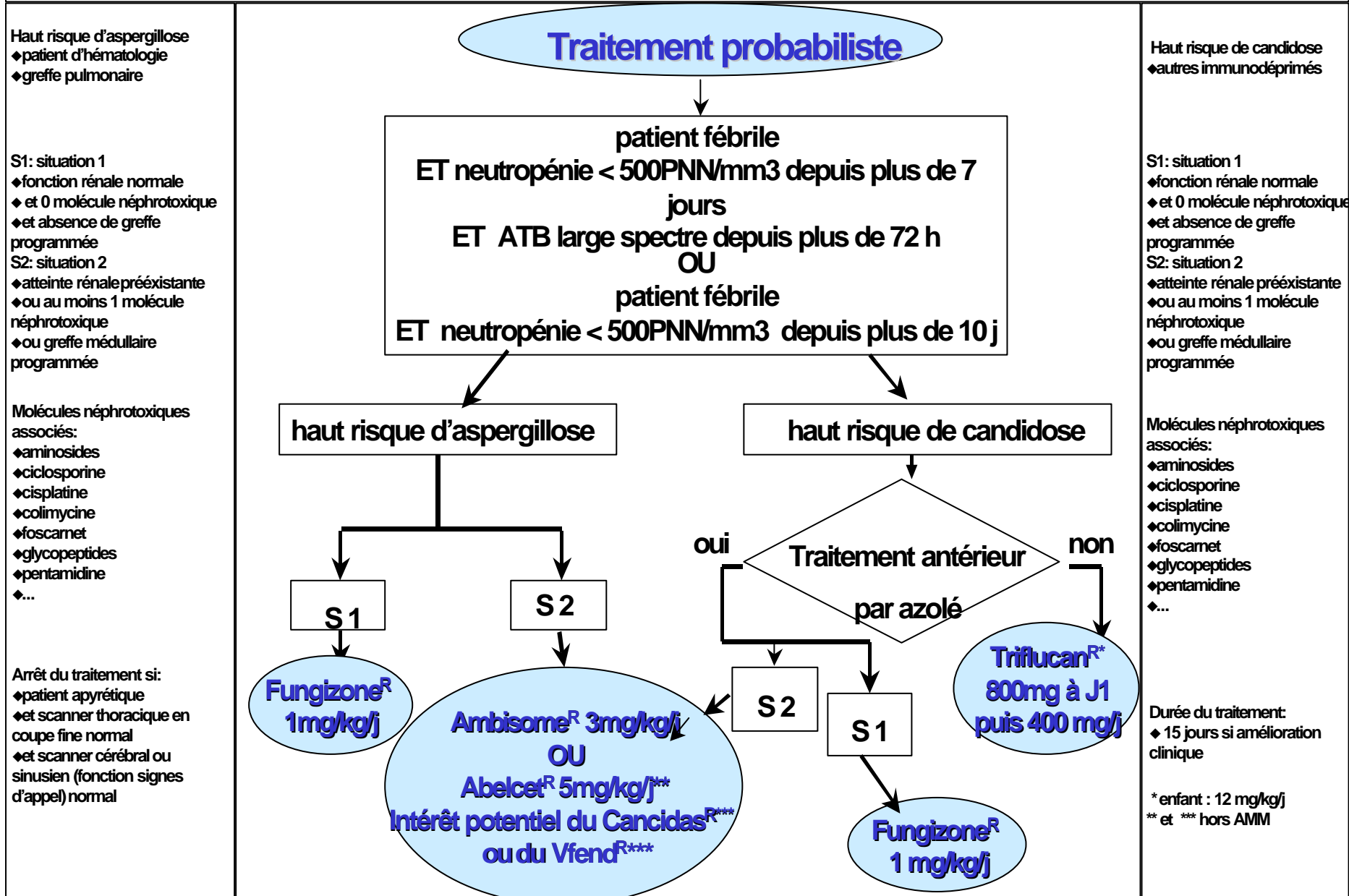
AMM indications	AMBI SOME ^ò	ABELCET ^ò	CANCIDAS ^ò	VFEND ^ò	TRIFLUCAN ^ò	FUNGI ZONE ^ò
Prophylaxie Candidose	-	-	-	-	+ chez le neutropénique	+ chez le sujet à haut risque
Empirique	+	-	-	-	-	-
Curatif Aspergillose	+ *	+ *	+ **	+	-	+
Curatif Candidose	+ *	+ *	+ chez le non neutropénique	+ chez les flucoR	+	+
AMM adultes	+	+	+	+	+	+
AMM enfants	+	-	-	+ > 2ans	-	-

*IR OU IR sous Amphotéricine B

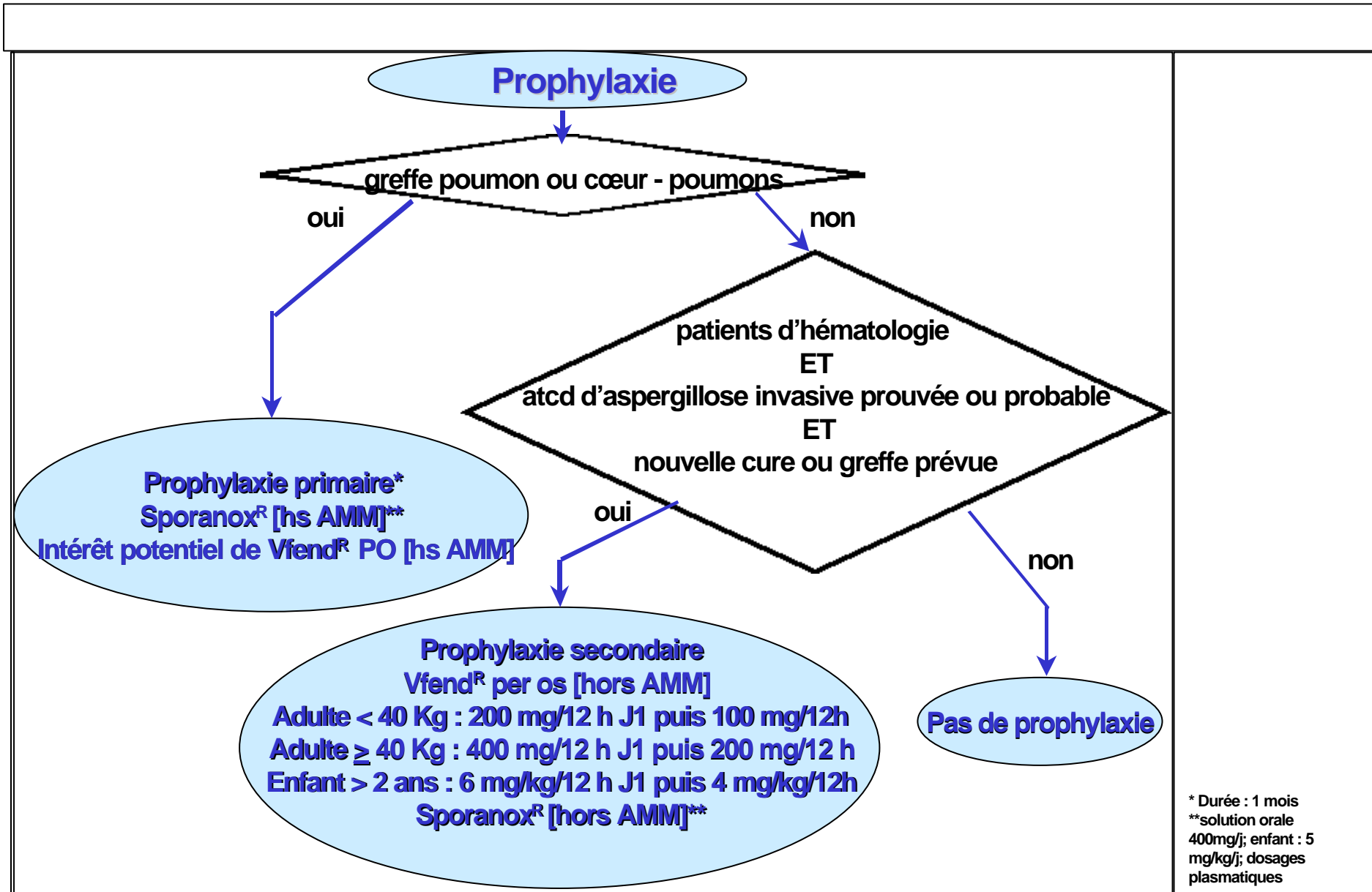
** après échec de AmB-D, AmB-L, AmB-LC, itraconazole

