



**HAL**  
open science

# Les thérapeutiques médicamenteuses en fin de vie en oncologie : étude rétrospective au GHM de Grenoble en 2018

Cécile Auger

► **To cite this version:**

Cécile Auger. Les thérapeutiques médicamenteuses en fin de vie en oncologie : étude rétrospective au GHM de Grenoble en 2018. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03332228

**HAL Id: dumas-03332228**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03332228v1>**

Submitted on 10 Sep 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2020

**LES THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES EN FIN DE VIE EN  
ONCOLOGIE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AU GHM DE GRENOBLE EN 2018**

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE  
PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu  
de

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ÉTAT

Cécile AUGER

[Données à caractère personnel]

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE

Le : 10/09/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Benoit ALLENET

Membres :

Madame le Docteur BOUCHERLE Dorothée (Directrice de thèse)

Monsieur le Docteur ALBIN Nicolas

Monsieur le Docteur SPÄTH Hans-Martin

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation  
aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres  
à leurs auteurs.*



Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :

**Mme Christine DEMEILLIERS**

**Année 2019 - 2020**

**ENSEIGNANTS – CHERCHEURS**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU -PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire  
**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
**BCI** : Biologie du Cancer et de l'Infection  
**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire  
**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie  
**CRI** : Centre de Recherche INSERM  
**CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique  
**DCE** : Doctorants Contractuels Enseignement  
**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
**IAB** : Institute for Advanced Biosciences  
**IBS** : Institut de Biologie Structurale  
**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
**LPSS** : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
**MAST** : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel  
**MCF** : Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel  
**PRAG** : Professeur Agrégé  
**PRCE** : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

## REMERCIEMENTS

---

À **Monsieur le Professeur Benoit Allenet**, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury ; veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À **Madame le Docteur Dorothee Boucherle**, pour ta bienveillance, ton humanisme, ta finesse de jugement, ta pertinence, aussi bien humaine que professionnel. Tu as été et tu es toujours une excellente cheffe. Merci de m'avoir donné cette chance, merci d'avoir coloré ma vision de la pharmacie hospitalière (et en rose en plus). Merci pour ton ouverture d'esprit, ton optimisme, ta confiance, ta patience, ta dissidence. Tu fais partie de ces personnes qui inspirent et que l'on n'oublie jamais. Pour toi, j'aurais toujours beaucoup de respect et d'admiration

À **Monsieur le Docteur Nicolas Albin**, pour votre présence dans ce jury et l'attention que vous porterez à ce travail, pour l'avoir accompagné dès les prémices.

À **Monsieur le Docteur Hans-martin Späth**, merci de votre présence et d'avoir accepté de juger ce travail.



À **mon père**, de loin mais toujours là, merci pour ta bienveillance, ton soutien, c'est de toi que je tiens l'esprit critique, l'anticonformisme et la curiosité. Ce n'est pas rien.

À **Isabelle**, pour ton accueil et notre belle collaboration qui aboutit à cet écrit. Merci pour cette année passée à tes côtés.

Aux pharmaciens du GHM, **Anne-Laure, Marion, Stéphanie et Virginie**, pour ces belles années au GHM qui tient office d'école de vie. Vous êtes toutes des sources d'inspiration.

À **toutes les personnes du GHM** avec qui j'ai pu travailler ou que j'ai simplement croisé, qui m'ont souris, ému, fais rire, merci pour le partage et pour avoir encore mis du sens à toutes ces journées. Il faudrait plus d'une page. Audrey, Candy, Cathy Christine, Elisabeth, Eric, Julie, Kevin, Mathilde, Thibault... tous le service d'oncologie ambulatoire et d'hospitalisation, du chef de service aux femmes de ménage en passant par la logistique, l'informatique, la qualité, la lingerie...

À **l'université de pharmacie d'Angers et ses professeurs**,

**A tous les copains de Paces et de la fac, Caroline, Agathe...**

À **Corinne**, mon acolyte de paces, pour tous ces moments partagés durant nos études, pour la personne que tu as été et que tu es. Si je dois refaire une thèse elle sera sur le réveil du saurien qui sommeille en chaque poulet. Parce que tout a commencé comme ça. Pour nos discussions philo endiablées et tous ces moments passés à râler. Le maître mot, l'absurde.

À **Mathilde&Baudouin**, amis de longue date et toujours présents, on se retrouvera sur la Playa, avec toute une vie d'aventure et d'expériences à partager.

À **Bob**, de co-interne à co-équipière d'évasion tu es devenue une véritable amie. Tu sais toute l'estime que j'ai pour toi, ce n'est que le début !

À **Paypay**, pour m'avoir soutenue, pour ton optimisme infailible qui rayonne autour de toi.

À **mes co-internes, à Lucie**, aux équipes pharmaciens et préparateurs, partout où je suis passé, j'ai appris.

À **Georges Orwell**, pour ce 1984 qui m'a inculqué la valeur de la liberté si chère à mes yeux.

À **Albert Camus**, pour avoir imaginé Sisyphe heureux.

## TABLES DES MATIÈRES

---

REMERCIEMENTS.....	5
TABLES DES MATIÈRES.....	8
LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES ANNEXES.....	14
ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	17
RAPPELS HISTORIQUES ET BIBLIOGRAPHIQUES.....	18
1. Thérapeutiques médicamenteuses cytotoxiques en fin de vie.....	18
2. Thérapeutiques médicamenteuses en fin de vie et soins palliatifs .....	22
3. Thérapeutiques médicamenteuses non-cytotoxiques en fin de vie .....	Erreur !
<b>Signet non défini.</b>	
4. Fin de vie en service d'oncologie : le point de vue médico-économique.....	29
PRESENTATION DE L'ARTICLE - ABSTRACT.....	34
1. INTRODUCTION.....	35
2. PATIENTS and METHODS.....	36
2.1. <i>Definition</i> .....	36
2.2. <i>Cohort selections and data source</i> .....	37
2.3. <i>Eligibility criteria</i> .....	37
2.4. <i>Drug therapy</i> .....	37

2.5.	<i>Collected data</i>	37
2.6.	<i>Estimated cost data</i>	38
2.7.	<i>Statistical methods</i>	39
<b>3.</b>	<b>RESULTS</b>	40
3.1.	<i>Description of the study population</i>	40
3.2.	<i>Characteristics of medicinal treatment</i>	43
3.3.	<i>Cost analysis</i>	46
3.3.1.	<i>Global cost</i>	46
3.3.2.	<i>Cost per primary cancer site</i>	49
3.3.3.	<i>Cost by molecules</i>	50
3.3.3.	<i>Average cost per patient</i>	52
3.4.	<i>Proper use</i>	53
3.4.1.	<i>Prognostic score</i>	53
3.4.2.	<i>Potentially inappropriate medication</i>	56
3.4.3.	<i>Iatrogenic drug-related deaths</i>	57
<b>4.</b>	<b>DISCUSSION:</b>	57
4.1.	<i>Interests and limitations of the study</i>	57
4.2.	<i>Characteristics of the study population</i>	59
4.3.	<i>Characteristics of medical care</i>	60
4.4.	<i>Cost of medication management</i>	62
4.5.	<i>Proper use</i>	65

<i>4.6. Clinical case</i> .....	69
<i>Case 1</i> .....	69
<i>Case 2</i> .....	70
<i>Case 3</i> .....	70
<b>5. CONCLUSION</b> .....	<b>71</b>
<b>6. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>75</b>
<b>7. APPENDIX</b> .....	<b>86</b>

## LISTE DES TABLEAUX

---

Table I: Characteristics of the study population

Table II: Characteristics of medical care

Table III: Patterns of chemotherapy use in the last three and last month of life

Table IV: Use of injectable chemotherapies by therapeutic classes

Table V: Use of per os chemotherapies by therapeutic classes

Table VI: Analysis of the overall cost of cytotoxic treatments

Table VII: Focus on the cost of chemotherapy per os per molecule

Table VIII: Overall cost per cancer site

Table IX: Overall cost of per os chemotherapy by cancer site

Table X: Comparison of average cost between the last three and the last month of life

Table XI: Distribution of patients according to their PS score over the last three months of life

Table XII: Distribution of patients according to their PPI score over the last three months of life

Table XIII: Comparison of prognostic scores according to whether or not cytotoxic treatment is used

Table XIV: Comparison of prognostic scores of expensive and non-expensive cytotoxic treatments

Table XV: Retrospective Pronopall score calculation in patients who received at least one chemotherapy at three months before death

Table XVI: Distribution of Potentially Inappropriate Medication

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1: Parcours d'accès du médicament en vue de son remboursement

Figure 2: Inpatient unit at the time of death

Figure 3: Cost (€) breakdown during three last three months of life by cytotoxic status

Figure 4: Cost (€) breakdown during the last month of life by cytotoxic status

Figure 5: Overall cost by DRG injectable chemotherapy

Figure 6: Total cost of expensive injectable chemotherapy



## LISTE DES ANNEXES

---

Appendix 1: Use of chemotherapies by molecules

Appendix 2: Overall cost of DRG and expensive chemotherapy by cancer site

Appendix 3: Average cost per patient by location and by injectable chemotherapy during the three months and last month of life

## ABREVIATIONS

---

**AMM:** Autorisation de mise sur le marché

**ASCO:** American Society of Clinical Oncology

**ATC:** Anatomical, therapeutic and chemical classification

**CBNPC:** Cancer bronchique non à petites cellules

**CHU:** Centre Hospitalo-Universitaire

**CSS:** Code de la sécurité sociale

**DHI:** Daniel Hollard Institute

**DPD:** Dihydropyrimidine dehydrogenase

**DREES:** Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

**DRG:** Diagnosis-Related Group

**ESMO:** European Society for Medical Oncology

**FICHCOMP:** Fichier complémentaire des consommations de médicaments et dispositifs médicaux facturables en sus

**GHM:** Groupe Hospitalier Mutualiste

**GHS:** Groupe homogène de Séjour

**HER2:** Human epidermal growth factor 2

**ICD:** International Classification Disease

**IV:** Intra-veineux

**LDH:** Lactate déshydrogénase

**MPCT:** Mobile palliative care team

**MPI:** médicament potentiellement inapproprié

**MRI :** Magnetic resonance imaging

**NA:** Not applicable

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**ONDAM:** Objectif national des dépenses d'assurance maladie

**PIB:** Produit intérieur brut

**PIM:** Potentially inappropriate medication

**PMSI:** Programme de médicalisation des systèmes d'informations

**PPI:** Palliative prognostic index

**PS:** Performance Status

**R&D:** Recherche et développement

**Sd:** Standard deviation

**USC:** Unité de soins continus

## INTRODUCTION

---

L'oncologie est une spécialité médicale qui confronte le corps médical, le patient et son entourage à la notion de fin de vie. Dans ce contexte, les décisions entourant la prise en charge thérapeutique médicamenteuse sont d'autant plus complexes que les molécules cytotoxiques utilisées sont parfois onéreuses. Le pharmacien est un maillon entre le médecin et le patient. Ce contexte particulier à la frontière entre l'oncologie, les soins palliatifs, la réalité médico-économique et l'éthique pose la question de l'utilisation des thérapeutiques médicamenteuses en fin de vie en service d'oncologie, leurs coûts et leurs bons usages. Quelle est l'utilisation des thérapeutiques médicamenteuses à l'approche de la fin de vie ? Quel en est l'impact sur les dépenses ? Le bon usage est-il respecté ? Cet état des lieux consiste d'abord en une description analytique de l'utilisation des thérapeutiques médicamenteuses dans les trois derniers mois de vie, incluant un focus sur le dernier mois de vie. Dans un second temps, la question médico-économique est posée avec une analyse du coût des cytotoxiques. Enfin, celle du bon usage est abordée et concerne les thérapeutiques cytotoxiques et non-cytotoxiques, le respect des recommandations des sociétés savantes et permet d'évaluer les outils d'aide à la décision entourant la fin de vie.

## RAPPELS HISTORIQUES ET BIBLIOGRAPHIQUES

---

En France, les cancers représentent la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième cause chez la femme, pour une prévalence en augmentation continue (1). Cette situation épidémiologique incite la recherche et développement (R&D) à s'orienter vers l'innovation, conduisant à la mise sur le marché de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses, notamment des thérapies ciblées, molécules onéreuses, qui ont révolutionné la prise en charge du cancer.

L'utilisation des thérapeutiques médicamenteuses des patients en fin de vie en service d'oncologie apparaît comme une question complexe. L'oncologie est une spécialité qui confronte les médecins à des pathologies souvent incurables, et à des espérances de vie parfois courtes après l'annonce du diagnostic. Dans ce contexte, l'evidence-based medicine permet d'orienter la prise en charge thérapeutique du patient.

Qu'en est-il de l'utilisation des thérapeutiques médicamenteuses chez les patients en fin de vie en service d'oncologie d'après la littérature scientifique ?

### **1. Thérapeutiques médicamenteuses cytotoxiques en fin de vie**

En service d'oncologie, le recours à la chimiothérapie durant la fin de vie est largement documenté.

Paradoxalement, l'approche de la fin de vie implique une intensification de l'utilisation des chimiothérapies (2–7). En 2004, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) présente une étude selon laquelle 18,5% des patients ayant eu un diagnostic oncologique à localisation pulmonaire, gastro-intestinale et mammaire, reçoivent une chimiothérapie dans les 15 jours précédant leur décès (7). En 2007 et 2008, deux études portugaises confirmatives sont publiées : 31 % des patients inclus dans l'étude reçoivent une

chimiothérapie dans leurs trois derniers mois de vie et 13 % dans le dernier mois (5). En moyenne, l'intervalle entre la dernière cure de chimiothérapie et le décès était de 168 jours (5). Dans la deuxième étude, ce chiffre monte à 66 % pour les trois derniers mois de vie, 37 % durant le dernier mois et 21 % durant les deux dernières semaines (6).

Des données sont publiées en 2009 en Australie, selon lesquelles le pourcentage de patients atteints d'un cancer au stade métastatique recevant une chimiothérapie palliative s'élève à 53 % durant les trois derniers mois de vie et 8 % pour le dernier mois de vie (3).

En 2016, une étude (4) s'intéresse aux thérapeutiques médicamenteuses reçues dans le dernier mois de vie de patients atteints de pathologie cancéreuses. Quarante-deux pourcent d'entre eux reçoivent une chimiothérapie intra-veineuse (IV), 16 % une chimiothérapie orale. La durée moyenne entre la dernière administration et le décès s'élève à 16 +/- 9 jours. L'étude met en évidence un lien statistiquement significatif entre l'administration d'une chimiothérapie dans le dernier mois de vie et une augmentation du risque de décès durant cette période bien que la première cause de décès reste la progression de la maladie.

Parallèlement, en France, est publiée une analyse rétrospective de l'utilisation des chimiothérapies sur les trois derniers mois de vie de patients ayant présenté un cancer solide au stade métastatique (2). Les auteurs utilisent les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI) et incluent environ 279 000 patients. Leurs résultats objectivent un total de 39 % de patients recevant une chimiothérapie dans leurs trois derniers mois de vie, 19,5 % durant le dernier mois et 7 % durant les deux dernières semaines.

D'après ces données, le recours à la chimiothérapie en fin de vie semble routinier. Pourtant, l'utilisation des chimiothérapies en fin de vie n'est pas associée à une

amélioration de la survie comparativement à l'utilisation seule des soins palliatifs (8). La chimiothérapie administrée durant la fin de vie augmente le risque de toxicité et d'effets indésirables ainsi que la probabilité pour les patients de subir un séjour en unité de soins intensif (9). À l'inverse, le but d'une chimiothérapie en fin de vie est de prolonger la durée de vie et d'améliorer la qualité de fin vie (10). En s'appuyant sur ce point de vue, seulement 10 % des patients en fin de vie seraient éligibles à une chimiothérapie (11).