Le référentiel

TRAITEMENT PROBABILISTE DES MYCOSES INVASIVES CHEZ LE PATIENT IMMUNODEPRIME

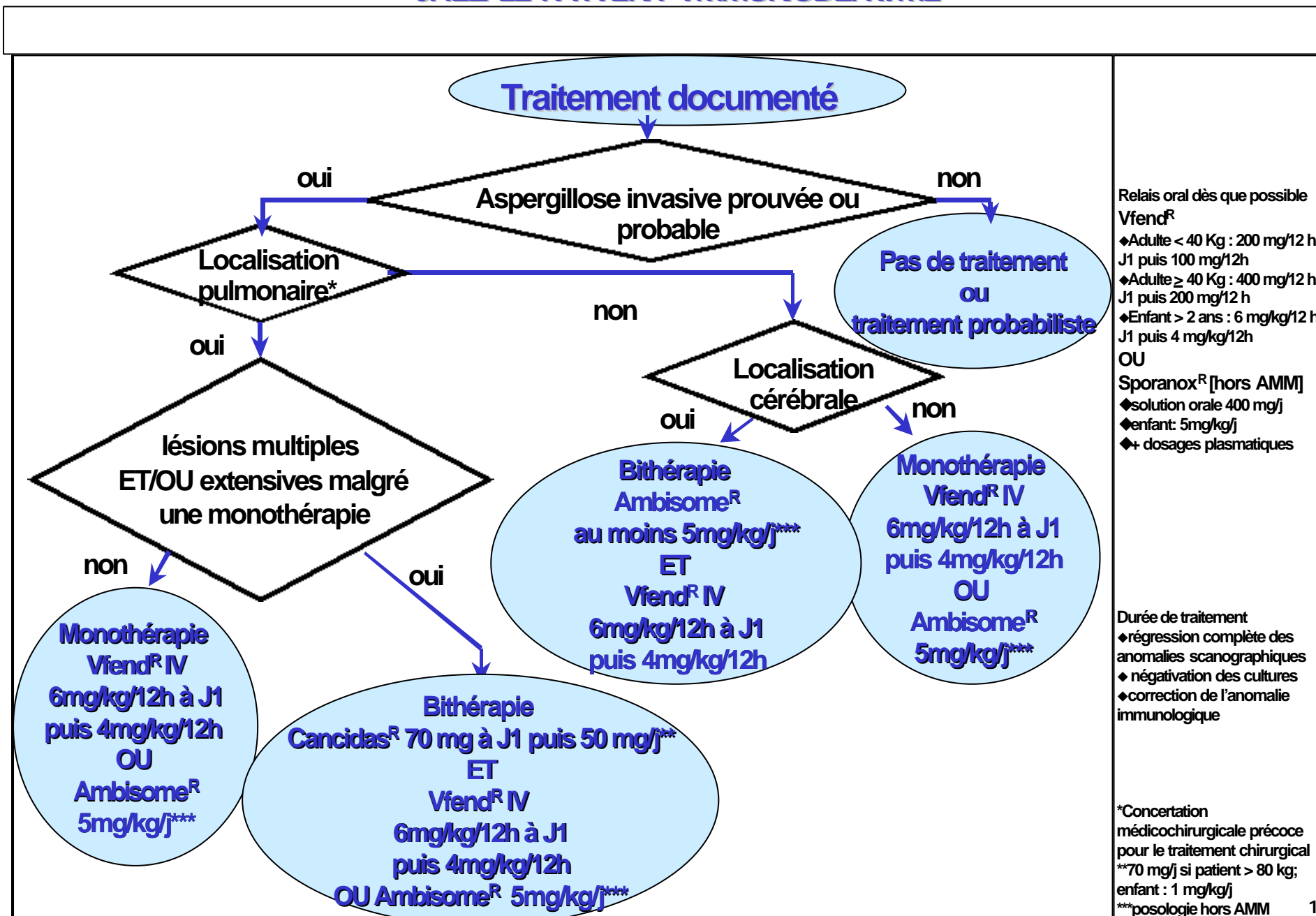


TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE CHEZ LE PATIENT IMMUNODEPRIME



* Durée : 1 mois
**solution orale
400mg/j; enfant : 5
mg/kg/j; dosages
plasmatiques

TRAITEMENT DOCUMENTÉ DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE CHEZ LE PATIENT IMMUNODEPRIME



Relais oral dès que possible
Vfend^R
 ♦Adulte < 40 Kg : 200 mg/12 h
 J1 puis 100 mg/12h
 ♦Adulte ≥ 40 Kg : 400 mg/12 h
 J1 puis 200 mg/12 h
 ♦Enfant > 2 ans : 6 mg/kg/12 h
 J1 puis 4 mg/kg/12h
 OU
Sporanox^R [hors AMM]
 ♦solution orale 400 mg/j
 ♦enfant: 5mg/kg/j
 ♦+ dosages plasmatiques

Durée de traitement
 ♦régression complète des anomalies scanographiques
 ♦ négativation des cultures
 ♦correction de l'anomalie immunologique

*Concertation médicochirurgicale précoce pour le traitement chirurgical
 **70 mg/j si patient > 80 kg;
 enfant : 1 mg/kg/j
 ***posologie hors AMM

PHARMACIE CENTRALE DU CHRU DE LILLE
Ordonnance d'antifongiques délivrés pour 7 jours de traitement maximum

ASPERGILLOSE DE L'IMMUNODEPRIME

Coller ici l'étiquette du patient

Service : UF N°: UAM :

Date de l'ordonnance : | | | | |

Date de début du traitement : | | | | |

Date prévue d'arrêt du traitement : | | | | |

Ordonnance pour : 7 jours moins (en clair) : jours

Poids : kg

Insuffisance rénale : oui non

(créatinine \geq 25 mg/l ou clairance $<$ 25 ml/min)

Observations :

Nom et prénom du prescripteur

N° de poste :

Signature du prescripteur :

A faxer à la pharmacie au 46004
modèle d'ordonnance valable jusqu'au 30/04/2004

	cocher	Ambisomeâ	Sporanoxâ	Cancidasâ	Vfendâ IV**	Vfendâ PO
Prophylaxie primaire*			[hors AMM]			
greffe poumon ou cœur - poumons			mg/24h			
autre						
Prophylaxie secondaire			[hors AMM]			
hématologie nouvelle cure OU greffe programmée			mg/24h			[hors AMM]
ET antécédents d'aspergillose invasive prouvée ou probable						mg/24h
autre						
Traitement documenté***						
aspergillose pulmonaire invasive ****		mg/24h			mg/24h	mg/24h
aspergillose pulmonaire invasive ET lésions multiples ET/OU extensives malgré une monothérapie*****		mg/24h		mg/24h	mg/24h	mg/24h
aspergillose cérébrale*****		mg/24h			mg/24h	mg/24h

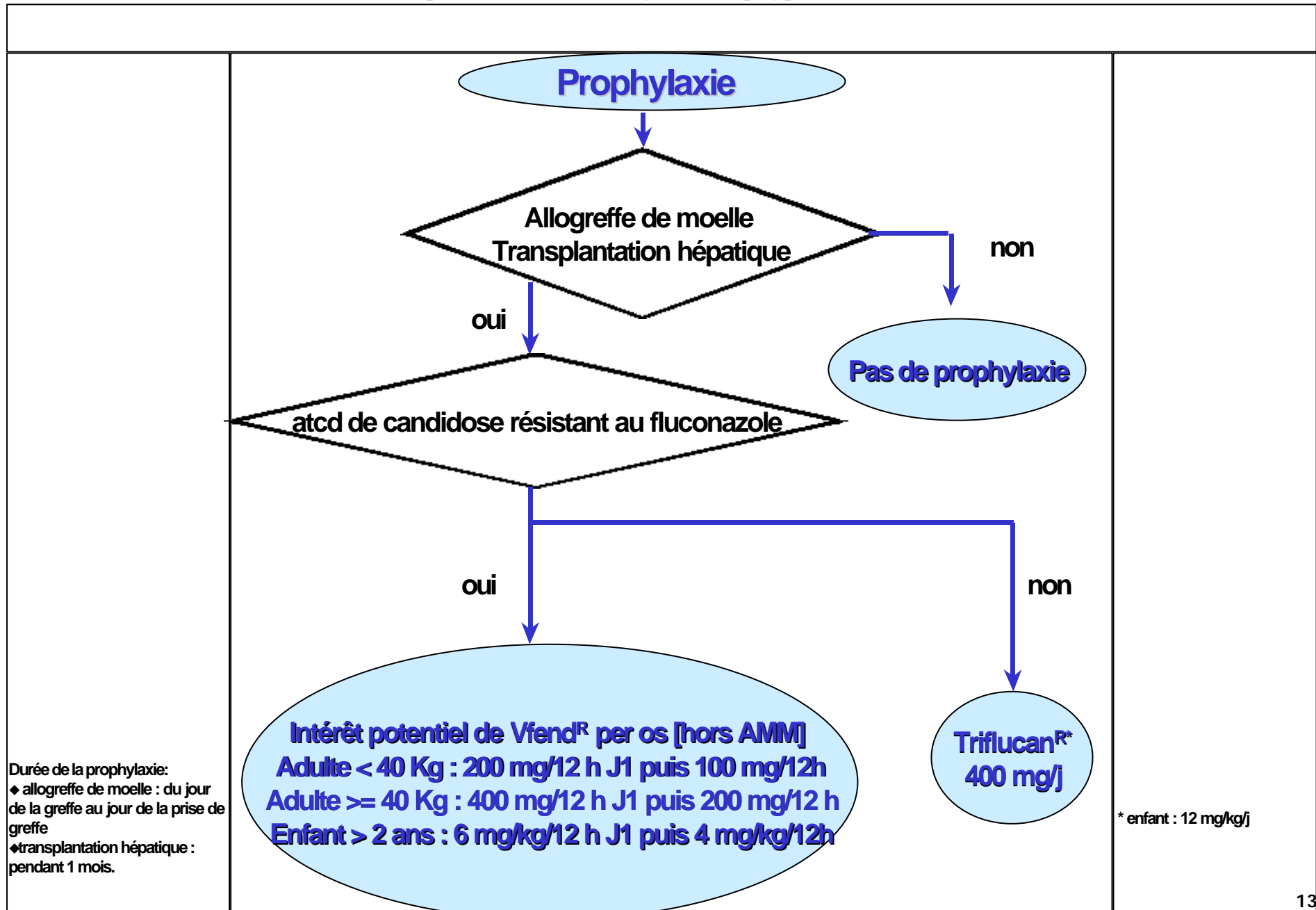
Aucune indication pour : Abelcetâ, Ancotilâ, Fungizoneâ, Triflucanâ

* durée : 1 mois ; ** relais oral dès que possible pour le Vfendâ ; *** durée : jusqu'à régression complète des anomalies scanographiques, négatation des cultures et correction de l'anomalie immunologique ; **** monothérapie ; ***** association Cancidasâ + Ambisomeâ ou Cancidasâ + Vfendâ ; ***** association Ambisomeâ + Vfendâ.

Ambisomeâ IV, 1 adm/j : 5 mg/kg/24h [hors AMM]
Sporanoxâ PO, 1 adm/j : solution orale 400 mg/24h (enfant : 5 mg/kg/24h)
Cancidasâ IV, 1 adm/j : 70 mg J1, puis 50 mg/24h (70 mg/j si patient > 80kg ; enfant : 1 mg/kg/24h)

Vfendâ IV**, 2 adm/j : 12 mg/kg/24h J1 puis 8 mg/kg/24h
Vfendâ POâ, 2 adm/j : adulte < 40 kg : 400 mg/24h J1 puis 200 mg/24h
adulte > 40 kg : 800 mg/24h J1 puis 400 mg/24h
enfant > 2 ans : 12 mg/kg/24h J1 puis 8 mg/kg/24h

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DES CANDIDOSES CHEZ LE PATIENT IMMUNODEPRIME



PHARMACIE CENTRALE CHRU DE LILLE
Ordonnance d'antifongiques délivrés pour 7 jours de traitement maximum

CANDIDOSE DE IMMUNODEPRIME

Coller ici l'étiquette du patient

Service	UF N°:	UAM:
Date de l'ordonnance		
Date de début du traitement		
Date prévue d'arrêt du traitement		
Ordonnance pour 7 jours <input type="checkbox"/> moins <input type="checkbox"/> (en clair) jours		
Poids: kg		
Insuffisance rénale oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
(créatinine \geq 25 mg/l ou clairance < 25 ml/min)		

Observations

Nom et prénom du prescripteur

N° de poste

Signature du prescripteur

A FAXER A LA PHARMACIE 46004
 modèle d'ordonnance valable jusqu'au 30/04/2004

	Cocher	Fungizon®	Abelce®	Ambisom®	Candidas®	Trifluca® IV*	Trifluca® PO	Vfend® IV*	Vfend® PO
Prophylaxie					[hors AMM]				[hors AMM]
allogreffe de moelle									
transplantation hépatique**									
absence de traitement antérieur par azolés							mg/24h		
antécédents de candidose résistant au fluconazole									mg/24h
Traitement documenté***									
pas de traitement antérieur par azolés						mg/24h	mg/24h		
traitement antérieur par azolés									
fonction rénale normale ET aucune molécule néphrotoxique		mg/24h							
atteinte rénale préexistante OU au moins 1 molécule néphrotoxique			mg/24h	mg/24h	mg/24h				
souche résistante au fluconazole ET fonction rénale altérée ET/OU recevant au moins 1 molécule néphrotoxique								mg/24h	mg/24h

Aucune indication pour Ancotid®, Sporano® ; MONOTHERAPIE 1 seule molécule doit être prescrite