Les effets indésirables des chimiothérapies peuvent être à l'origine de décès iatrogènes médicamenteux. La littérature rapporte des taux de décès d'origine médicamenteuses compris entre 3 et 18 % (12,13). Les cytotoxiques apparaissent comme la classe thérapeutique la plus fréquemment responsable d'évènements iatrogènes mortels. Une étude diligentée au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Grenoble (14) positionne les cytotoxiques comme deuxième cause responsable de décès iatrogènes, sur des infections post immunodépression liées à la chimiothérapie.

Au-delà du recours aux traitements cytotoxiques, l'agressivité de la prise en charge de la fin de vie trouve son reflet par le passage en unité de soins intensif (15). Une étude canadienne objective que 2 à 7 % des patients en fin de vie en oncologie, passent en unité de soins continus (USC) durant leur dernière hospitalisation tandis que 32 à 67 % des patients reçoivent des soins palliatifs à la maison dans leurs 6 derniers mois de vie (16).

Dans le but d'optimiser la prescription des chimiothérapies en fin de vie, l'ASCO et l'European Society for Medical Oncology (ESMO) déterminent en 2016 des recommandations prenant en compte le score de performance ou performance status (PS) dans la prise en charge médicamenteuse du patient oncologique en fin de vie. (9,17,18)

Le PS permet d'évaluer les actes de la vie quotidienne réalisables par le patient. Un PS de 0 indique un patient parfaitement autonome, tandis qu'un PS de 4 reflète un patient

dépendant des soins. Le score pronostique palliatif index (PPI) permet de prédire le pronostic de survie des patients. Il varie entre 0 et 16. Un score PPI élevé implique un mauvais pronostic de survie. L'utilisation de la chimiothérapie chez les patients ayant un score PPI supérieur à 6 induit plus de toxicité que de bénéfice (19). C'est un outil d'aide à la décision thérapeutique utilisé en soins palliatifs, afin de limiter les indications inappropriées des chimiothérapies. Ces deux scores sont l'écho de l'état général du patient et sont utilisés comme indicateurs permettant de prédire la tolérance du patient à une chimiothérapie ainsi que sa réponse au traitement. Dans la même optique, le score Pronopall (20) permet de répartir les patients selon leur pronostic de survie. Il prend en compte le PS, le nombre de site métastatiques, le taux de lactate déshydrogénase (LDH) ainsi que le taux d'albumine. Également outil d'aide décisionnel, il est cependant peu utilisé car nécessitant le dosage systématique des LDH, peu réalisé en routine.

Concernant l'utilisation des chimiothérapies en fonction du PS, presque un tiers des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et recevant une chimiothérapie en fin de vie, possède un PS de 3-4 (21). Une analyse rétrospective étudie le lien entre PS et chimiothérapies et indique que 53 % des patients de fin de vie recevant une chimiothérapie palliative a un PS de 2 tandis que 16 % a un PS de 3-4 (22). Les patients ayant un PS compris entre 0 et 1 ont plus tendance à recevoir une chimiothérapie que les patients ayant un PS élevé (9).

C'est donc face à ces données que l'ASCO et L'ESMO recommandent de ne pas avoir recours aux chimiothérapies chez les patients ayant une tumeur solide et un score  $PS \geq 3$ .

De manière globale, d'après l'état de l'art, la prescription de chimiothérapies durant la fin de vie semble commune. Les sociétés savantes tendent à optimiser la gestion des



thérapeutiques cytotoxiques durant la fin de vie par le biais de recommandations fondées sur l'evidence-based medicine.

## **2. Thérapeutiques médicamenteuses en fin de vie et soins palliatifs**

Le pourcentage élevé de chimiothérapies en fin de vie s'expliquerait par une facilité humaine à proposer une nouvelle ligne de traitement plutôt qu'une prise en charge palliative (3).

Dans l'inconscient collectif, la prise en charge palliative apparaît lorsque la pathologie est devenue incurable. La population générale associe l'absence de prise en charge curative à la mort (23).

Une sociologue recherche les causes incitant les médecins à prescrire des molécules onéreuses en fin de vie et explique la complexité à arrêter les traitements spécifiques par une difficulté à aborder la fin de vie. Le terme de « fin de vie » sous-entend le caractère incurable de la pathologie et l'orientation vers des soins palliatifs (24). Au regard de son étude, le maintien des prescriptions de molécules onéreuses en fin de vie est lié à une difficulté communicationnelle à aborder la fin de vie avec le patient, du fait d'un tabou socio-culturel à se confronter à la mort. Le choix des mots lors des consultations a donc toute son importance.

En France, il est désormais d'usage de parler de « soins de supports » et non de « soins palliatifs » concernant l'accompagnement de la fin de vie des patients en oncologie. Cette dénomination évoque une coordination médicale plutôt qu'une réorientation vers des soins palliatifs. Les soins de supports divergent des soins palliatifs de par les compétences qu'ils coordonnent et de par le temps de la maladie qu'ils concernent, qui va de l'annonce diagnostique à la phase palliative terminale (25). Le terme « soins de supports » évoque

un message positif, tandis que « soins palliatifs » peut provoquer une sidération psychique par effet d'annonce involontaire. Enfin « soins de supports » est plus facile à prononcer par les oncologues, car n'évoque pas la représentation d'une prise en charge tardive limitée à la fin de vie que l'inconscient collectif a désormais posé en ce qui concerne les soins palliatifs (26).

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2002, « les soins palliatifs cherchent à améliorer la qualité de vie des patients et de leur familles, face aux conséquences d'une maladie potentiellement mortelle, par la prévention et le soulagement de la souffrance, identifiée précocement, ainsi que le traitement de la douleur et des autres problèmes physiques, psychologiques et spirituels qui lui sont liés. »

Le but des soins palliatifs est donc de soulager la douleur et les autres symptômes gênants. Les soins palliatifs soutiennent la vie et considèrent la mort comme un processus normal, n'entendant ni accélérer ni repousser la mort. Les soins palliatifs sont applicables tôt dans le décours de la maladie et ceci, en association avec d'autres traitements pouvant prolonger la vie, comme la chimiothérapie et la radiothérapie. Enfin, ils offrent un système de soutien au patient et à sa famille.

En accord avec la définition des soins palliatifs de l'OMS, l'intégration précoce des soins de supports dans la fin de vie des patients en service d'oncologie, de manière concomitante aux thérapeutiques actives, est recommandée par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ainsi que par l'ASCO (17,27).

De la même manière, la présence d'une équipe mobile de soins palliatifs en service d'oncologie, professionnels de santé formés et habitués à aborder la question de l'accompagnement de la fin de vie peut aider à améliorer la problématique communicationnelle entre le patient et son oncologue.

Les soins de supports permettent de contrôler les symptômes de la maladie, de réduire la douleur, d'apporter un soutien psycho-social au patient et sa famille, d'expliquer et de clarifier le but des traitements en cours, d'évaluer les besoins et les désirs du patient quant à la gestion de sa fin de vie (28). Cette prise en charge permet d'améliorer la qualité de fin de vie du patient qu'elle soit prodiguée en établissement de santé ou à la maison (29).

Les patients bénéficiant de soins de supports ont une prise en charge globale moins agressive. L'acribité de la prise en charge est objectivée à travers la part de patients ayant subi une hospitalisation, et/ou un passage en unité de soins intensifs ou continus. Les patients ayant reçu des soins de supports ont une moyenne de 76 % d'hospitalisation en fin de vie contre 98,5 % pour ceux n'en ayant pas bénéficié. Seuls 71 % des patients ayant eu des soins de support effectuent un passage en unité de soins intensif, contre 91,7 % pour les autres. Soixante-dix pourcent des patients ayant eu des soins de supports décèdent à la maison, 80 % des patients n'en bénéficiant pas décèdent en établissement de santé. Enfin, les patients ayant bénéficié des soins de support recevaient plus de prescriptions d'opioïdes, donc une prise en charge de la douleur supposée plus optimale (29).

Comme recommandé par l'ASCO et le NCCN, plus la prise en charge palliative apparaît tôt dans la maladie et plus elle apporte de bénéfice au patient et à son entourage (27).

La précocité de l'apparition des soins palliatifs dans la prise en charge est associée à une amélioration de la survie (27). Elle s'explique par une gestion optimale des effets indésirables et de la toxicité des traitements anti-cancéreux, mais aussi par l'arrêt des traitements anticancéreux lorsque la balance bénéfice/risque tend à devenir négative pour le patient (30). Cinquante-deux pourcent des patients ayant bénéficié d'une prise en charge palliative précoce après l'annonce diagnostic reçoivent une chimiothérapie durant

leurs deux derniers mois de vie, contre 70 % des patients ayant reçu des soins standards (30) montrant ainsi que la précocité des soins palliatifs prodigués réduit le nombre de chimiothérapie reçues. Le détail des voies d'administration confirme ce hiatus, 24 % des patients ayant bénéficié de soins palliatifs précoces reçoivent une chimiothérapie injectable contre 46 % des patients ayant bénéficié de soins standards. De plus, le délai entre la dernière injection de chimiothérapie et la mort est plus élevé chez les patients ayant reçus des soins palliatifs précoces. En revanche, concernant la chimiothérapie orale, il n'existe pas de différences démontrées.

La prise en charge palliative a un impact sur le ressenti des patients. Ceux qui ont bénéficié de soins palliatifs rapportent une plus grande satisfaction de leurs soins comparativement à ceux ayant bénéficié uniquement des soins standards (31).

Comme précédemment évoqué, la satisfaction des patients quant à la gestion de leur fin de vie réside dans la verbalisation (24). L'apparition des entretiens de fin de vie permet au patient d'exprimer sa vision de la mort, et ses souhaits. Ainsi, l'intégration des soins palliatifs dans la prise en charge de la fin de vie permet au patient d'intégrer une position active sur la gestion de l'approche de la mort. Les entretiens de fin de vie sont associés à une diminution des actes de réanimations, d'admission en unité de soins intensifs, ainsi que le recours à la ventilation invasive. Ces entretiens ne sont pour autant pas associés à une augmentation du risque dépressif que ce soit pour le patient ou ses proches. A l'inverse, une fin de vie comportant des traitements agressifs est associé à une augmentation de syndrome dépressif chez les proches endeuillés (32).

Au total, une prise en charge palliative précoce en oncologie permet d'améliorer les symptômes et la qualité de vie dès l'annonce du diagnostic et pas seulement durant les quelques semaines précédant le décès, tout en diminuant le coût total des traitements des

patients (23). Une prise en charge palliative peu de temps après l'annonce diagnostique constitue un bénéfice pour le patient, sa famille, et les équipes médicales.

### **3. Thérapeutiques médicamenteuses non-cytotoxiques en fin de vie**

Les thérapeutiques médicamenteuses en fin de vie ne se réduisent pas à la chimiothérapie.

Les patients en fin de vie présentent souvent des prescriptions regroupant de nombreuses classes thérapeutiques hors traitement cytotoxiques, qui ne sont parfois pas adaptées à la situation de fin de vie, et que la littérature scientifique nomme « thérapeutique non nécessaire » (33,34) ou « médicament potentiellement inapproprié (MPI) » (35).

Les thérapeutiques non-nécessaires sont définies selon ces critères : inefficacité du traitement, n'apportant pas de bénéfice clinique ou n'améliorant pas la qualité de vie, ne répondant pas aux besoins du patient et n'améliorant pas davantage l'espérance de vie. Elles comportent à la fois des thérapeutiques médicamenteuses, mais aussi des examens de laboratoire, des imageries etc.

Une étude de 2008 au Canada retrouvait 22 % de MPI parmi les prescriptions étudiées de 372 patients, avec les statines comme étant le MPI le plus fréquemment prescrit (34).

En 2011, Fede et al. (35) propose une définition objective des MPI comme étant les médicaments utilisés afin de réduire les co-morbidités associées à la pathologie cancéreuse, mais n'apportant pas de bénéfice, et pouvant être à l'origine d'une toxicité ou d'une iatrogénie par des interactions médicamenteuses. Sont donc considérés comme MPI : les statines en l'absence d'événement cardiovasculaire depuis 12 mois ; les protecteurs gastriques en l'absence de symptômes gastro-intestinaux et l'administration d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens depuis plus de 30 jours ; les antihypertenseurs chez les patients ayant une tension artérielle inférieure à 90/60 mmHg lors de la dernière

consultation, les antidiabétiques oraux chez les patients ayant une glycémie <50mg/dl, et tous les traitements n'ayant pas clairement d'indication médicale identifiée.

Dans cette étude, les MPI sont majoritairement représentés par les statines et les protecteurs gastriques. Afin de réduire la prévalence des MPI dans les prescriptions des patients, Fede et al. propose le recours routinier à la conciliation médicamenteuse chez les patients hospitalisés en oncologie.

Lindsay et al. (36) propose des recommandations afin de favoriser la désescalade des prescriptions de MPI chez les patients d'oncologie. Elle utilise la définition de Fede et al. ainsi que les critères gériatriques STOPP/START (37) afin de cibler les MPI. Une cohorte de 61 patients ayant un pronostic de survie inférieur à 6 mois est recrutée et leurs prescriptions médicamenteuses sont étudiées d'une part par un panel d'expert médical, d'autre part par un pharmacien clinicien.

Soixante-dix pourcent des patients possèdent un MPI dans son traitement. Parmi eux, 44% a un antihypertenseur inapproprié, 31 % un hypolipémiant. Lindsay et al. détermine d'autres classes médicamenteuses parmi les MPI, tels que les anticoagulants, les anti-ostéoporotiques, les compléments alimentaires (vitamines, minéraux). Ainsi, à la classification initiale des MPI de Fede et al., se voient ajouter les anticoagulants en l'absence d'évènement thromboembolique ou en l'absence de fibrillation atriale permanente ou paroxystique ; les biphosphonates en l'absence de métastase osseuse et de lésions lytiques dues au myélome, ainsi que les médicaments anti-démence, qui sont par ailleurs déremboursés en France depuis août 2018 du fait qu'ils ne sont pas un moyen de traitement suffisamment efficace pour justifier d'être remboursés par la collectivité.

Une analyse rétrospective des MPI chez les patients en fin de vie en service d'oncologie d'un hôpital portugais utilise la grille de recommandations de Fede et al. revue par

Lindsay et al. (38). 448 patients sont ainsi inclus. L'étude ne révèle pas la prévalence des MPI ; parmi les prescriptions étudiées, 97 % des statines prescrites aux patients étaient inadaptées, 50 % des protecteurs gastriques, 27 % des antihypertenseurs et 26 % des biphosphonates.

Ces « thérapeutiques non nécessaires » n'apportent pas de bénéfice pour le patient et sont à l'origine d'une poly-médication avec potentiellement une toxicité qui peut nuire à la qualité de fin de vie du patient. Enfin, ces traitements représentent une charge supplémentaire pour les équipes médicales ainsi qu'un coût économique (39).