* relais oral dès que possible pour Trifluca® et Vfend®; ** durée 1 mois *** durée pour une candidémie, 15 jours après la dernière hémoculture positive et la négativation des signes d'infection pour une candidose hépatolénique, jusqu'à disparition ou cicatrisation des lésions

Fungizon® IV, 1 adm/j 0,6 mg/kg/24h
 (1 mg/kg/24h si risque de glabratoukruse)
Abelce® IV, 1 adm/j 5 mg/kg/24h
Ambisom® IV, 1 adm/j 3 mg/kg/24h

Trifluca® IV, 1 adm/j 800 mg J1 puis 400 mg/24h
Trifluca® PO, 1 adm/j 400 mg/24h
 (enfant: 12 mg/kg/24h pour les 2 formes)

Candidas® 70 mg J1 puis 50mg (70 mg/j si patient > 80kg)
Vfend® IV, 2 adm/j 12 mg/kg/24h J1 puis 8 mg/kg/24h
Vfend® PO, 2 adm/j adulte < 40 kg 400 mg/24h J1 puis 200 mg/24h
 adulte \geq 40 kg: 800 mg/24h J1 puis 400 mg/24h
 enfant > 2 ans 2 mg/kg/24h J1 puis 8 mg/kg/24h

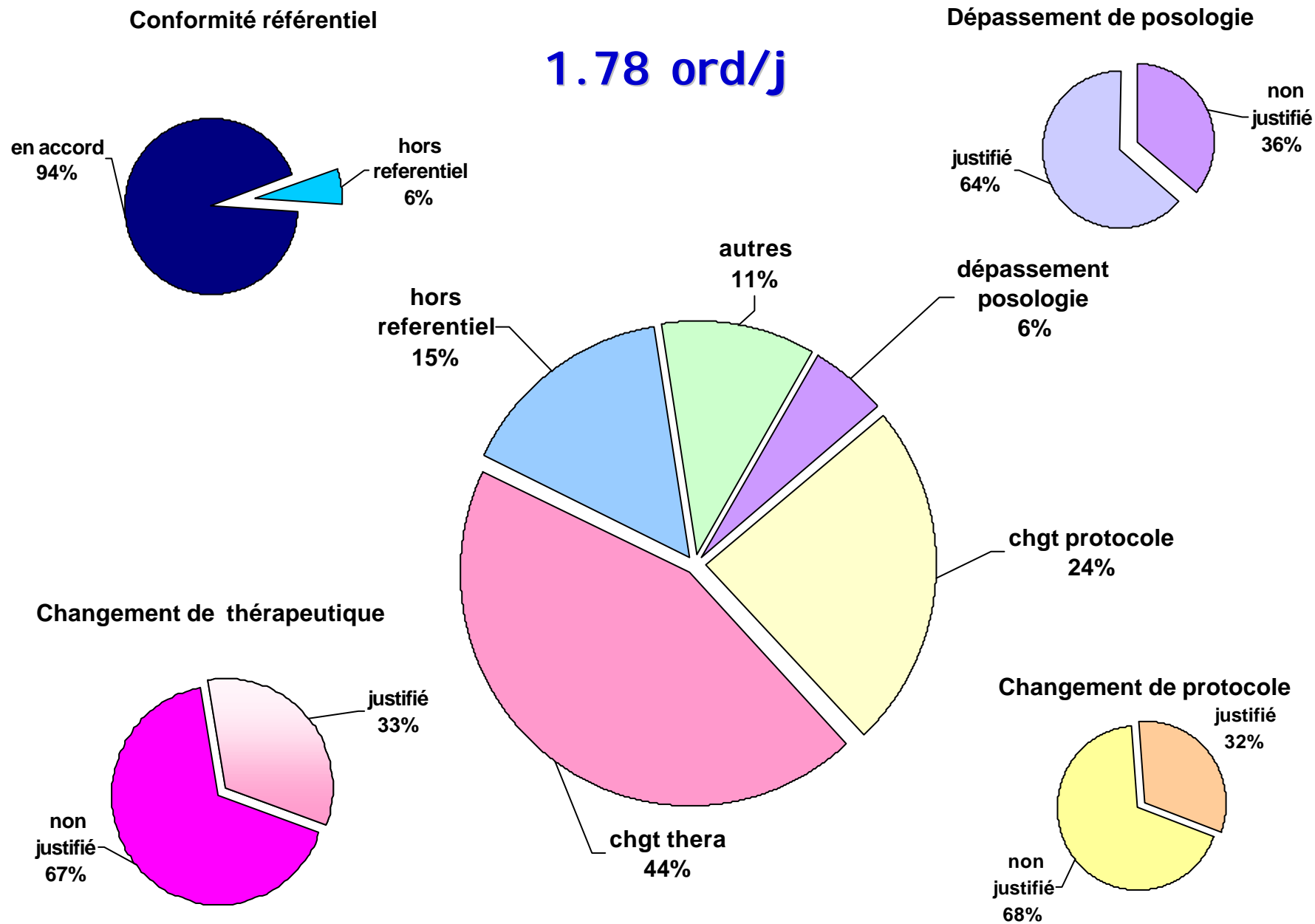
L'évaluation

Devenir du référentiel et de la dispensation

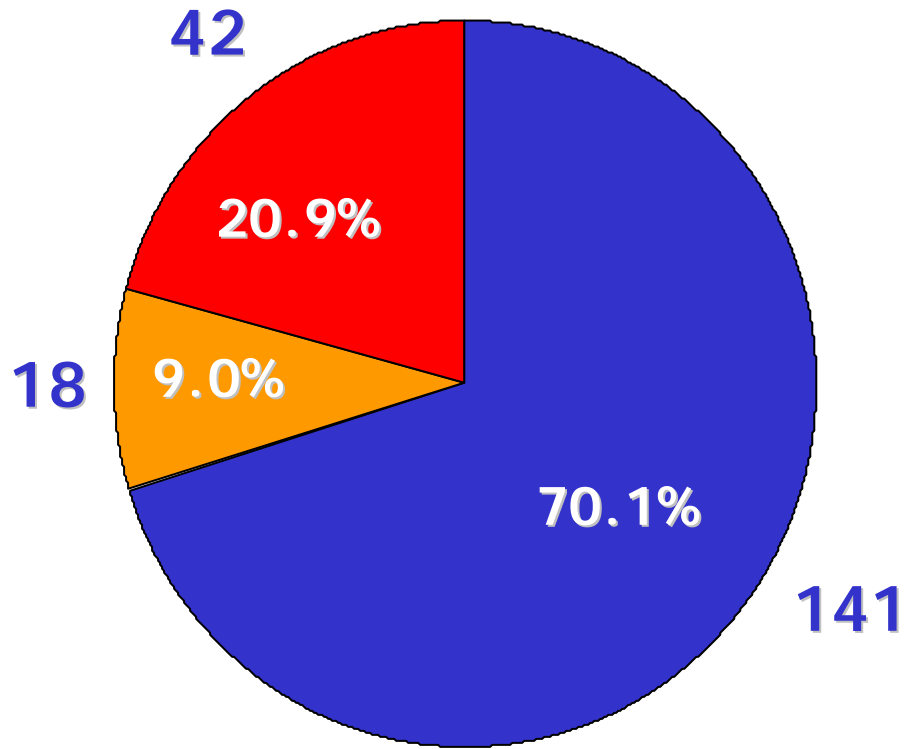
- Implantation terminée dans:
 - La clinique d'hématologie adulte (50% de la consommation d'antifongiques du CHRU de Lille)
 - L'unité d'onco-hématologie pédiatrique (quelques % de la consommation)
- Implantation à venir:
 - Les services de réanimation et de soins intensifs médicaux et chirurgicaux (environ 30% de la consommation)
- Révision du référentiel « en temps réel »
 - Données scientifiques
 - Les nouvelles AMM
 - La prochaine conférence de consensus (13 mai 2004, Paris)
- Évaluation du référentiel et de la dispensation nominative

Hématologie adulte: 480 ordonnances (9 mois)

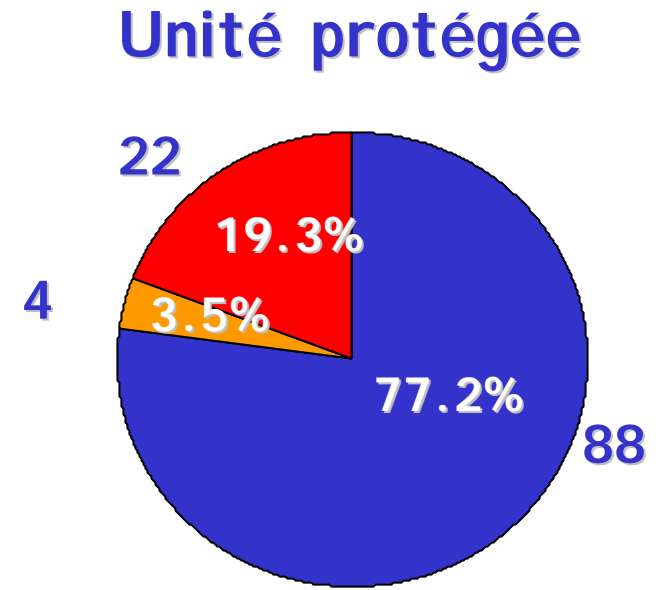
1.78 ord/j



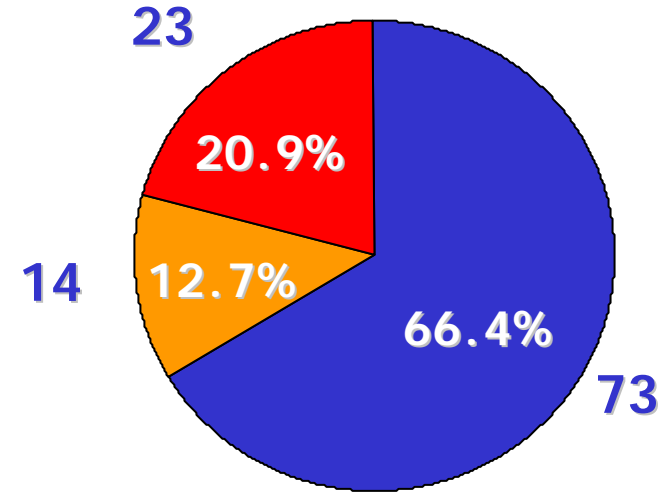
- Probabiliste
- Candidose
- Aspergillose



Service

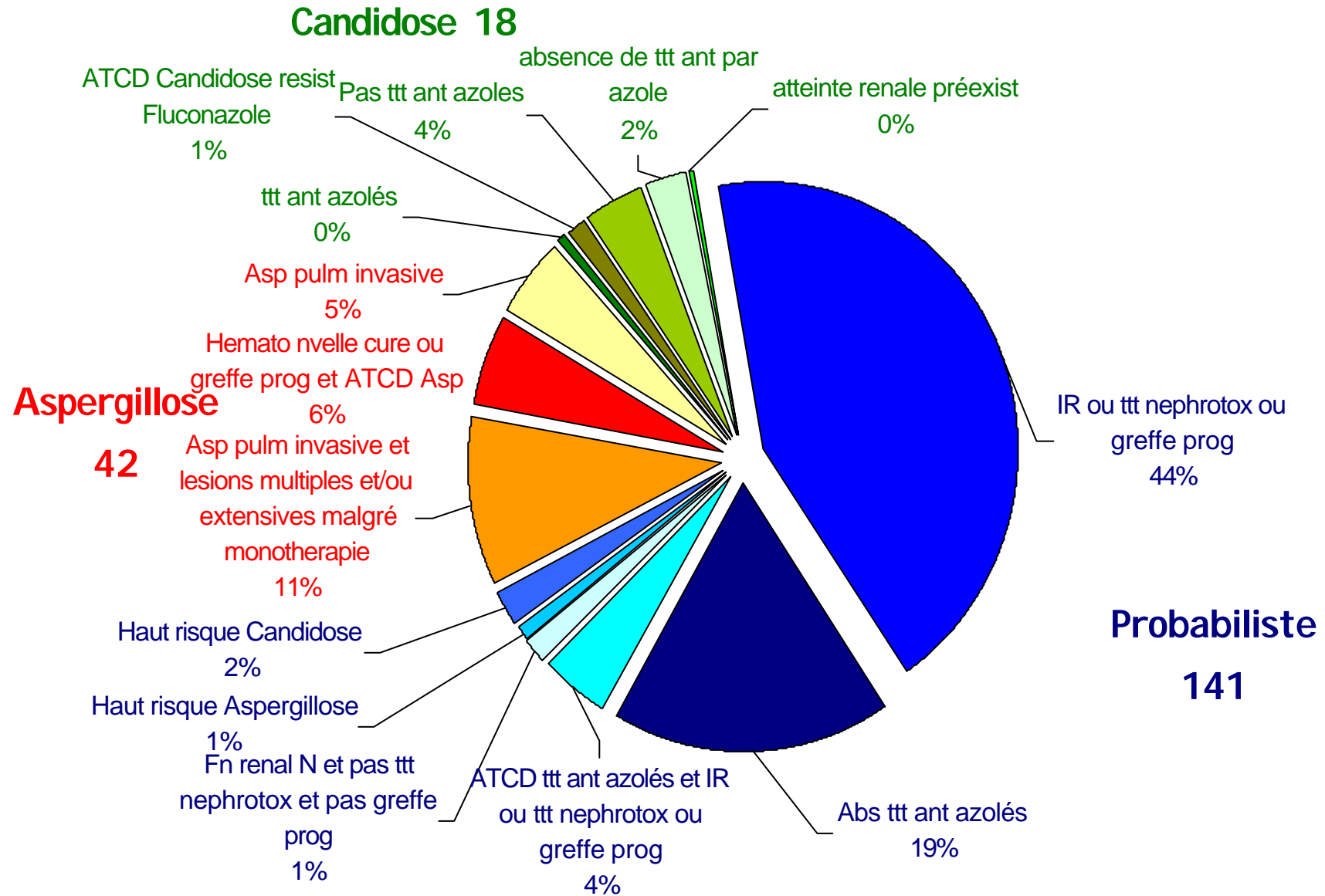


Unité protégée



Unité non protégée

Service d'hématologie



Unité protégée

Candidose

4

- atteinte renale préexist 1%
- pas tt ant azolés 1%
- ATCD Candidose resist 1%
- Fluconazole 1%
- ttt ant azolés 1%