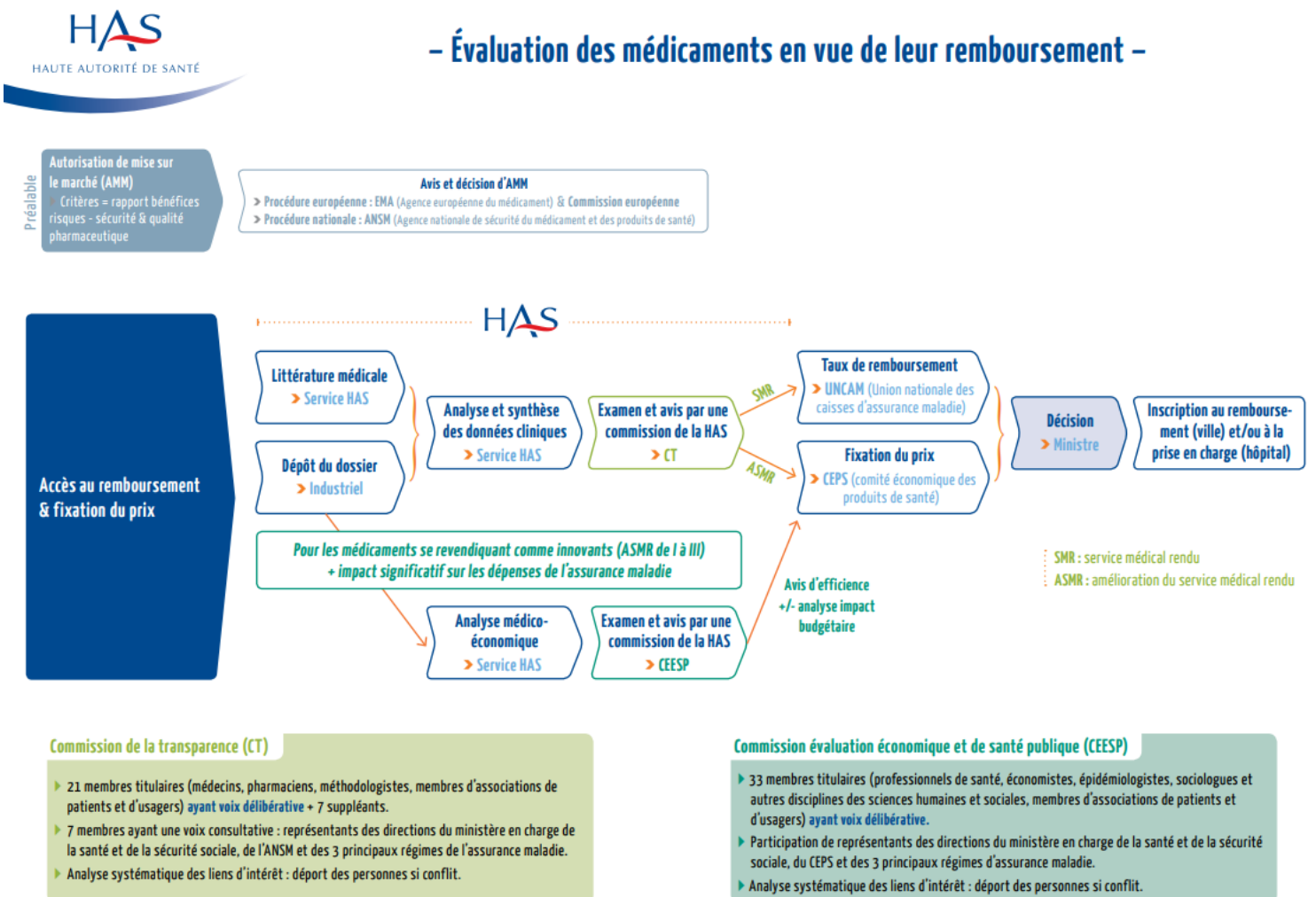
Dans un contexte de fin de vie, il est considéré que l'attention doit être portée à la qualité de fin de vie, au soulagement des symptômes et à la prise en charge de la douleur plus qu'à la prévention secondaire des comorbidités.

Dans la pratique quotidienne, les « thérapeutiques non-nécessaires » se confrontent parfois aux désirs des patients et des familles selon lesquelles « tout doit être fait » (40). Il s'agit donc de trouver un équilibre qui satisfasse à la fois le désir parfois irrationnel du patient, la médecine fondée sur des preuves, et le coût que l'ensemble de ces questions implique pour la société.

#### 4. Fin de vie en service d'oncologie : le point de vue médico-économique.

En France, les dépenses de santé sont financées par la sécurité sociale, l'état, les collectivités locales, les organismes de protection complémentaires et les ménages. La sécurité sociale prend en charge le financement de la consommation de soins et biens médicaux, ce qui met en jeu des masses financières supérieures à celles du budget de l'état. La pérennité du système de santé français est donc basée sur une rationalisation des dépenses et sur une efficacité de la prise en charge des patients. Ainsi, après obtention de son autorisation de mise sur le marché (AMM), le médicament est évalué en vue de son accès au remboursement (Figure 1).

Figure 1 : Parcours d'accès du médicament en vue de son remboursement





Sur demande de l'industriel titulaire de l'AMM et d'après les dispositions de l'article L162-22-7 du code de la sécurité sociale (CSS), L'état fixe la liste des spécialités pharmaceutiques « onéreuses » pouvant être prises en charge en sus des prestations hospitalières usuelles ainsi que la liste des indications entourant ces remboursements (article L162-22-6 du CSS). Les établissements de santé dispensant des molécules onéreuses transmettent mensuellement leurs données à l'assurance maladie qui se charge de contrôler la bonne application des règles de facturation et de codages. Les molécules onéreuses dispensées en dehors des indications validées ou justifiées ne sont pas prises en charge par l'assurance maladie et sont à la charge de l'établissement. L'établissement de santé demandant des prises en charges non justifiées se verra le cas échéant notifier des sanctions financières.

Selon le rapport de la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) en 2018 la consommation totale en soins hospitaliers, secteur public et privé confondus, s'élevait à 94,5 milliards d'euros soit 4 % du produit intérieur brut (PIB) Français 2018, tandis que l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM) était fixé à environ 200 milliards d'euros.

En 2018, selon l'institut national du cancer, les dépenses totales de santé liées à l'activité oncologique étaient de 8 milliards d'euros dont 6 milliards de dépenses hospitalières et 2 milliards de dépenses relatives uniquement aux « molécules onéreuses ». Les anticancéreux représentent 56 % du coût total des molécules onéreuses en France. L'évolution des dépenses de santé en oncologie est en augmentation d'année en année. Par exemple, les dépenses liées aux immunothérapies utilisées en oncologie a presque doublé entre 2015 (321 millions d'euros) et 2017 (625 millions d'euros).

L'innovation et la démocratisation de l'utilisation des thérapies ciblées et des immunothérapies, également molécules onéreuses, génèrent un coût qui ne cesse d'augmenter, posant la question de la rationalisation des pratiques (24). Comme précédemment évoqué, c'est aussi dans une volonté d'améliorer l'efficacité des prescriptions que l'ASCO appelle à une utilisation appropriée des molécules onéreuses.

Dans la littérature, les analyses médico-économiques se font souvent dans des pays étrangers, qui possèdent leurs propres systèmes de remboursement des produits de santé, rendant peu lisible la transposition au système Français. Néanmoins, ces publications permettent de donner un ordre de grandeur aux dépenses de santé en fin de vie en oncologie.

Une analyse médico-économique se définit par le point de vue qu'elle adopte, son horizon temporel, sa méthode d'évaluation. Le point de vue adopté peut-être celui du patient, de l'assurance maladie, l'hôpital, ou la société. La méthode d'évaluation peut être une analyse coût-efficacité, coût-bénéfice, ou encore celle d'une minimisation des coûts.

Les coûts de santé sont quant à eux décomposés entre les coûts directs, qui peuvent être médicaux (thérapeutiques médicamenteuses, examens de laboratoire, hospitalisation...), non médicaux (frais de transport, aménagement du domicile...), et les coûts indirects (arrêt de travail, aides ménagères...).

En 2016 en Angleterre, le coût de la fin de vie des patients en oncologie est estimé à 9,342\$ par patient durant leurs derniers 180 jours de vie contre 21,840\$ au Canada (41).

Durant la même année, Pataky et al. (42) décrit l'utilisation des chimiothérapies systémiques utilisées en fin de vie en service d'oncologie. Il reprend rétrospectivement les données de la dernière année de vie de patients décédés avec un diagnostic

oncologique. Il réalise un focus sur les trois derniers mois de vie. Il montre ainsi une augmentation de 48 % du coût moyen lié à la chimiothérapie entre 2002 et 2007, passant d'environ 1,300\$CA par patients pour leurs trois derniers mois en 2002, à 1,750 en 2007. L'augmentation la plus marquée concerne le cancer colorectal et le cancer broncho-pulmonaire. Il explique cette augmentation de coût par une augmentation de l'utilisation des thérapies ciblées, molécules onéreuses.

Round et al. (43) se penche sur une estimation des coûts directs et indirects de la prise en charge de patients en fin de vie en service d'oncologie au Royaume-Uni. Il adopte le point de vue de la société. Il s'intéresse au cancer du poumon, colorectal, du sein, et de la prostate, ces 4 localisations représentant 45 % des cancers globaux au Royaume-Uni. Il définit la période de l'étude par la durée de la fin de vie des patients de son panel, qu'il définit comme étant le moment où le patient se voit prescrit des opioïdes à forte dose. Concernant le cancer du sein, le coût moyen par patient est de 12,663£ dont 4,346£ de soins médicaux. Cet ordre de grandeur se retrouve pour le cancer colorectal (9,760£ dont 4,854£), le cancer du poumon (7,467£ dont 3,157£) et le cancer de la prostate (14,859 dont 6,687£). Les cancers dont l'espérance de vie est la plus longue ont des coûts de prise en charge globalement plus élevés.

Concernant le lien entre coût et qualité de vie, les patients ayant rempli des directives anticipées bénéficient d'une amélioration de la qualité de leur fin de vie par comparaison aux patients n'ayant pas fait part de leurs souhaits quant à la fin de vie. Néanmoins, il n'existe pas de lien statistiquement significatif entre directives anticipées et réduction des coûts de la prise en charge de la fin de vie (44,45).

Une revue de littérature (46) reprend sept études relatives aux coûts des thérapeutiques médicamenteuses chez les patients en fin de vie. Les patients ayant eu une prise en charge

palliative justifient d'un coût de prise en charge médicamenteuse plus faible que les patients n'en ayant pas bénéficié.

Dans la même optique, Pham et al. (47) effectue une analyse coût-efficacité des soins prodigués sur la dernière année de vie des patients. Il y apparaît que la prise en charge palliative au domicile du patient est coût-efficace puisque le patient a plus de probabilité de mourir à la maison, avec une qualité de fin de vie améliorée, et une réduction des coûts qu'il valorise à environ 4,000\$ par patient. Au-delà du lieu du décès, la prise en charge palliative est associée à une diminution des coûts d'environ 2,500\$ par patient, aux États-Unis d'Amérique (23). Cette réduction est expliquée par un moindre recours aux unités de soins continus, et une diminution du nombre d'hospitalisations.

Bien qu'étant moins onéreuses, les MPI utilisés en fin de vie génèrent aussi un delta financier. Dans son étude, Lindsay et al. estime le coût moyen par patient et par mois à environ 26 dollars australien (36).

Au final, l'état de l'art objective l'utilisation des chimiothérapies en fin de vie. Elle n'est pas toujours en correspondance ni avec les besoins des patients, ni avec les recommandations des sociétés savantes. L'optimisation de cette utilisation passe par la précocité d'une prise en charge palliative, permettant de rationaliser non seulement les prescriptions des molécules cytotoxiques mais aussi les MPI, tout comme l'ensemble de la prise en charge thérapeutique du patient. La rationalisation de la prise en charge de la fin de vie permet de diminuer le coût économique, réalisant un bénéfice pour la société, tout en valorisant l'importance de la qualité de la fin de vie du patient.

## PRESENTATION DE L'ARTICLE - ABSTRACT

---

**Background:** Oncology is a specialty that confronts physicians with incurable diseases and short life expectancy after diagnosis. Medical decisions made can associate oncology with palliative care, ethics and medical economics. In this context, end-of-life decisions are intricate and require definition.

**Objective:** Examine the state of medication use during end of life periods for patients at the oncology centre of Groupe Hospitalier Mutualiste (GHM) in 2018 in Grenoble. Medication includes cancer chemotherapy, non cytotoxics expensive medications and potentially inappropriate medication (PIM). Secondly, the aim is to calculate the cost of the cytotoxic medications during the end of life, assess medical prescriptions against guidelines and evaluate decision support tools that can be useful for the medical team.

**Methods:** This is a descriptive, analytical and retrospective study of the 228 patients who died after an oncological diagnosis in 2018 at the GHM of Grenoble.

**Results:** Among the 228 records analysed, 44% of patients received injectable chemotherapy in the last three months of life, 23% in the last month. The overall cost of the cytotoxics administered during the study period was €170 347 of which 90% was related to expensive injectable molecules. The use of cytotoxics in relation to the palliative score diverges from the opposable medical recommendations.

**Conclusion:** As the end of life presents a confrontation between evidence-based medicine and human decision, its support concerns both patients and healthcare professionals. The participation of pharmacists in multi-professional decisions guarantees the use of the medicine, provides medical and economic expertise and optimises end-of-life care in terms of cost for society and comfort for the patients and their physicians.

## 1. INTRODUCTION

The appropriate role of drug therapy for a patient approaching the end of life is a complex issue. Oncologists must deal with incurable disease and short life expectancy. In this context evidence-based decisions concerning optimal cancer care near the end of life are intricate.

Drug therapy at the end of life, including chemotherapy, aims to relieve a patient's symptoms and improve the quality of life. Chemotherapy administered at the end of life can cause adverse effects and clinical deterioration due to toxicity and drug interactions, especially during the last month of life. In this context, is "*primum non nocere*" still alive?

Integration of palliative care early in the course of the oncological pathologies has proved its benefits by decreasing the toxicity of treatment (2,4–8,28,30). Additionally, it has proved to be beneficial in an economic way by decreasing the cost of care and by enhancing satisfaction with care for patient and their families (9,10,29).

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the European Society for Medical Oncology (ESMO) determined guidelines to minimise the use of cancer directed therapy at the end of life and improve the integration of early palliative care into standard oncology care (17,18). Expected decision are not to use chemotherapy for solid tumours with high performance status ( $\geq 3$ ).

Besides clinical management, an economic view highlights the increase in financial burden over the last months of oncology medication (39,41,43), which includes cytotoxic treatment and potentially inappropriate medication (35,36,38)

Despite this abundance of information, most of patients still receive cytotoxic treatment in their last months of life (4,42,44)

This study aims to examine medication use during the end-of-life periods for patients treated in 2018 at the oncology centre of Groupe Hospitalier Mutualiste in Grenoble. Studying medication includes cancer chemotherapy, other expensive medications and PIM. Secondly, the aim is to calculate the cost of the cytotoxic medication during the end of life, assess medical prescriptions against guidelines and evaluate decision support tools that can be useful for the medical team.

## **2. PATIENTS and METHODS**

### *2.1. Definition*

To establish the time span in this study, the length of the end-of-life period must be specified.

The General Medical Council defined the end of life as the last 12 months of life before death (48). In oncology, patients generally have a shorter expectancy of life. According to palliative care, patients are approaching the end of life if they are experiencing advanced, progressive and incurable conditions. The scientific literature most commonly defines the length of end of life between one month (49–51) and six months (52–54). According to Palma et al., the median time span when patients go from curative to palliative care is 30 days before death.

To ensure collegial decision-making, the GHM's ethics committee's judgement about the length of the end of life was requested for this study. According to the ethics committee and the scientific written works, the duration of this study is the last three months of a patient's life, with a particular focus on the last month of life.

## *2.2. Cohort selections and data source*

This study uses a retrospective cohort that includes all patients who were treated for an oncologic pathology and who died at the GHM in 2018.

This cohort was extracted by the GHM's Medical Information Department, which classified pathology according to the international classification disease (ICD) ICD-10-CM.

## *2.3. Eligibility criteria*

Patients with diagnostic coding error are excluded.

## *2.4. Drug therapy*

Data were collected from cytotoxic therapies (including intravenous and per os), non-cytotoxic but expensive therapy as defined by the French health system classification (drug therapy "hors Groupe homogène de Séjour (GHS)" that are the equivalent of diagnosis-related-group (DRG), and potentially inappropriate medication as defined by the scientific literature (35,36,38). To ensure ease of understanding, chemotherapies that are supported in addition to GHS are referred to as "expensive chemotherapy" while the others are called "DRG chemotherapy".

## *2.5. Collected data*

Statistics were extracted on each informatic patient record (CristalLink). Data used in the study included administrative, biologic and clinical information from the GHM database, which includes information for the last three months before death. The database incorporates administrative information (gender, birth, diagnostic and death dates, length of hospital stay before death), clinical information, (performance score, type of cancer,



number of metastatic site, oedema, dyspnea, confusion, oral intake, palliative prognostic index score, intensive care service, hospitalisation service, palliative care intervention, time between palliative care intervention and death, collegial decision making), biological information (lactate dehydrogenase (LDH) and albumin) and drug therapy information (intravenous chemotherapy protocol, number of regimen, chemotherapy administered in total dose in milligrams, chemotherapy per os, potentially inappropriate medication, interval between the last chemotherapy and death, iatrogenic events). The Palliative Prognostic Index (PPI) was calculated retrospectively for the 228 patients. The Pronopall score (20) was calculated retrospectively when the LDH data allowed for it. To ensure the completeness of the data concerning palliative care, these were first extracted from the computer file. Patients for whom no palliative computer data existed were searched for by name in the paper files created by the mobile palliative care team. With regard to proper use, the performance status and Palliative Prognosis Index scores calculated were those effective at the time of the last chemotherapy treatment. For patients who did not receive chemotherapy during the last three months of life, the calculated prognosis score corresponds to that of their last hospitalisation. Patients with suspected iatrogenic death following chemotherapy were classified into two sections: attributable iatrogenic death and potentially attributable iatrogenic death.

#### *2.6. Estimated cost data*

Cost data were extracted from the health facility's French data using the all-taxes-included price (PMSI/Fichier complémentaire des consommations de médicaments et dispositifs médicaux facturables en sus (or FICHCOMP). All costs were expressed in 2018 euros.

To calculate the cost of drug therapy, the doses actually administered to the patient and registered by the nurse on the patient's chart were used. These data were extracted from the patient's computer record and calculated retrospectively for all treatments studied. Prescribed doses not administered were not included in the study. Therefore, data from the last month of life were already included in the last three months of life.

To obtain an accurate overall cost, this was calculated by multiplying the total doses in milligrams by the cost per milligrams of each molecule. The cost per milligram may vary with different doses of the same drug and, over the year under review. A weighted average of the milligram-weighted average prices of each chemotherapy molecule was calculated using the following formula: AWAP (average of weighted average)

$$AWAP (\text{€}/\text{mg}) = \frac{\text{Molecule's overall annual budget}}{\text{Molecule's overall annual consumption}}$$

The resulting cost per patient and per molecule was used to determine: the overall cost, the cost between expensive chemotherapies and DRG chemotherapy, the cost per location of primary site and the average cost per patient and per location.

### *2.7. Statistical methods*

The data are analysed in terms of descriptive statistics and analysis of distribution within the population. For cost analysis, descriptive statistics were used with calculation of the mean, standard deviation, minimum and maximum values.

The average cost between patients having received cytotoxic treatment during the last three months of life and those having received it during the last month of life, was compared by a student paired test, the patient sample being large enough to approximate a normal law. This test was performed only on the panel of patients who received chemotherapy within the last month.

Correlation between the prognostic score and the fact of receiving chemotherapy was searched by performing a non-parametric chi-square independence test.

### **3. RESULTS**

#### *3.1. Description of the study population*

The population studied consists of patients treated for an oncological pathology who died in 2018 at Grenoble GHM. Table I groups the characteristics of the study population. The most represented sites of primary cancers are digestive and colorectal cancers, followed by cancers of the respiratory system. Ten percent of the primary cancers represented are haematological malignancies for which the notion of metastasis is not applicable. Additionally, eight patients were directly managed in supportive care without an extension assessment and for whom the notion of metastasis was not applicable (NA). Eighty-seven percent of patients with solid cancer were metastatic.

**Table I:** Characteristics of the study population

<b>Variable</b>	<b>n (%)</b>
<b>Number of subjects</b>	228 (100)
Female	96 (42)
Male	132 (58)
Age (mean $\pm$ sd) (years)	72 $\pm$ 9.9
<b>Primary malignancy</b>	
Cholecyst	9 (4)
Digestive and gastro-intestinal organs	59 (26)
Pancreas	24 (11)
Respiratory system	35 (15)
Breast	17 (7)
Urinary tract	25 (11)
Male genital organs	14 (6)
Female genital organs	15 (7)
Hematological cancer	22 (10)
Head and neck	1 (0)
Bone and connective tissues	3 (1)
Unspecified primary site	4 (2)
<b>Metastase</b>	
Yes	179 (79)
No	25 (11)
NA	24 (11)

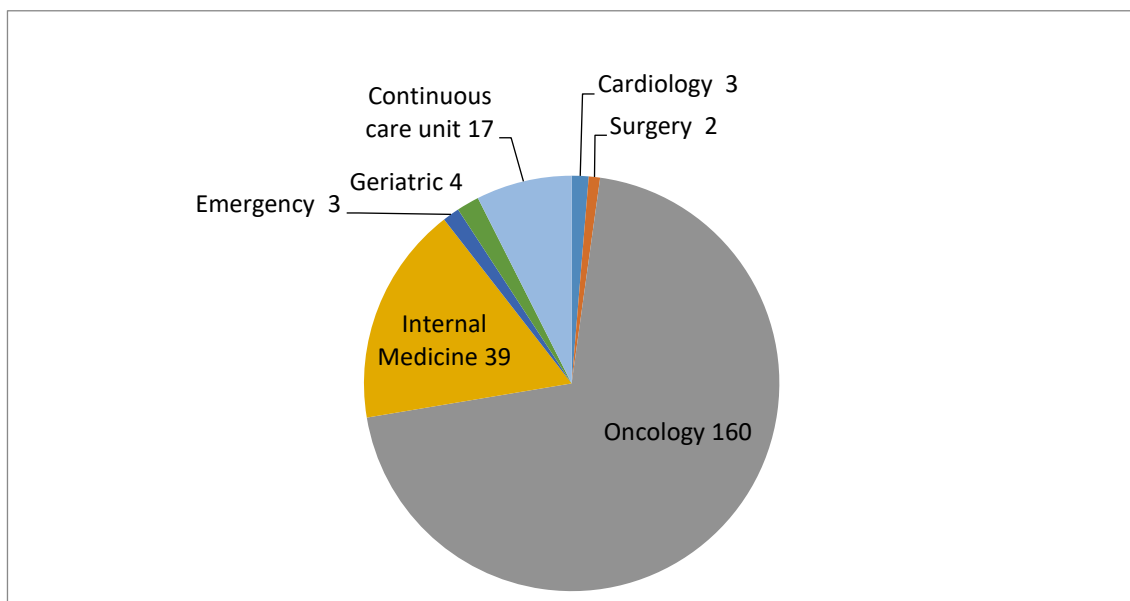
Table II groups the characteristics of medical management during the last three months of life. Nearly half of the patients benefited from an intervention by the mobile palliative care team one week before death. The median time span of this intervention was eight days, with a minimum of one and a maximum of 90 days for patients who had received an intervention in the three months preceding their death.

**Table II:** Characteristics of medical care

<b>Variable</b>	<b>n (%)</b>
<b>Continuous care unit stay during hospitalisation</b>	
Yes	46 (20)
No	182 (80)
<b>Multidisciplinary meeting and specifics discussions about the end of life</b>	
Yes	6 (2.6)
No	222 (97.4)
<b>Intervention of the mobile palliative care team</b>	
Yes	120 (53)
No	108 (47)
<b>Time span between mobile palliative care's crew intervention and death (days)</b>	
[1-7]	55 (46)
[8-14]	25 (21)
[15-30]	23 (19)
[31-60]	9 (8)
>61	8 (7)

Concerning the distribution of patients in the inpatient departments at the time of death, 70% of them died in the oncology inpatient department of the Daniel Hollard Institute (DHI ) (Figure 2), followed by the internal medicine department (17%) and then the continuous care unit (7%). Patients who died in the emergency hospitalisation unit were admitted there on the basis of a vascular accident or acute respiratory distress syndrome.

Figure 2: Inpatient unit at the time of death



### *3.2. Characteristics of medicinal treatment*

Of the 228 patients studied (Table III), 44% received injectable chemotherapy in the last three months before death and 12% received an expensive molecule ; 23% received injectable chemotherapy in the last month of life and 7% received an expensive molecule. Of the 228 initial patients, 6% received oral chemotherapy during their last three months of life, including 3% during the last month of life. Of the 113 patients who did not receive chemotherapy in the last three months of life, 68 received chemotherapy during their management prior to the last three months of life. Forty-five percent never received chemotherapy. Among these patients, the clinic directed from the time of diagnosis a palliative management with supportive care and symptomatic treatment in 30 patients. For eight of them, chemotherapy had been decided but was cancelled due to an alteration in their general condition. Four patients received surgical treatment or radiotherapy alone. Finally, three patients refused chemotherapy. Among the patients who received injectable chemotherapy during the last three months of life, 25% received it in the last month of life and 82% in the last two months before death. The mean time between the last

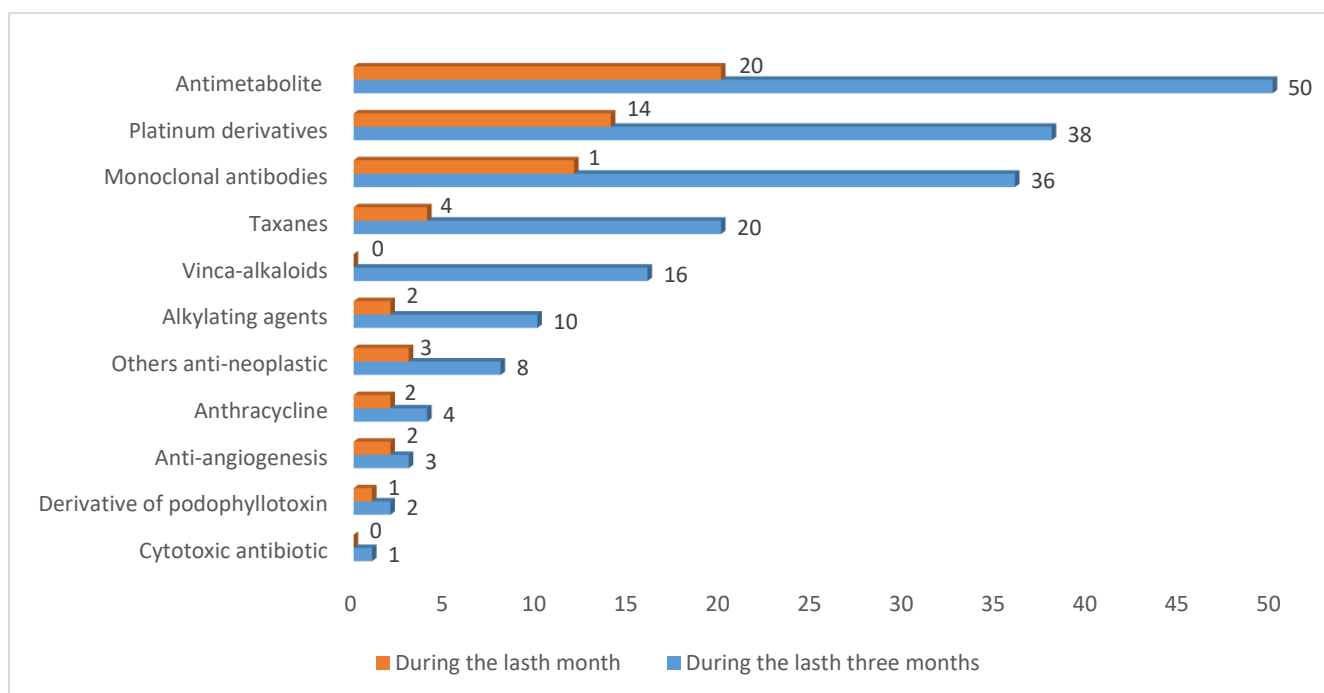
administration of chemotherapy includes both injectable and oral chemotherapy. The minimum value is 0 days, in other words, the last administration was on the day of death. The maximum value is 87 days, considering that the study duration is for the 90 days prior to death

**Table III:** Patterns of chemotherapy use in the last three and last month of life

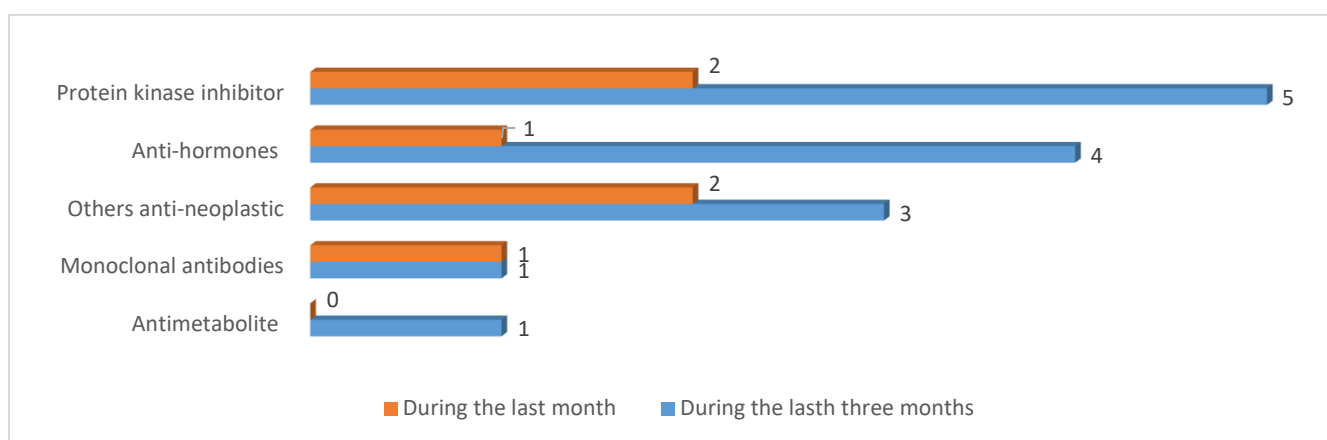
<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>% all patients</b>	<b>% patients on chemotherapy</b>
<b>Patients who received at least one injectable chemotherapy at the end of life</b>			
during the last three months	101	44	100
<i>including at least one expensive molecule</i>	28	12	28
during the last month (focus)	52	23	51
<i>including at least one expensive molecule</i>	15	7	29
<b>Patients who received per os chemotherapy</b>	14		
During the last three months	14		6
During the last month (focus)	6		3
<b>Average time span between the last chemotherapy and the death (days)</b>	228		
>90	68	30	
<90	115	50	
<b>Focus of time span for patients who received chemotherapy (days)</b>			
[0-14]	28	12	
[15-30]	29	12	
[31-59]	37	16	
[60-90]	21	9	
<b>Time span between death and the last chemotherapy treatment (days)</b>			
min – max	0-87		
Mean ± sd	35.6 ± 24.1		
Median	31		

Concerning the use of administered chemotherapies, details of the classes are presented in Table IV. The molecules have been divided according to the anatomical, therapeutic and chemical classification system (ATC) and are classified in increasing order of use according to the number of patients who received them. Details of the molecules are presented in Appendix 1. The molecules per os are presented in Table V

**Table IV : Use of injectable chemotherapies by therapeutic classes**



**Table V : Use of per os chemotherapies by therapeutic classes**



The non-cytotoxic treatments analysed are those described in the literature as « potentially inappropriate » at the end of life and are detailed in the section of the results relating to proper use (3.4. Proper use). The therapeutic classes studied are antidiabetics, antihypertensives, gastric protectors, statins, anticoagulants, anti-osteoporotics and vitamins. Apart from these classes, only expensive non-cytotoxic molecules were collected: caspofungin and amphotericin B, used on five patients.



### 3.3. Cost analysis

#### 3.3.1. Global cost

The total cost of cytotoxics administered during the last three months of life was €170,347 and €56,572 during the last month of life. Expensive injectable drugs account for 90% of total drug costs (injectable + per os) in the last three months before death and 75% in the last month of life.