Asp pulm invasive 5%

Hemato nvelle cure ou greffe prog et ATCD Asp 4%

Asp pulm invasive et lésions multiples et/ou extensives malgré monotherapie 10%

Aspergillose

22

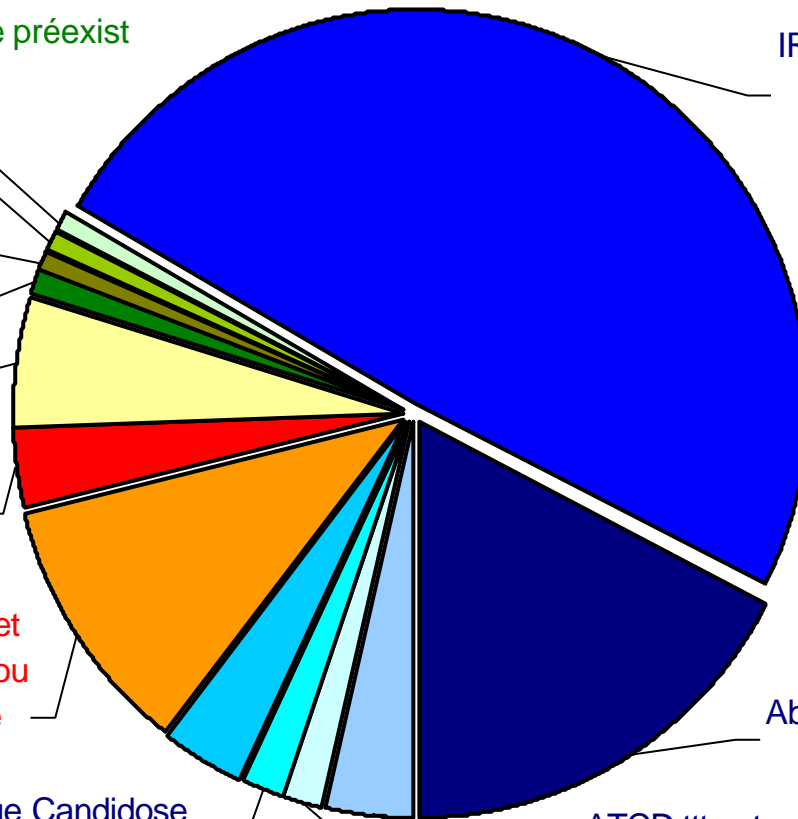
- Haut risque Candidose 4%
- Haut risque Aspergillose 2%
- Fn renal N et pas ttt nephrotox et pas greffe prog 2%