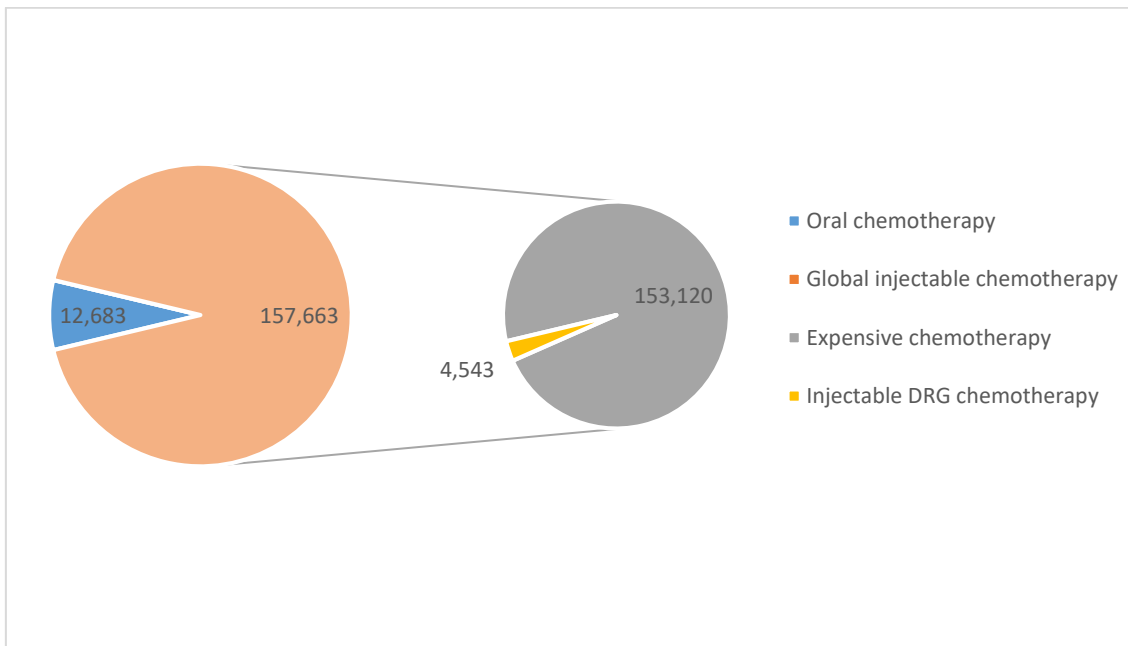
The overall cost of cytotoxics administered is presented in Table VI.

Table VI: Analysis of the overall cost of cytotoxic treatments

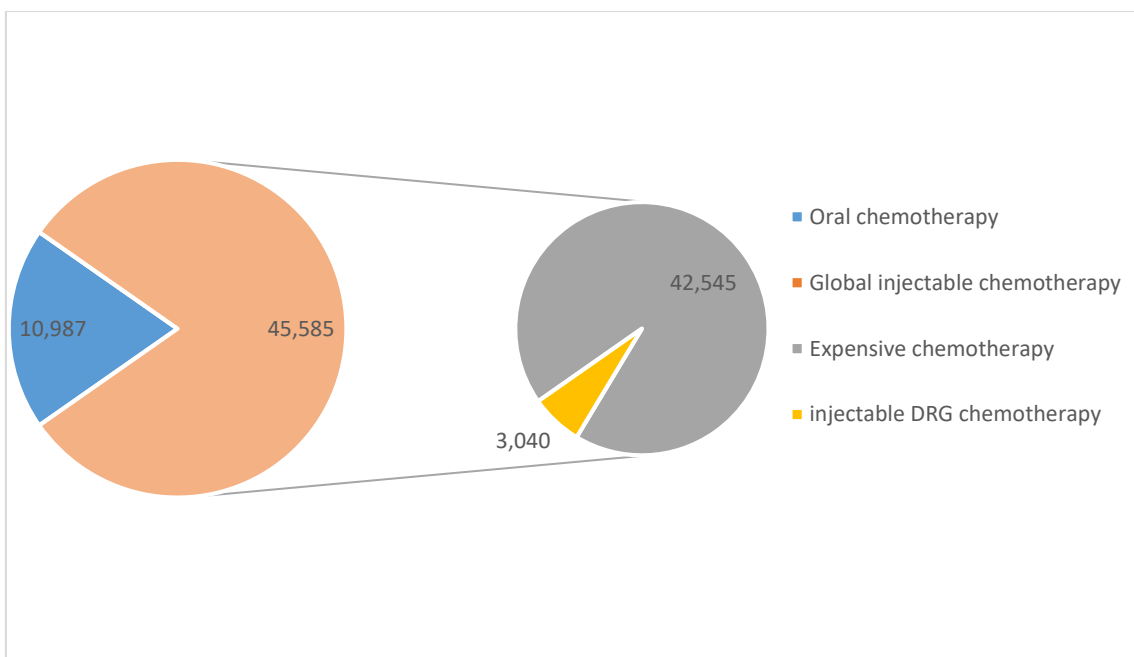
Variable	(€ 2018)	%	(€2018)	%	(€2018)
<b>Overall cost (injectable)</b>	<b>DRG</b>		<b>Expensive</b>		<b>Total</b>
	<b>Chemotherapy</b>		<b>Chemotherapy</b>		
the last three months before death	4,543	3	153,120	97	157,663
the last month before death (focus)	3,040	7	42,545	93	45,585
<b>Cost for oral chemotherapy (not included in overall cost)</b>					
the last three months before death					12,683
the last month before death (focus)					10,987

The total cost results from the addition of the cost of expensive injectable chemotherapies and the cost of DRG chemotherapies. A focus is made on the cost of injectable cytotoxics as well as DRG and expensive chemotherapy. Expensive cytotoxic molecules are responsible for 97% and 93% of the overall cost of cytotoxics administered in the last three months and the last month of life respectively. The cost of oral chemotherapy takes into account only chemotherapy administered during hospitalisation. As patients take their chemotherapy outside the hospital, this cost does not reflect the overall drug management and is therefore treated separately. The distribution of cost of each cytotoxic is illustrated in Figure 3 and Figure 4.

**Figure 3:** Cost (€2018) breakdown during the last three months of life by cytotoxic status



**Figure 4:** Cost (€2018) breakdown during the last month of life by cytotoxic status



Oral chemotherapy administered during hospitalisation is predominantly represented by tyrosine kinase inhibitors (Table VII).

Table VII: Focus on the cost of chemotherapy per os per molecule

<b>Variable</b>	<b>(€2018)</b>	<b>(€2018)</b>
<b>Molecules</b>	<b>Cost during the last three months of life</b>	<b>Cost during the last month of life (focus)</b>
Sunitinib	0	75
Hydroxycarbamide	0,8	0,8
Capecitabine	241	0
Erlotinib	333	0
Enzalutamide	1310	168
Abiraterone Acetate	2688	2688
Cabozantinib	2906	2906
Ibrutinib	5204	5148

The recourse to expensive non-cytotoxic treatments represents an absolute value of €3198 including tax. They are not included in the total cost. This cost is related to the use of caspofungin and injectable liposomal amphotericin B. These treatments were administered during the last month of life. For one patient who received caspofungin, the indication was not in accordance with the marketing authorisation nor with the standards of the learned societies.

### 3.3.2. Cost per primary cancer site

The overall costs per primary site of carcinoma are presented in Table VIII.

During the last three months of life, drug treatment for cancers of the digestive tract, bronchopulmonary cancers and haematological malignancies amounted to €113,388, other words, 67% of the total cost.

Table VIII : Overall cost per cancer site

Cancer site	Last three months		Last month	
	€2018	Number of patients	€2018	Number of patients
Cholecyst	133	3	15	1
Digestive and gastro-intestinal organs	43,777	35	6,882	15
Pancreas	9,930	16	1,618	5
Respiratory system	31,635	10	12,855	6
Breast	6,722	14	928	6
Urinary tract	10,564	9	5,085	3
Male genital organs	8,418	6	4,793	4
Female genital organs	448	4	50	3
Hematological	32,879	16	9,916	13
Head and neck	12	1	12	1
Bone and connective tissues	13,521	1	3,400	1

The distinction between the costs of DRG injectable chemotherapies and expensive chemotherapies is detailed in Appendix 2. The cost per primary cancer site related to oral chemotherapy is presented in Table IX.

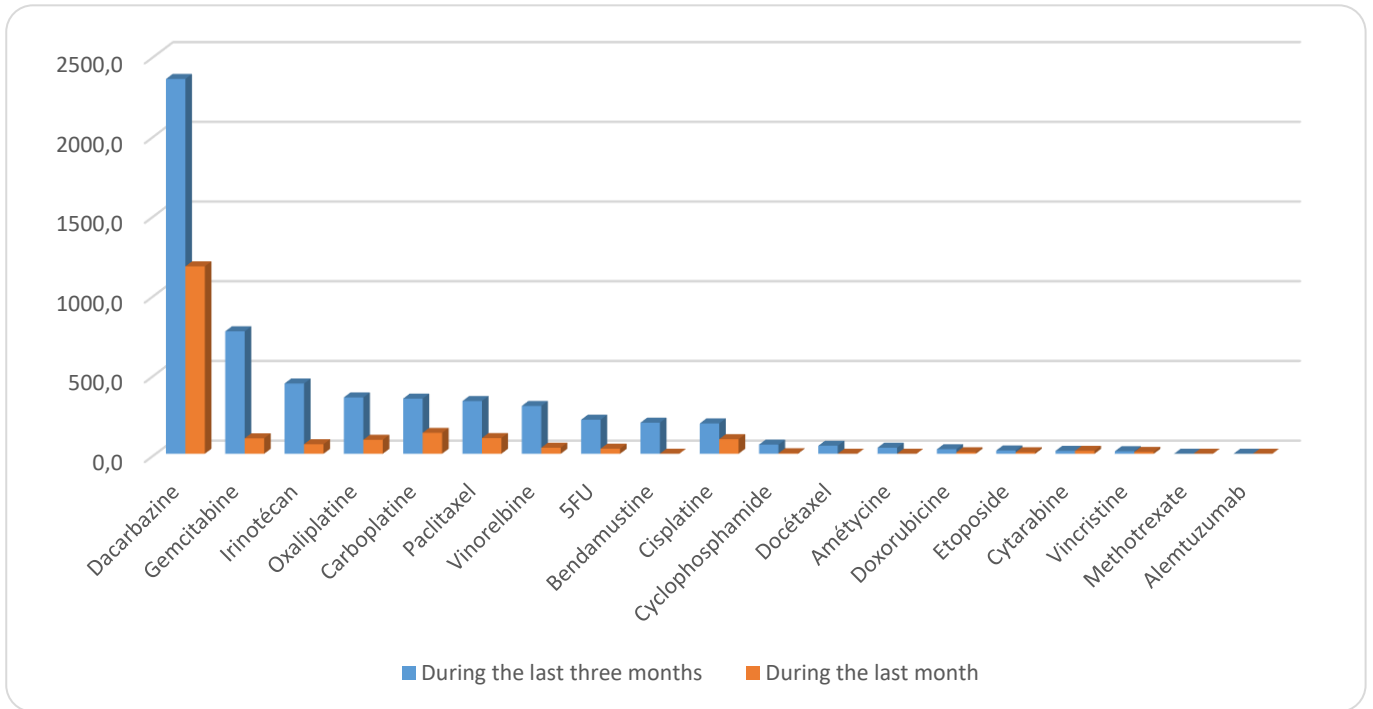
Table IX: Overall cost of per os chemotherapy by cancer site

Cancer site	Last three months		Last month	
	€ 2 018	Patient	€ 2 018	Patient
Digestive and gastro-intestinal organs	100	1	0	0
Pancreas	141	1	0	0
Breast	7	1	0	0
Urinary tract	3241	3	2901	1
Male genital organs	3989	4	3864	2
Hematological	4997	4	4247	3

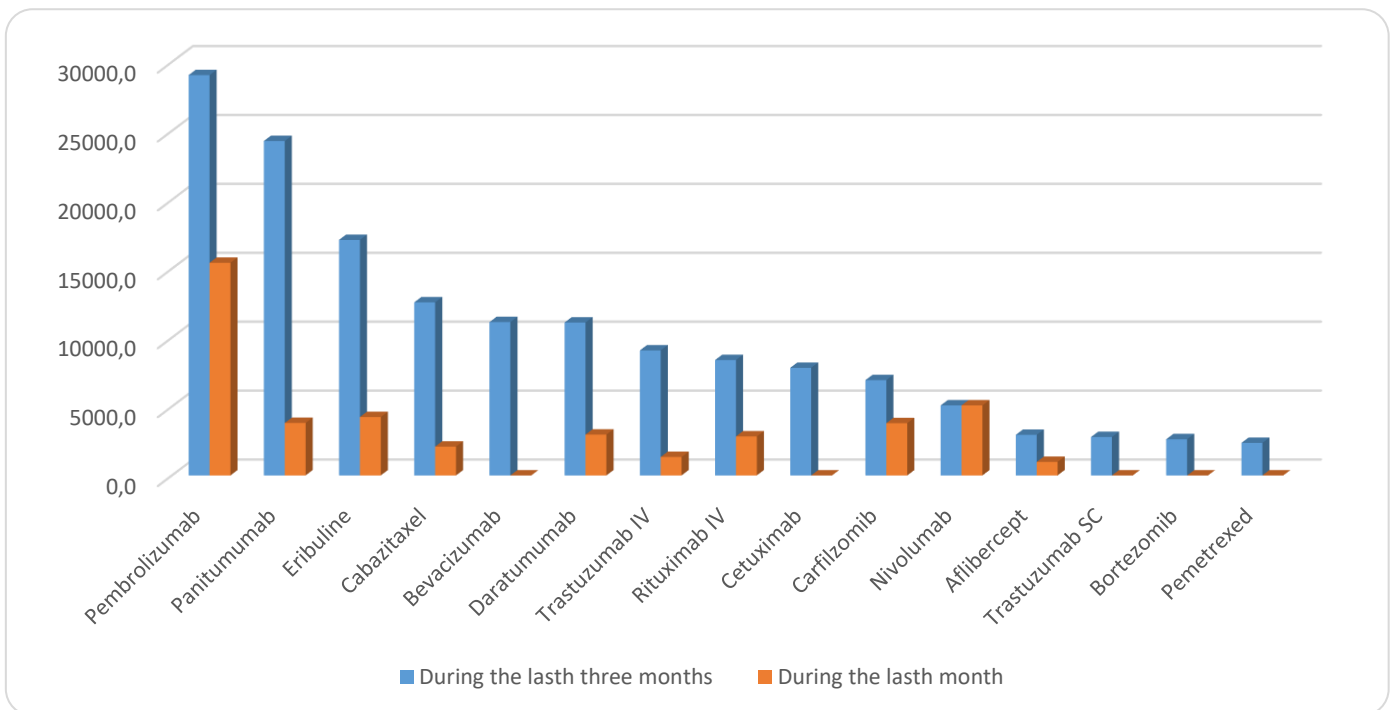
### 3.3.3. Cost by molecules

The different injectable cytotoxic molecules are classified according to their total cost of use, specifically for the last three months of life as well as for the last month of life. The three most expensive DRG molecules are: dacarbazine (€2,351) for the last three months of life and €1,176 for the last month of life, gemcitabine (€768 and €97), irinotecan (€441 and €60) (Figure 5). Concerning the global cost of expensive chemotherapies (Figure 6) we find pembrolizumab (€29,044 and €15,427), panitumumab (€24,260 and €3,805) and eribulin (€17,087 and €4,235), followed by cabazitaxel (€12,559 and €2,093), daratumumab (€11,096 and €2,964), trastuzumab IV (€9,071 and €1,338).

**Figure 5: Overall cost (€) by DRG injectable chemotherapy**



**Figure 6: Total cost (€) of expensive injectable chemotherapy**



### 3.3.3. Average cost per patient

The average overall cost per patient for the last three months of life is €1,561 for 101 patients who received at least one injectable chemotherapy and €877 for 52 patients for the last month

Depending on the chemotherapy protocols, some patients were given both DRG and expensive chemotherapy, and some received only expensive chemotherapy. Only patients who received at least one injection of DRG chemotherapy were included in the average DRG chemotherapy cost per patient. The average cost per patient of DRG injectable chemotherapy for the last three months was €41 for 91 patients and €68 for 45 patients for the last month. The breakdown was between €12 and €1,177 per patient for the last three months and between €5 and €1,177 for the last month. The analysis of the average cost per patient per location of injectable DRG and expensive chemotherapy is presented in Appendix 3. The comparison of average patient costs between the last three months of life and the last month of life is presented in Table X. Alpha risk was 0,05

Table X: Comparison of average cost between the last three and the last month of life

	Cost during the last three months of life				Cost during the last month of life				Test (Student)		
	mean	min	max	sd	mean	min	max	sd	tobs	t	p-value
<b>DRG injectable chemotherapy</b>	94	2	1,177	198	57	2	1,177	197	3,3	2	0,002
<b>Expensive chemotherapy</b>	2,804	833	7,161	2,381	997	817	1,350	192	1,8	2,6	0,121

This test found a significant difference in the means between the last three months and the last month of life for DRG chemotherapy but not for expensive chemotherapy.

### 3.4. Proper use

#### 3.4.1. Prognostic score

Performance Status score : Of the 115 patients who received chemotherapy in the study, 27% had a PS score  $\geq 3$ . The details of the scores are presented in Table XI.

Table XI: Distribution of patients according to their PS score over the last three months of life

PS score	Chemotherapy patients	Non-chemotherapy patients	Total
0	0	5	5
1	35	39	74
2	49	35	84
3	25	23	48
4	6	11	17
<b>Total</b>	115	113	228

PPI score: The mean PPI score for all patients studied was 4,7 with a median of 3,5.

Overall, of the 115 patients who received chemotherapy in the study, (24%) had a PPI score  $> 6$ . Details of the scores are presented in Table XII

Table XII: Distribution of patients according to their PPI score over the last three months of life

PPI Score	Chemotherapy patients	Non-chemotherapy patients	Total
$> 6$	28	38	66
$\leq 6$	87	75	162
<b>Total</b>	115	113	228

Table XIII compares the prognostic scores (PS and PPI) of patients who received chemotherapy with those who did not, using a non-parametric chi-square test of independence. ASCO and ESMO recommend that chemotherapy should not be used in patients with solid tumours and a PS score  $\geq 3$ . Therefore, patients with haematological pathology were removed from the analysis, bringing the patient panel studied to 99.

Table XIII: Comparison of prognostic scores according to whether or not cytotoxic treatment is used



Chemotherapy use (including per os)												
		Yes										No
		During the last three months (%)				During the last month (%)						<i>n</i>
		<i>n</i>	$\chi^2$	OR	p-value	<i>n</i>	$\chi^2$ (last month)	OR	p-value			
<b>Score PS</b>	$\geq 3$	27 (27)				36 (68)				77 (68)		
	$< 3$	99	33.6	0.175	$<0,001$	53	0.02	1.052	0,968	36 (32)	113	
<b>Score PPI</b>	$> 6$	28 (24)				18 (31)				75 (73)		
	$\leq 6$	115	38.9	0.163	$<0,001$	58	17.9	0.228	$<0,001$	38 (27)	113	

A Yates correction was made and the alpha risk is 0,05. This independence test reveals that there is no relationship between patients' PS score and the use of chemotherapy in the last month of life. On the other hand, there is an association between the use of chemotherapy and a PS score  $< 3$  and non-use of chemotherapy and a PS score  $\geq 3$  in the last three months of life, as well as with the PPI score. Details of the prognostic scores according to the type of chemotherapy received (DRG or expensive) are presented in Table XIV.

Table XIV: Comparison of prognostic scores of expensive and non expensive cytotoxic treatment

Expensive chemotherapy use											
		During the last three months		$\chi^2$	OR	p-value	During the last month		$\chi^2$	OR	p-value
Score		Yes	No				Yes	No			
PS	$\geq 3$	7	23	0.059	1.008	0.808	4	14	0.06	1.38	0.939
	$< 3$	16	53				6	29			
PPI	$> 6$	15	21	7.22	3.63	0.007	5	15	0.043	0.93	0.836
	$\leq 6$	13	66				10	28			

A chi-square test of independence was performed, a Yates correction was made and the alpha risk was 0,01. It did not find a statistically significant relationship between PS prognostic scores and the use of expensive chemotherapy in the third and last month of life, nor between the PPI score and the use of expensive chemotherapy in the last month of life. There is an association between the use of chemotherapy and a PPI score  $\leq 6$  as well as the non-use of chemotherapy and a PPI score  $> 6$  in the last three months of life.

#### Prognosis score Pronopall

The Pronopall Prognostic Score requires LDH measurements. Since this is not routinely performed, retrospective calculation of the Pronopall score was performed on 21 patients. This survival score divides patients into three populations: unfavourable, intermediate and favourable prognostic score. Actual survival was then checked at two months and then at six months. Since the duration of the study was three months, only survival at two months is presented in Table XV in the retrospective results of the scores of patients eligible for this test.

Table XV: Retrospective Pronopall score calculation in patients who received at least one chemotherapy at three months before death

<b>Retrospective Pronopall score calculation in patients who received at least one chemotherapy at three months before death (n=21)</b>	n	two months survival	chemotherapy received	including expensive chemotherapy
Poor prognosis (score 8-10) - ( median survival : 35 days)	5	0	2	1
Intermediate prognosis (score 4-7) - (median survival : 78 days)	10	5	6	0
Favorable prognosis (0-3) - (median survival : 301 days)	6	4	2	1

#### 3.4.2. Potentially inappropriate medication

The results of the analysis of the use of potentially inappropriate drugs over the last three months of life are presented in Table XVI. This analysis is qualitative and concerns the use of these drug therapies; no quantitative analysis of the dose administered was done.

Table XVI: Distribution of Potentially Inappropriate Medication

<b>Potentially inappropriate medication</b>	n	%
Yes	79	35
No	135	59
<b>Potentially inappropriate medication (if) :</b>	n	
Anti-diabetic agents (patient who was taking an anti-diabetic agent and presented with either a single measure of fast glucose <50mg/dl within 4 weeks of consultation)	1	
Anti-hypertensive agent (patient was taking an anti-hypertensive agent and presented with arterial blood pressure <90*60 mmHg at the time of last consultation and symptoms of hypotension)	9	
Gastrics protectors (lack of any medical history of gastro intestinal bleeding, peptic ulcer, gastritis or know chronic use (more than 30 days) of anti-inflammatory agents (steroids and non steroids)	37	
Statins (lack of any cardiovascular event in the prior 12 months)	13	
Blood and blood-forming organs (not use as primary prevention)	2	
Musculo-skeletal system&osteoporosis medication (except if used for the treatment of hypercalcaemia secondary to bone metastases)	0	
Anti-dementia treatment from neurodegenerative diseases	1	
Vitamins&mineral (if not indicated to treat a low blood plasma concentration)	6	

### *3.4.3. Iatrogenic drug-related deaths*

Of the 228 files analysed, 15 cases of potential iatrogenic drug-related deaths were identified. Nine patients presented with aplasia, agranulocytosis or febrile neutropenia leading directly to death, two patients presented with tumour lysis syndrome. Among these 11 patients, the mean time from the last chemotherapy dose to death was 13.9 days with a standard deviation of seven days, a median at 14 days (minimum = five days; maximum = 32). Two patients had a PS score  $\geq 3$ . Among the four patients for whom iatrogenic etiology was mentioned but not formally retained, one patient reported interstitial lung disease with suspicion of Pembrolizumab imputability, and one patient reported a digestive perforation for which the hypothesis was a post-injection iatrogenicity of Aflibercept or the evolution of his colorectal cancer. The third patient presents a post-chemotherapy aplasia that lead to a deterioration of the general state and requiring a new hospitalisation, where death occurred. The last patient died from sepsis in the context of bone marrow failure and for whom the results of neutrophil biology following his last chemotherapy treatment are not available.

## **4. DISCUSSION:**

### *4.1. Interests and limitations of the study*

The population studied concerns patients who died of an oncological pathology at the GHM in Grenoble in 2018. The advantage of a retrospective analysis in this study is the simplicity of implementation and the possibility to easily identify the patient cohort using administrative information, in this case, the diagnosis at the time of death. The retrospective study made it possible to assess all patients who actually died where a prospective study would have identified only those patients considered to be at the end of life by the physician, with the individual subjectivity that this implies. Retrospective

studies used in periods close to death of a few weeks or months have less bias than retrospective models with a long pre-mortem examination period, since there is less certainty that the observed care is in the context of death. Thus, Earle et al. (55) consider retrospective studies to be appropriate when the question arises of « what happens to dying patients shortly before death ». Nevertheless, the retrospective method involves several biases. A selection bias applies because this study does not take into account patients who were followed within the institution but who died at home or in other institutions. The GHM oncology department treats only adult population; the paediatric population therefore, is excluded from the study. The rate of chemotherapy administered at the end of life is probably higher in health care facilities than in cities. Nevertheless, in France, 77% of cancer patients die in hospital (56). Moreover, chemotherapy activity in hospitals is not comparable between the private and public sectors, nor between different regions due to disparities in access to chemotherapy (distances travelled by a patient to access care). In 2012, the rate of chemotherapy use in Isère was up to four times lower than in Paris region (57). Moreover, the data used in this study are extracted from patients' medical records, which implies an information bias, and it is not possible to guarantee the quality of the data used or to limit any possible storage bias. As this is an observational study, confounding factors are also present. Concerning the use of chemotherapy at the end of life, only the therapeutic choice is studied and not the exhaustive reasons for these choices, which constitutes an indication bias. A prospective study would limit this bias. Concerning cost data, the advantage of this study lies in the description and understanding of the use of costs and cytotoxic therapies. However, the cost analysis does not take into account direct costs excluding chemotherapy (except for expensive anti-infectives), direct non-medical costs or indirect costs. No data are available on the costs of home care hospitalisation. Additionally, treatments provided in city pharmacies were not included.

As the analysis is a descriptive epidemiological study, the level of scientific evidence is classified as grade C. Concerning the statistical analysis, as this is not a randomised trial, the notion of causality of statistical tests is to be tempered. Concerning the external criteria under study, the consistency of the associations between prognostic score and chemotherapy use should be the subject of a prospective study to determine their reproducibility. Nevertheless, the strength of association is respected with significance level of 0.01 for the chi-square test and 0.05 for the Student test. Reported iatrogenic deaths have a low level of evidence, and these deaths were accounted for when the notion of iatrogenicity was present in the medical record. No imputation algorithm was used, which makes it difficult to read between deaths related to the evolution of the disease and deaths that are truly iatrogenic.

#### *4.2.Characteristics of the study population*

The epidemiology of the population studied is comparable to that of national epidemiological data (58), which indicate 57% of deaths in men and 43% in women in 2018 (compared to 58% and 42% respectively in this study). In 2015, the median age in France at the time of death was 73 years for men and 77 years for women; in this study it was 72 years for both men and women. In terms of mortality, in France, prostate cancer ranks first among men, ahead of lung cancer and colorectal cancer. In women, breast cancer is the most common, followed by colorectal cancer and lung cancer. In this study, the most common cancer in women is digestive and colorectal cancer, followed by breast cancer and lung cancer. In men, lung cancer is the leading cause, followed by digestive and colorectal cancer, kidney cancer and prostate cancer. The difference in the distribution of locations in terms of mortality is due to the health facility being a private health facility ; it is not representative of overall public and private sector data. Of the oncologists practicing there in 2018, four are onco-haematologists. These specificities

explain the place of haematology in the population studied and the differences in distribution. In the population studied, 80% of patients had metastatic cancer in the three months prior to their death. An analysis of the expected survival of cancer patients in France in 2010 (59) reports a zero survival at five years for cancers with a poor prognosis or advanced stage. It is consistent to find a majority of stage four cancers in the study of a deceased population.

#### *4.3. Characteristics of medical care*

In the study population, the majority of patients died on inpatient oncology wards. Twenty percent of the patients studied stayed in a continuing care unit. Of these patients, 17 died in this unit and the others were transferred from the continuing care unit to a conventional hospitalisation service to manage their end of life. This high figure is indicative of an aggressive approach to end-of-life care. Concerning multi-professional management of patients at the end of life, fewer than 3% of patient files were presented at a specific multidisciplinary meeting about the direction of management concerning the end of life. However, all patients' charts were presented in multidisciplinary meeting discussion specific to their cancer sites, during which the issue of end-of-life management also was discussed. Furthermore, it is likely that the prescriber associated the issue of end-of-life management with the request for the mobile palliative care team, since 53% of patients received a visit from the mobile palliative care team (MPCT) before death, including 19% in the last month before death. In a similar study conducted at Grenoble University Hospital (60), 16% of patients were followed up by a palliative care team during the last month of life. All patients at the end of life should have the opportunity to receive a palliative care notice, as described in the recommendations of learned societies (17,18). This figure is also biased by the context of palliative crew's human resources at the GHM in Grenoble at the time of the study, as the palliative practitioner had been on sick leave

for several months. Nevertheless, the early integration of palliative care into oncology care is a consensus in the literature because of its beneficial effects for the patient and his or her family. The Lancet established a commission in 2018 with the aim of combining the two paradigms: on the one hand oncological care focused on the treatment of the disease, and on the other hand palliative care focused on the patient (61). According to this commission, the difficulties of symbiosis between these two paradigms are linked to a lack of international recommendations formally objectivising the integration of palliative care into oncology care, as well as a lack of funding allocated to palliative care. The commission also refers to the stigma accompanying palliative care, which is associated with death. The proposed solution consists of a standardised care pathway and multidisciplinary care (62). This proposal is in line with objective seven of the 2014-2019 cancer plan, which is to ensure personalised comprehensive care (63). The data on the use of chemotherapy at the end of life are comparable to that in the literature, which reports the use of chemotherapy for 16-22% of patients in the last month of life (3.64-66) and 31-60% of patients in the last three months of life. However, the literature data do not include an analysis of the specific use of expensive chemotherapy at the end of life, including the study conducted in France (2). It is therefore difficult to compare the results of this study with those of other research. The notion of expensive molecules is mainly cited in cost studies. The French specificity of activity-based pricing and DRG pricing makes it difficult to transpose this regulatory status to other countries. The most frequently used therapeutic classes of cytotoxics are anti-metabolites and platinum derivatives, which include ubiquitous molecules indicated in several oncological localisations. Monoclonal antibodies are in third place and illustrate the importance of targeted therapies in the management of cancer. Data for oral chemotherapy are for inpatient administration only and do not reflect overall drug management. These data are biased. Moreover, these oral



chemotherapies are often withheld during hospitalisation and near the end of life. Additionally, for some patients the oral route is not feasible and its administration is impossible. Finally, as part of the personal treatment provided by the patients, the traceability of administration is not guaranteed.

#### *4.4. Cost of medication management*

In 2018, the GHM recorded 53,121 stays in session, ambulatory and hospitalisation combined. The 115 patients who received cytotoxic treatment during their last three months of life represent a total expenditure of €157,663 in other word 1.7% of the total « drugs » budget of the GHM indoor pharmacy in 2018, but only 0.22% of the total stays at the establishment. This proportion underlines the fact that the cost of medicines in oncology is high and must be controlled. Expensive chemotherapies represent 95% of the total budget for expensive indoor pharmacy molecules for the year 2018. This proportion in the cost was expected and is explained by therapeutic innovation and the launch of new targeted therapies, pembrolizumab in November 2017 and panitumumab in December 2017. The total cost of DRG chemotherapies administered during the study period corresponds to 10% of the total annual DRG cytotoxic budget. The evolution of the overall cost between the last three months of life and the last month is mainly related to the costs of expensive chemotherapy. The overall cost of expensive chemotherapy in the last month of life represents one-third of the overall cost of expensive chemotherapy in the last three months of life, with the overall average cost per cancer site the highest in digestive and colorectal, bronchopulmonary and haematological cancers. These data are comparable to those in the literature that place colorectal and bronchopulmonary cancer as the leading site of expenditure (27,42). This overall average cost is mainly related to the overall average costs of expensive chemotherapy, which have the same ranking (digestive and colorectal, haematological and bronchopulmonary). The targeted and

expensive therapies introduced on the market are indicated for the management of these oncological localisations and explain the distribution of these costs. The presence of haematology as a third area of expenditure differs from the literature and is explained in this study by the active patient queue at the GHM.