IR ou ttt nephrotox ou greffe prog 48%

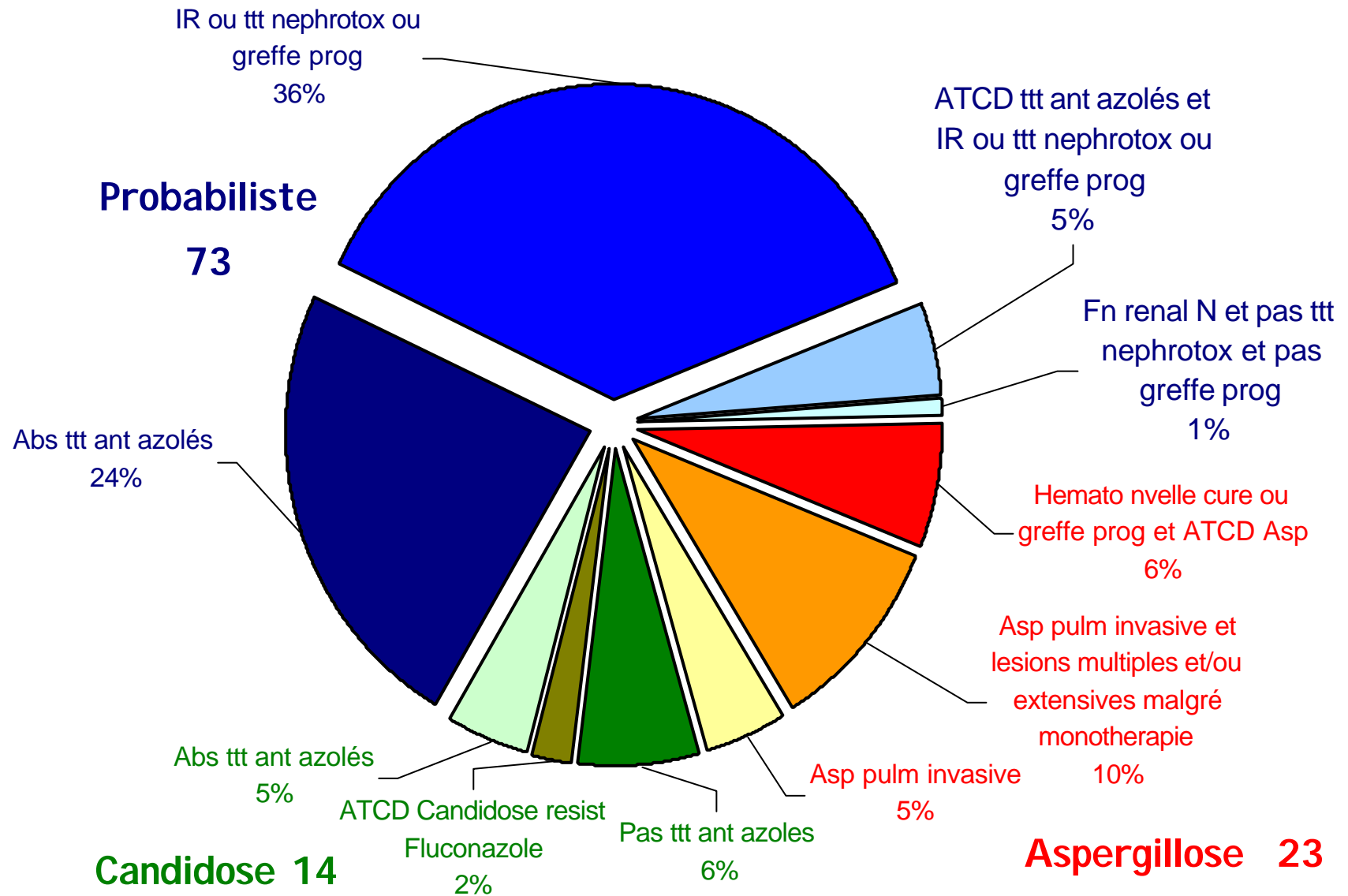
Probabiliste 88

Abs ttt ant azolés 17%

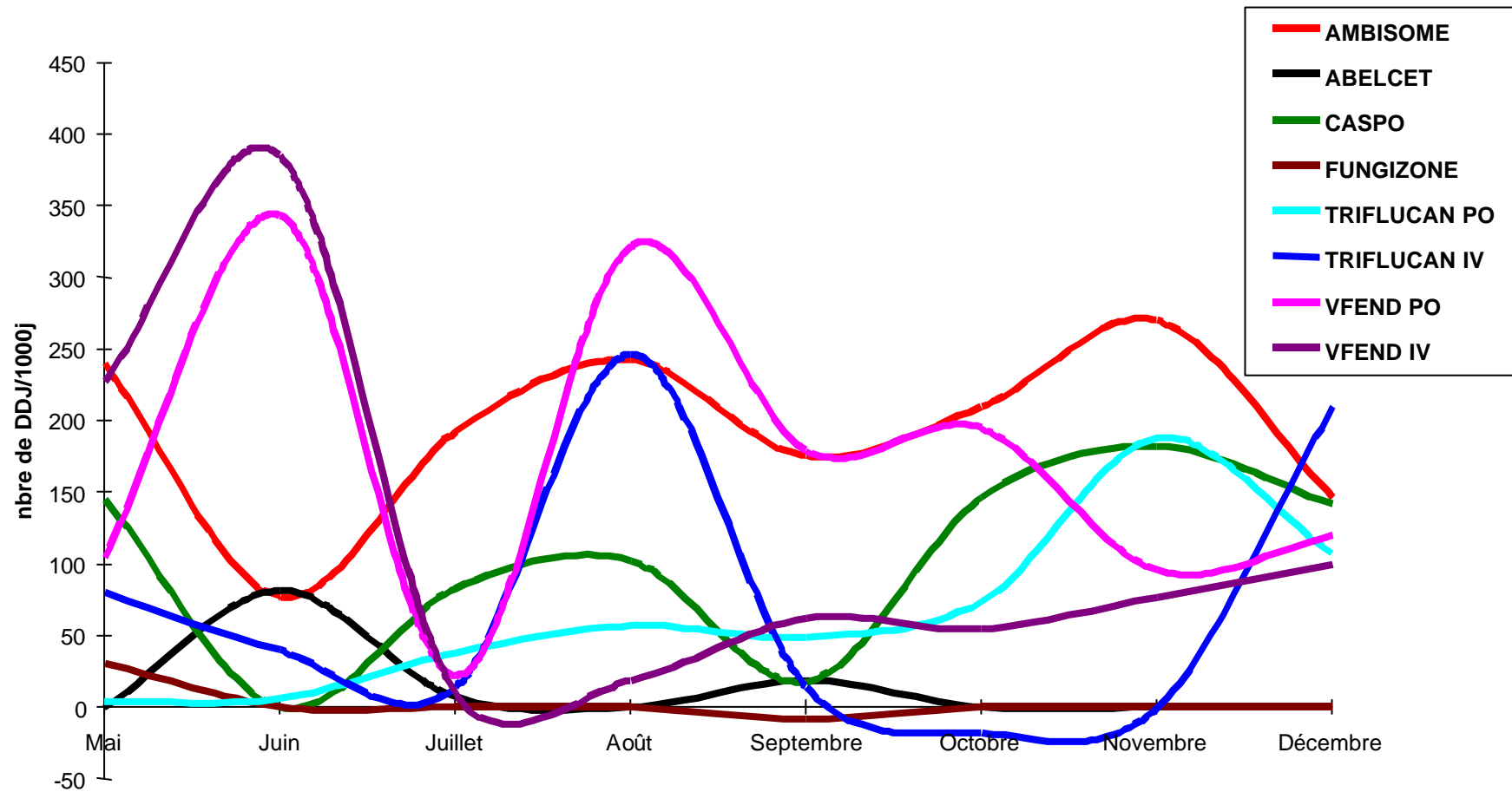
ATCD ttt ant azolés et IR ou ttt nephrotox ou greffe prog 4%



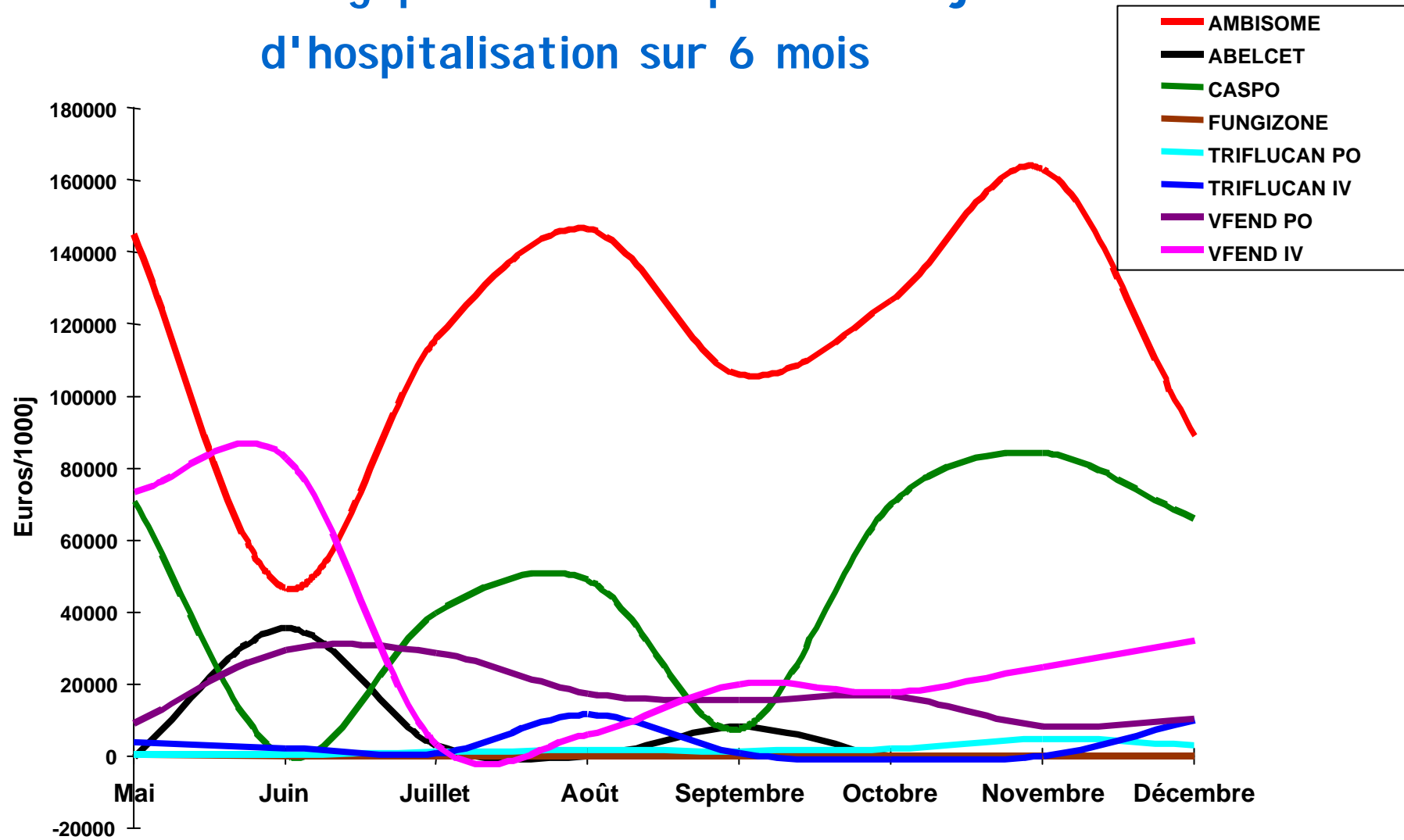
Unité non protégée



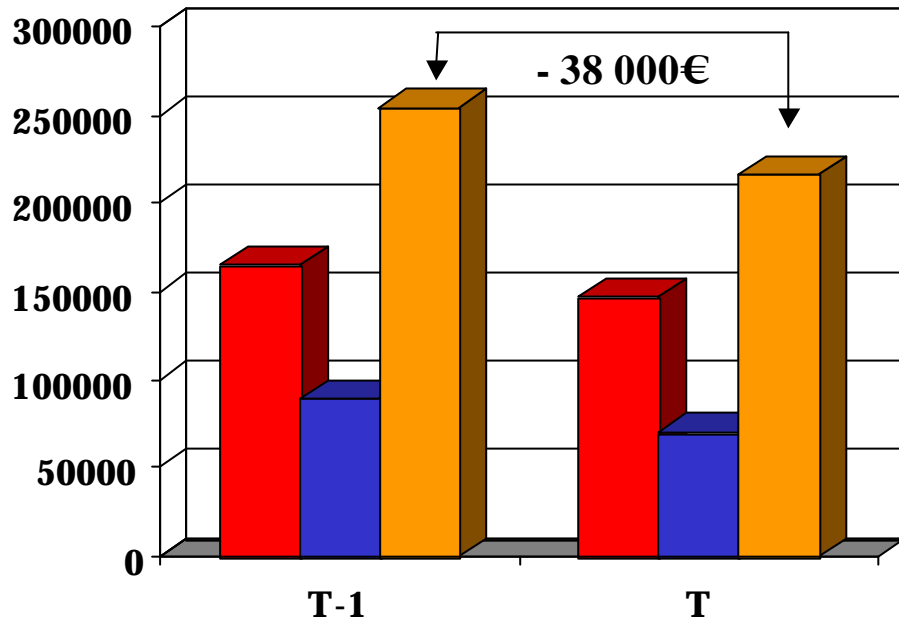
Consommation en nbre de DDJ pour 1000 jours d'hospitalisations sur 6 mois