The average overall cost of DRG injectable chemotherapies alone positions pancreatic, digestive and colorectal cancers as the most expensive localisations. The position of pancreatic cancer is explained by the specific management of a patient, a clinical case detailed in the « proper use » part of the discussion.

The classification of DRG injectable molecules according to their costs is consistent with their indications and follows the most expensive localizations: dacarbazine in the pancreas, irinotecan in colorectal cancer protocols. Gemcitabine is not exploitable because it is ubiquitous and used in many carcinological localisations. The classification of expensive chemotherapies is consistent with pembrolizumab, indicated in bronchopulmonary cancer, and panitumumab in colorectal cancer. The total cost of eribulin is explained by its use in a patient with liposarcoma, which explains why it is the third most expensive molecule, without breast cancer representing a significant part of the cost.

The overall average total cost is difficult to compare with those described in the literature because of the healthcare system and the method of reimbursement of molecules in France, as well as the time frame chosen in the studies. Moreover, the medical economic studies look at the entire coverage, including direct and indirect costs (43). One study (67) estimated the average cost of drug treatment for patients with an oncological diagnosis during their last six months of life at \$1,840 per patient in 2017, which is approximately €1,700 (€2017). The linearity of the cost between the last six and three months has not been studied. The overall average total cost of €1,561 in this study is for the last three

months only. In 2007, the overall average cost per patient is estimated at \$CA1,750 (42) over the last three months of life but the research did not take into account the expensive targeted therapies that would be on the market in 2017. In the current study, was found that the overall average cost per patient for expensive chemotherapy decreased between the last three months of life and the last month of life, while the overall average cost for DRG chemotherapy increased.

A comparison of mean costs for patients receiving chemotherapy in both the last three months and last month of life indicates a significant difference for injectable DRG chemotherapy but not for expensive chemotherapy. There is no exacerbation of the use of expensive chemotherapies at the approach of death; instead, there is a trend towards the use of ubiquitous, inexpensive and palliative chemotherapies during the last month of life, which demonstrates a global awareness of of medical economic issues among practitioners.

The data related to oral DRG chemotherapies are difficult to exploit due to the biases already mentioned and the small number of patients whom they apply. However they represent 74% of the total cost of DRG cytotoxics during the last three months of life.

The integration of the medical economic issues in patient management implies prioritising the various possible therapeutic options according to their risk/benefit balance and their costs, and therefore their efficiency. In oncology, involvement by pharmacists is essential, since they validate the prescription in terms of indication, dose and timing, before proceeding with the extemporaneous manufacture of the chemotherapy bag. Concerned about the budgetary impact for the institution and for society, and objective in terms of the expected benefits of a treatment for the patient with regard to the risks of iatrogeny, the involvement of a clinical pharmacist in the overall therapeutic management is key in optimising the use of drug therapies for the patient and society.

#### 4.5. *Proper use*

Prognostic scores are decision support tools to guide therapeutic choices in patients at the end of life. The PS scores used in this comparison are those effective at the time of the final chemotherapy injection and not at the time of the last hospitalisation. The PS scores of the last hospitalisation before death are higher than the scores before the final treatment, which would have induced a bias. Twenty-seven percent of patients in the study receiving chemotherapy in the last three months of life have a PS score  $\geq 3$ . Among the many existing palliative prognosis scores, the PPI score is the most widely used, hence its choice for this study (68). Twenty-four percent of patients receiving chemotherapy in the last three months of life had a PPI score  $> 6$ , while the literature reports the negative risk-benefit balance of chemotherapy use for these patients (69).

A comparison of prognostic scores between patients who received chemotherapy and those who did not reveals, in the last three months of life, an association between the use of chemotherapy and a PS score  $< 3$  and the non-use of chemotherapy and a PS score  $\geq 3$ , as well as with the PPI score, which is in line with the proper use of cytotoxics at the end of life. On the other hand, the independence between the PS score, and the use of chemotherapy during the last month of life illustrates a desire for « everything to be done » (24) for the patient at the end of life, a trend that becomes more pronounced as death approaches. If the decision to use chemotherapy is not based on the patient's general condition, it would be interesting to study the motivational reasons for chemotherapy use. The last month of life appears to be the pivotal period during which therapeutic management must be based on multidisciplinary decisions and during which the health professional, like the patient, must be supported in his or her choices. In the case of expensive chemotherapy, it also raises the ethical question of the cost to the health care institution and to society. The PPI score is an indicator, but it has biases (70), which is

why the Pronopall score was also tested. The Pronopall score is a therapeutic decision support tool in a palliative context. It classifies patients into three populations, each with distinct survival prognoses. Retrospective calculation of this score covers only a small number of patients due to the absence of routine LDH measurements. Nevertheless, among the five patients with an unfavourable prognostic score, none survived to two months. Among these patients, two received chemotherapy, one of which was an expensive molecule for which the clinical case is detailed in the corresponding section. The Pronopall score is simple to use but requires an LDH measurement. This dosage has a low fee-for-service cost, amounting to €8 (71). Its low cost associated with its potential for decision support makes this score interesting as a tool for practitioners caring for patients at the end of life and raises the question of its integration into patient management. In 2018, the Pays de la Loire Regional Health Agency call for applications for the continuation of the Palliachim study (72) which aimed to optimise the management of people with chemotherapy in the context of palliative cancer and based on the Pronopall score. No one can predict life expectancy, nevertheless, decision-making tools make it possible to ground decisions about the end of life on evidence-based medicine, which reminds us that end-of-life chemotherapy, whether palliative or curative, does not allow people to live longer or improve the quality of their end-of-life. Beyond even the recommendations of the learned societies, publications in the literature indicate that even in patients with a PS score of 1, the use of chemotherapy at the end of life is associated with poorer quality of end-of-life, while cessation of chemotherapy is a marker of the quality of care provided to the patient (9,73). In addition to cytotoxic treatments, the proper use of all prescribed therapies for a patient at the end of life can be assessed by analysing the prescriptions of potentially inappropriate treatments. Described in the literature, the prevalence of PIMs reflects a rationalisation of prescriptions and the

efficiency of palliative care. In this three-months study, 35% of the 228 patients studied had a PIM in their prescription. In the literature, 70% of patients with a prognosis for less than six months' survival had a PIM in their prescriptions (36). It should be noted that in the literature, the broadening of the criteria for the presence of PIMs has increased the prevalence of PIMs from 22% (34,35) in 2008 to 70% in 2016 (36,38). The data in the literature place statins in first place among the PIMs, with 97-100% of the statin prescriptions found being considered inappropriate (36,38). In this study, the molecules most often found as PIMs were gastric protectors, with a proportion of 47%, and statins (16%). One possible justification for the use of gastric protectors is the prescription of proton pump inhibitors, outside the indication. Indeed, their use at the end of life is described, particularly in the symptomatic treatment of digestive occlusion in peritoneal carcinosis (74). Nevertheless, this use must be regularly re-evaluated according to its efficacy and its benefit/risk balance, particularly in the context of end of life. The prevalence of PIMs should be compared with the figures for palliative care management, which concern 53% of the patient files studied. Patients who received advice from the mobile palliative care team during their last three months of life were seen, on average 14 days before death (with the median at eight days). Even though palliative care reduces the number of lines in the overall drug prescription, since palliative care is provided at an early stage during the last three months before death, the impact on the proportion of PIMs remains minor. The presence of PIMs in end-of-life prescriptions can be explained by the patient's care pathway, which is oriented towards oncology consultation, which focuses on follow-up and cancer treatment. The length of the consultations does not necessarily allow the oncologist to optimise the overall drug prescription. The same problem applies to the pharmacist in charge of the cytotoxic reconstitution unit. In the studies described in the literature (36,38), pharmacist time in the clinical pharmacy was

allocated to the unit, which allowed drug reconciliation and systematic validation of non-chemotherapy prescriptions. PIMs were not included in the cost analysis, as their costs were negligible compared to cytotoxic molecules. The list of PIMs described in the literature mentions only a few targeted therapeutic classes, and some classes, such as anti-infective therapeutics, are not included in the criteria for PIMs. Some patients are receiving antibiotic therapy at the end of life for which the question of rational use arises, in view of the evolution of their disease. The question of the use of antibiotics at the end of life is similar to that of chemotherapy, posing economic, ethical and ecological problems due to antibiotic resistance, especially since there is no consensus on the benefits of antibiotic treatments when used in the terminal phase of a disease (75). In this study, the analysis of anti-infectious molecules focused on those that are expensive and were not included in the DRG of patient. The analysis concerns the prescription of liposomal amphotericin B or caspofungin for five patients, including one prescription outside the indication and outside the recommendations of the learned societies, for which the case is detailed at the end of the discussion. Concerning liposomal amphotericin B, its use was also outside the indication since it was probabilistic. The analysis of correct use could be extended to other classes, in particular the use of parenteral nutrition at the end of life.

The focus on iatrogenic drug-related deaths in relation to chemotherapy illustrates that in these patients, the cause of death is attributable to the toxicity of the chemotherapy. These cases of death echo the notion of benefit/risk balance and remind us that the use of chemotherapy at the end of life can sometimes be more harmful than beneficial, justifying early recourse to palliative care. Fifteen deaths out of the 228 cases studied may be wholly (eleven deaths) or partly (four deaths) attributable to drugs. This prevalence of 6.7% is comparable to the data in the literature (12,13). Among the 11 patients whose cause of

death was drug-related, only two were in  $PS \geq 3$  for whom the question of unreasonable obstinacy arises and which was developed in clinical case 1 (below). The use of cytotoxics echoes the humanism and irrationality that colours end-of-life decisions. The use of chemotherapy for the nine other patients was in line with the reference standards, but these drug-related deaths temper the overall figures for chemotherapy use during the last month of life. Concerning the correct use in relation to the toxicity of chemotherapies, screening for dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency before any administration of 5-fluorouracil or capecitabine has been recommended by the French national drug safety agency (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) in the spring of 2019, its systematic dosage was therefore not evaluated in this analysis.

#### *4.6. Clinical case*

##### **Case 1**

The patient is a 62-year-old woman for whom a Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2) negative non-specific invasive mammary carcinoma was discovered in December 2017 that justified three courses of fluorouracil-epirubin-cyclophosphamide combination therapy until February 2018, followed by three courses of docetaxel, followed by a mastectomy in May 2018 combined with radiotherapy sessions. The patient presented a cerebral progression with parietal nodules and peri-lesional oedema, which regressed under prednisolone. A surgical resection was decided, but it was cancelled due to the discovery of carcinomatous meningitis on the pre-operative magnetic resonance imaging (MRI) test. The patient was then hospitalised in oncology, where it was decided to administer panencephalic irradiation and chemotherapy with cisplatin-navelbine, combined with three injections of intrathecal methotrexate, followed by agranulocytosis with post-chemotherapy thrombocytopenia, which was responsible for her death. This was a young patient for whom « everything must be done »



## **Case 2**

The patient is a 62-year-old woman with a performance score of 4, treated for neuroendocrine carcinoma of the pancreas diagnosed in April 2017, with liver metastasis. Initially hospitalised in the internal medicine department, the patient was transferred to the oncology department for further treatment of altered general condition and severe undernutrition associated with probable encephalopathy in the context of a pejorative hepatic evolution with cytolysis and hepatic cholestasis. The patient had previously received several lines of chemotherapy, including a gemcitabine-oxaliplatin combination, followed by 10 cycles of a 5-fluorouracil-oxaliplatin combination. On her arrival in the oncology department, a rescue chemotherapy - the 5-fluorouracil-dacarbazine combination was decided. Dacarbazine has marketing authorisation in melanoma, Hodgkin's lymphoma and soft tissue sarcoma. However, its use in neuroendocrine cancer of the pancreas is described in the literature (76). The patient thus received two injections of 620mg of dacarbazine at a cost of €1,176. The patient received her last injection nine days before her death and was seen by the mobile palliative care team three days before death. This case illustrates the difficulty of deciding whether to resort to chemotherapy at the end of life, in a young patient and the short time span between death and palliative care.

## **Case 3**

An 84-year-old patient received an off-label prescription of caspofungin at the end of her life. The patient had a primary urothelial cancer with pulmonary lesions and peritoneal carcinosis requiring hospitalisation for nausea and vomiting. During hospitalisation, *Candida albicans* septicaemia was suspected for which caspofungin was introduced for four days. The patient was not neutropenic and the cultures remained sterile. The patient subsequently developed hypocalcaemia for which a side effect of caspofungin is evoked.

Iatrogenicity was not considered the cause of death. The patient did not correspond to either the indication or the temporary therapeutic protocol. As a reminder, caspofungin is indicated in adults in cases of disseminated candidiasis or invasive candidiasis. In the empirical treatment, caspofungin is indicated only in cases of fever and neutropenia. However, a temporary therapeutic protocol allowing its use in the preventive treatment without microbiological documentation of disseminated candidiasis in anaesthesia-resuscitation and in cases of chronic renal failure. The patient was managed by the mobile palliative care team only one day before death. This case illustrates that the difficulty of stopping treatments at the end of life does not only concern cytotoxic treatments but all drug therapies. Early palliative care would make it possible to limit the toxicity of active therapies and improve the quality of the patient's end-of-life.

## **5. CONCLUSION**

L'oncologie implique la notion de fin de vie, l'accompagnement du patient d'une thérapeutique active vers le soin de support et confronte le bon usage du médicament à la réalité humaine, dans un système de santé ayant des contraintes financières.

L'état des lieux des thérapeutiques médicamenteuses utilisées en fin de vie en oncologie ainsi que l'estimation de leur coût représente une étape contribuant à l'optimisation de la prise en charge des patients en fin de vie.

Une enquête rétrospective descriptive a été réalisée sur l'année 2018 au Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble, décrivant l'utilisation des thérapeutiques médicamenteuses en oncologie au cours des trois derniers mois de vie précédent le décès avec un focus sur le dernier mois de vie. Les données analysées incluent les molécules, leur usage et leur coût. Les objectifs secondaires ont été d'évaluer les traitements

potentiellement inappropriés (PIM), le suivi des recommandations au regard des scores pronostics et le recours à la démarche palliative. Parmi les 228 dossiers analysés, 44 % des patients ont reçu une chimiothérapie injectable dans les trois derniers mois précédant le décès et 23 % dans le dernier mois de vie. Le délai moyen entre la dernière chimiothérapie et le décès était de 35.6 jours (entre 0 et 87 jours).

Le coût global des cytotoxiques administrés durant les trois derniers mois de vie s'élève à 170,347€ dont 15,3120€ de molécules onéreuses (MO) remboursées en sus des groupes homogènes de séjours (GHS), et à 56,572€ durant le dernier mois de vie dont 42,545€ de MO. Celles-ci représentent 97 % du coût des cytotoxiques injectables des trois derniers mois précédant le décès et 93 % du dernier mois de vie. Les indications des cancers les plus coûteuses concernent les localisations broncho-pulmonaires et colorectales. 27 % et 30 % des patients ayant un score de performance (PS) supérieur ou égal à 3 ont reçu une chimiothérapie dans, respectivement, les trois derniers mois de vie et le dernier mois de vie, ce qui s'écarte des recommandations des sociétés savantes. 35% des prescriptions comportaient un médicament potentiellement inapproprié tel que décrit dans la littérature.

L'accompagnement de la fin de vie concerne le patient, son entourage mais aussi les professionnels de santé. En oncologie, l'evidence-based medicine se confronte à la composante humaine lors des décisions entourant la fin de vie. La participation d'un pharmacien aux décisions pluri-professionnelles impliquant l'oncologue et l'équipe de soins palliatifs, permettrait de garantir le bon usage des thérapeutiques médicamenteuses et d'apporter son expertise sur l'aspect économique de ces molécules. La conciliation médicamenteuse, l'identification des traitements potentiellement inappropriés, souvent source de iatrogénie, permettraient d'optimiser la prise en charge thérapeutique et la qualité de fin de vie du patient.