Coût Antifongiques en euros pour 1000 jours d'hospitalisation sur 6 mois

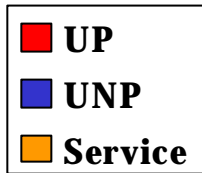
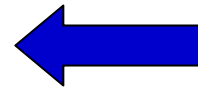


Évolution des dépenses en antifongiques



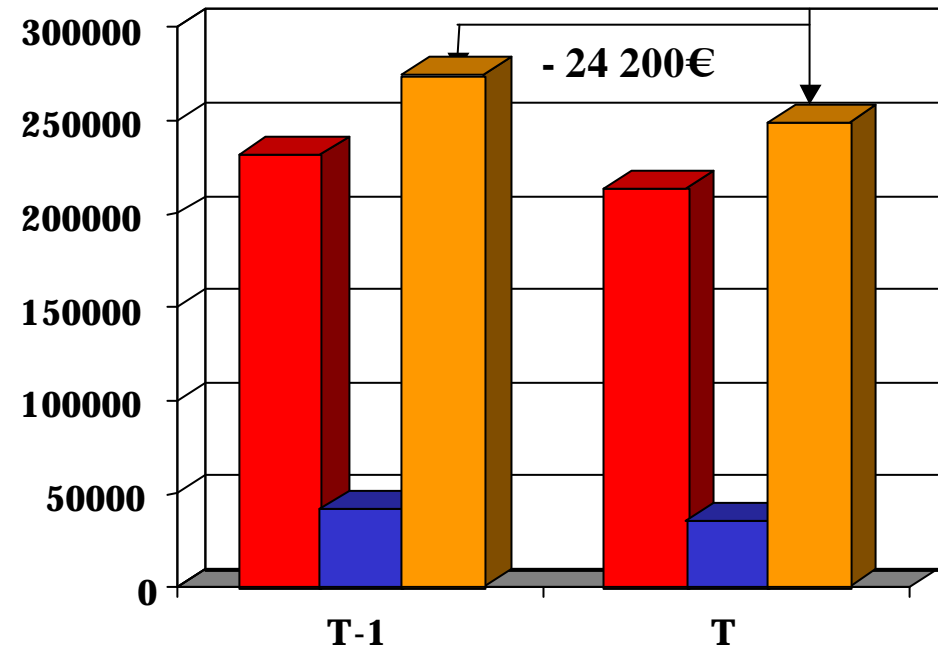
Euros/1 000 j)

Delta = -15%



Euros/100 patients

Delta = -9%



T-1: trimestre précédent l'implantation
T : trimestre suivant l'implantation

La T2A

- Mise en place dès le 1er janvier 2004
- Concernent les activités de MCO du secteur public et privé
- Campagne budgétaire 2004
 - dotations régionales pour 2004 (+ 4,45 %)
 - instructions sur la mise en place de la T2A
 - tarifs des GHS (» 700 GHS)
 - mesures : « plan cancer » + « plan urgences »
 - **listes de médicaments et de dispositifs médicaux « innovants et coûteux »**

T2A: Médicaments concernés

- Globalement
 - 81 spécialités (avec AMM)
 - 197 présentations
 - 930 millions €
 - 36 laboratoires
- Liste limitative de médicaments :
 - Anticancéreux
 - Cancérologie: médicaments associés
 - **ANTIFONGIQUES « COUTEUX »**
 - Médicaments orphelins et assimilés
 - Facteurs de coagulation
 - Autres médicaments dérivés du sang
 - Erythropoïétines
 - Médicaments de la polyarthrite
 - Autres médicaments

Abelcet®
Ambisome®
Candidas®
Vfend®

T2A: base du remboursement

- Médicaments coûteux hors budget global
- Remboursement basé sur le « bon usage »
 - 2004: engagement au bon usage
 - 2005: maintien du remboursement si contrat de « bon usage » avec l'ARH
 - en l'absence de contrat: remboursement à 70%
- Qu'est ce que le « bon usage » pour un antifongique?
 - sécurisation du circuit du médicament :
 - informatisation, **prescription et dispensation nominatives**, codage (UCD), ...
 - respect des bonnes pratiques :
 - AMM, **référentiels**, conférences des consensus, données actuelles de la science,...
 - COMEDI MS et Commission des antiinfectieux
 - **Validation, mise en place, évaluation**

Remerciements

- **Au CHRU de Lille**

Alfandari S, **infectiologie, rédacteur du chapitre concernant le patient immunodéprimé**

Leroy O, **réanimation et maladies infectieuses, rédacteur du chapitre concernant le patient immunocompétent**

Tillie I, **pneumologie, rédactrice du chapitre concernant le patient de pneumologie**

Camus D, **mycologie** ; Dei-Cas E, **mycologie** ; Poulain D, **mycologie**

D'haveloose A, **pharmacie**

Ajana F, **infectiologie, expert bibliographe** ; Durocher A, **réanimation, expert méthodologiste**

Grandbastien B, **épidémiologie**

Arbon G, **anesthésie – réanimation, chirurgie viscérale** ; Debroucker V, **réanimation, brûlés**

Fourrier F, **réanimation** ; Leroy B, **réanimation chirurgicale** ; Matthieu D, **réanimation**

de Botton S, **hématologie** ; Declerck N, **anesthésie – réanimation, greffe d'organe** ; Hebbar Mohamed, **cancérologie** ; Mazingue Françoise, **oncologie pédiatrique** ; Yakoub-Agha Ibrahim, **hématologie**

Puisieux François, **gériatrie**

Castaner Michel, **anesthésie – réanimation, urologie** ; Girardie Patrick, **réanimation**

- **Expertise extérieure au CHRU de Lille**

Caillot D, **hématologie, CHU de Dijon** ; Cordonnier C, **hématologie, Hôpital Henri Mondor** ;

Herbrecht R, **hématologie, CHU de Strasbourg**

Faller JP, **réanimation, Centre Hospitalier de Belfort** ; Guerin JC, **réanimation, Croix Rousse, Lyon** ;

Timsit JF, **réanimation et maladies infectieuses, Hôpital Bichat – Claude Bernard** ;

Wolff M, **réanimation et maladies infectieuses, Hôpital Bichat – Claude Bernard**

Dupont B, **infectiologie, Hôpital Necker** ; Lortholary O, **infectiologie, Hôpital Avicenne** ;

Stahl JP, **infectiologie, CHU de Grenoble**

- **Et tout particulièrement**

- **Angélique Cotteau ,**

- **L'ensemble du personnel de la clinique d'hématologie adulte » du CHRU de Lille**