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Cécile AUGER

**TITRE :**

LES THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES EN FIN DE VIE EN ONCOLOGIE :  
ETUDE RETROSPECTIVE AU GHM DE GRENOBLE EN 2018

**CONCLUSION :**

L'oncologie implique la notion de fin de vie, l'accompagnement du patient d'une thérapeutique active vers le soin de support et confronte le bon usage du médicament à la réalité humaine, dans un système de santé ayant des contraintes financières.

L'état des lieux des thérapeutiques médicamenteuses utilisées en fin de vie en oncologie ainsi que l'estimation de leur coût représente une étape contribuant à l'optimisation de la prise en charge des patients en fin de vie.

Une enquête rétrospective descriptive a été réalisée sur l'année 2018 au Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble, décrivant l'utilisation des thérapeutiques médicamenteuses en oncologie au cours des trois derniers mois de vie précédant le décès avec un focus sur le dernier mois de vie. Les données analysées incluent les molécules, leur usage et leur coût. Les objectifs secondaires ont été d'évaluer les traitements potentiellement inappropriés (PIM), le suivi des recommandations au regard des scores pronostics et le recours à la démarche palliative. Parmi les 228 dossiers analysés, 44% des patients ont reçu une chimiothérapie injectable dans les trois derniers mois précédant le décès et 23% dans le dernier mois de vie. Le délai moyen entre la dernière chimiothérapie et le décès était de 35.6 jours (entre 0 et 87 jours).

Le coût global des cytotoxiques administrés durant les trois derniers mois de vie s'élève à 170347 € dont 153120€ de molécules onéreuses (MO) remboursées en sus des groupes homogènes de séjours (GHS), et à 56572€ durant le dernier mois de vie dont 42545€ de MO. Celles-ci représentent 97% du coût des cytotoxiques injectables des trois derniers mois précédant le décès et 93% du dernier mois de vie. Les indications des cancers les plus coûteuses concernent les localisations broncho-pulmonaires et colorectales. 27% et 30% des patients ayant un score de performance (PS) supérieur ou égal à 3 ont reçu une chimiothérapie dans,

respectivement, les trois derniers mois de vie et le dernier mois de vie, ce qui s'écarte des recommandations des sociétés savantes. 35% des prescriptions comportaient un médicament potentiellement inapproprié tel que décrit dans la littérature.

L'accompagnement de la fin de vie concerne le patient, son entourage mais aussi les professionnels de santé. En oncologie, l'Evidence-Based Medicine se confronte à la composante humaine lors des décisions entourant la fin de vie. La participation d'un pharmacien aux décisions pluri-professionnelles impliquant l'oncologue et l'équipe de soins palliatifs, permettrait de garantir le bon usage des thérapeutiques médicamenteuses et d'apporter son expertise sur l'aspect économique de ces molécules. La conciliation médicamenteuse, l'identification des traitements potentiellement inappropriés, souvent source de iatrogénie, permettraient d'optimiser la prise en charge thérapeutique et la qualité de fin de vie du patient.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 22/07/20

**LE DOYEN**

Michel SEVE



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. Seve', is written over a rectangular stamp. The stamp contains some illegible text, possibly a date or a reference number.

**LE DIRECTEUR DE THESE :**

DR Dorothee BOUCHERLE



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'D. Boucherle', is written over a rectangular stamp. The stamp contains some illegible text, possibly a date or a reference number.

**LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :**

B Alleuet



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'B. Alleuet', is written over a rectangular stamp. The stamp contains some illegible text, possibly a date or a reference number.

## 6. BIBLIOGRAPHIE

1. Santé Publique France - épidémiologie des pathologies cancéreuses [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/cancers
2. Rochigneux P, Raoul J, Beaussant Y, Aubry R, Goldwasser F, Tournigand C, et al. Use of chemotherapy near the end of life: What factors matter? *Annals of Oncology*. 1 avr 2017;28:809-17.
3. Kao S, Shafiq J, Vardy J, Adams D. Use of chemotherapy at end of life in oncology patients. *Annals of Oncology*. 1 sept 2009;20(9):1555-9.
4. Assi T, El Rassy E, Tabchi S, Ibrahim T, Moussa T, Chebib R, et al. Treatment of cancer patients in their last month of life: aimless chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*. avr 2016;24(4):1603-8.
5. Gonçalves JF, Goyanes C. Use of chemotherapy at the end of life in a Portuguese oncology center. *Supportive Care in Cancer*. avr 2008;16(4):321-7.
6. Braga S, Miranda A, Fonseca R, Passos-Coelho JL, Fernandes A, Costa JD, et al. The aggressiveness of cancer care in the last three months of life: a retrospective single centre analysis. *Psycho-Oncology*. sept 2007;16(9):863-8.
7. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. Trends in the Aggressiveness of Cancer Care Near the End of Life. *Journal of Clinical Oncology*. 15 janv 2004;22(2):315-21.
8. Reljic T, Kumar A, Kloksieben FA, Djulbegovic B. Treatment targeted at underlying disease versus palliative care in terminally ill patients: a systematic review. *BMJ Open*. 06 2017;7(1):e014661.

9. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol.* 1 sept 2015;1(6):778-84.
10. Kirkbride P, Tannock IF. Trials in palliative treatment--have the goal posts been moved? *Lancet Oncol.* mars 2008;9(3):186-7.
11. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Souza JM, Weeks JC, Block SD, et al. Evaluating claims-based indicators of the intensity of end-of-life cancer care. *Int J Qual Health Care.* déc 2005;17(6):505-9.
12. Lapatto-Reiniluoto O, Patinen L, Niemi M, Backman JT, Neuvonen PJ. Drug-Related Inadvertent Deaths in a University Hospital--A Declining Trend. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* déc 2015;117(6):421-6.
13. Drug-Related Deaths in a Department of Internal Medicine | Clinical Pharmacy and Pharmacology | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur:  
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/649279>
14. Grévy A. Décès imputables aux médicaments : Analyse rétrospective au CHU Grenoble Alpes en 2014. Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière pratique et recherche.
15. Keam B, Oh D-Y, Lee S-H, Kim D-W, Kim MR, Im S-A, et al. Aggressiveness of Cancer-Care near the End-of-Life in Korea. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 22 avr 2008;38(5):381-6.
16. Barbera L, Seow H, Sutradhar R, Chu A, Burge F, Fassbender K, et al. Quality of

- end-of-life cancer care in Canada: a retrospective four-province study using administrative health care data. *Curr Oncol.* oct 2015;22(5):341-55.
17. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JCO.* 28 oct 2016;35(1):96-112.
  18. Dittrich C, Kosty M, Jezdic S, Pyle D, Berardi R, Bergh J, et al. ESMO / ASCO Recommendations for a Global Curriculum in Medical Oncology Edition 2016. *ESMO Open.* sept 2016;1(5):e000097.
  19. Inomata M, Hayashi R, Tokui K, Taka C, Okazawa S, Kambara K, et al. Usefulness of the Palliative Prognostic Index in patients with lung cancer. *Med Oncol.* sept 2014;31(9):154.
  20. Bourgeois H, Grudé F, Solal-Céligny P, Dupuis O, Voog E, Ganem G, et al. Clinical validation of a prognostic tool in a population of outpatients treated for incurable cancer undergoing anticancer therapy: PRONOPALL study. *Annals of Oncology.* juill 2017;28(7):1612-7.
  21. Salloum RG, Smith TJ, Jensen GA, Lafata JE. Survival among non-small cell lung cancer patients with poor performance status after first line chemotherapy. *Lung Cancer.* sept 2012;77(3):545-9.
  22. Anshushaug M, Gynnild MA, Kaasa S, Kvikstad A, Grønberg BH. Characterization of patients receiving palliative chemo- and radiotherapy during end of life at a regional cancer center in Norway. *Acta Oncologica.* 16 mars 2015;54(3):395-402.



23. Parikh RB, Kirch RA, Smith TJ, Temel JS. Early Specialty Palliative Care — Translating Data in Oncology into Practice. *New England Journal of Medicine*. 12 déc 2013;369(24):2347-51.
24. Wiersma M, Ghinea N, Kerridge I, Lipworth W. ‘Treat them into the grave’: cancer physicians’ attitudes towards the use of high-cost cancer medicines at the end of life. *Sociology of Health & Illness* [Internet]. 20 nov 2018 [cité 1 janv 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/1467-9566.12830>
25. HAS. Note de cadrage - Parcours de soins d’une personne ayant une maladie chronique en phase palliative [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/note\\_de\\_cadrage\\_soins\\_palliatifs\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/note_de_cadrage_soins_palliatifs_web.pdf)
26. Bouleuc C. Bénéfice Clinique des Soins Palliatifs en cancérologie. :32.
27. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 19 août 2010;363(8):733-42.
28. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leighl N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*. mai 2014;383(9930):1721-30.
29. De Palma R, Fortuna D, Hegarty SE, Louis DZ, Melotti RM, Moro ML. Effectiveness of palliative care services: A population-based study of end-of-life care for cancer patients. *Palliative Medicine*. sept 2018;32(8):1344-52.
30. Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, Muzikansky A, Lennes IT, Heist RS, et al. Effect

- of Early Palliative Care on Chemotherapy Use and End-of-Life Care in Patients With Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. févr 2012;30(4):394-400.
31. Gade G, Venohr I, Conner D, McGrady K, Beane J, Richardson RH, et al. Impact of an Inpatient Palliative Care Team: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Palliative Medicine*. mars 2008;11(2):180-90.
  32. Wright AA, Keating NL, Ayanian JZ, Chrischilles EA, Kahn KL, Ritchie CS, et al. Family Perspectives on Aggressive Cancer Care Near the End of Life. *JAMA*. 19 janv 2016;315(3):284-92.
  33. Jecker NS. Medical Futility: Who Decides? *Archives of Internal Medicine*. 1 juin 1992;152(6):1140.
  34. Riechelmann RP, Krzyzanowska MK, Zimmermann C. Futile medication use in terminally ill cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. juin 2009;17(6):745-8.
  35. Fede A, Miranda M, Antonangelo D, Trevizan L, Schaffhausser H, Hamermesz B, et al. Use of unnecessary medications by patients with advanced cancer: cross-sectional survey. *Supportive Care in Cancer*. sept 2011;19(9):1313-8.
  36. Lindsay J, Dooley M, Martin J, Fay M, Kearney A, Khatun M, et al. The development and evaluation of an oncological palliative care deprescribing guideline: the ‘OncPal deprescribing guideline’. *Supportive Care in Cancer*. janv 2015;23(1):71-8.
  37. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O’Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person’s Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to

- Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* févr 2008;46(2):72-83.
38. Oliveira L, Ferreira MO, Rola A, Magalhães M, Ferraz Gonçalves J. Deprescription in Advanced Cancer Patients Referred to Palliative Care. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy.* 2 juill 2016;30(3):201-5.
39. Carter HE, Winch S, Barnett AG, Parker M, Gallois C, Willmott L, et al. Incidence, duration and cost of futile treatment in end-of-life hospital admissions to three Australian public-sector tertiary hospitals: a retrospective multicentre cohort study. *BMJ Open.* oct 2017;7(10):e017661.
40. Khatcheressian J, Cassel JB, Lyckholm L, Coyne P, Hagenmueller A, Smith TJ. Improving palliative and supportive care in cancer patients. *Oncology (Williston Park, NY).* sept 2005;19(10):1365-76; discussion 1377-1378, 1381-2, 1384 passim.
41. Burki TK. Counting the cost of end-of-life cancer care. *The Lancet Oncology.* mars 2016;17(3):e91-.
42. Pataky RE, Cheung WY, De Oliveira C, Bremner KE, Chan KKW, Hoch JS, et al. Population-based trends in systemic therapy use and cost for cancer patients in the last year of life. *Current Oncology.* 29 févr 2016;23(0):32.
43. Round J, Jones L, Morris S. Estimating the cost of caring for people with cancer at the end of life: A modelling study. *Palliative Medicine.* déc 2015;29(10):899-907.
44. Garrido MM, Prigerson HG, Bao Y, Maciejewski PK. Chemotherapy Use in the Months Before Death and Estimated Costs of Care in the Last Week of Life.

- Journal of Pain and Symptom Management. 1 mai 2016;51(5):875-881.e2.
45. Garrido MM, Balboni TA, Maciejewski PK, Bao Y, Prigerson HG. Quality of Life and Cost of Care at the End of Life: The Role of Advance Directives. *Journal of Pain and Symptom Management*. mai 2015;49(5):828-35.
  46. Pont L, Jansen K, Schaufel MA, Haugen DF, Ruths S. Drug utilization and medication costs at the end of life. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 3 mars 2016;16(2):237-43.
  47. Pham B, Krahn M. End-of-Life Care Interventions: An Economic Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2014;14(18):1-70.
  48. Treatment and care towards the end of life: good practice in decision making. :88.
  49. Nappa U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. *Annals of Oncology*. 1 nov 2011;22(11):2375-80.
  50. Mack JW, Weeks JC, Wright AA, Block SD, Prigerson HG. End-of-Life Discussions, Goal Attainment, and Distress at the End of Life: Predictors and Outcomes of Receipt of Care Consistent With Preferences. *Journal of Clinical Oncology*. mars 2010;28(7):1203-8.
  51. Louis DZ, Hegarty SE, Leoni M, De Palma R, Varga S, Melotti R. Variation in Hospital Utilization at the end of Life for Patients with Cancer in the Emilia-Romagna Region of Italy. *Tumori Journal*. nov 2016;102(6):614-20.
  52. Todd A, Williamson S, Husband A, Baqir W, Mahony M. Patients with advanced lung cancer: is there scope to discontinue inappropriate medication? *International Journal of Clinical Pharmacy*. avr 2013;35(2):181-4.

53. Wen F-H, Chou W-C, Chen J-S, Chang W-C, Hsieh C-H, Tang ST. Evolution and Predictors of Patient–Caregiver Concordance on States of Life-Sustaining Treatment Preferences over Terminally Ill Cancer Patients’ Last Six Months of Life. *Journal of Palliative Medicine*. janv 2019;22(1):25-33.
54. Gyawali B, Niraula S. Cancer treatment in the last 6 months of life: when inaction can outperform action [Internet]. 2018 [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: [/journal/12/full/826-cancer-treatment-in-the-last-6-months-of-life-when-inaction-can-outperform-action.php](#)
55. Earle CC, Ayanian JZ. Looking Back From Death: The Value of Retrospective Studies of End-of-Life Care. *Journal of Clinical Oncology*. 20 févr 2006;24(6):838-40.
56. Cohen J, Pivodic L, Miccinesi G, Onwuteaka-Philipsen BD, Naylor WA, Wilson DM, et al. International study of the place of death of people with cancer: a population-level comparison of 14 countries across 4 continents using death certificate data. *Br J Cancer*. 3 nov 2015;113(9):1397-404.
57. Bonastre J. L'accès aux soins en cancérologie :évolution de l'offre et recours aux soins entre 2005 et 2012. 2005;8.
58. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
59. Mazeau-Woynar DV, Cerf N, Observation-Veille-Documentation D. Mesure 25 : Développer une prise en charge sociale personnalisée et accompagner l'après

cancer. :58.

60. Barbaret C. Détresse financière en phase palliative chez les patients atteints de cancer : vers une approche structurée des coûts de la fin de vie [Internet] [These de doctorat]. Université Grenoble Alpes (ComUE); 2019 [cité 19 août 2020].  
Disponible sur: <https://www.theses.fr/2019GREAS022>
61. Kaasa S, Loge JH, Aapro M, Albreht T, Anderson R, Bruera E, et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *The Lancet Oncology*. 1 nov 2018;19(11):e588-653.
62. Hui D, Bruera E. Integrating palliative care into the trajectory of cancer care. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2016;(3):159.
63. Objectif 7 : Assurer des prises en charge globales et personnalisées - Les 17 objectifs du Plan [Internet]. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Plan-cancer-2014-2019-de-quoi-s-agit-il/Les-17-objectifs-du-Plan/Objectif-7-Assurer-des-prises-en-charge-globales-et-personnalisees>
64. Mathew A, Achkar T, Abberbock S, Sandhu GS, Jacob ME, Villgran VD, et al. Prevalence and determinants of end-of-life chemotherapy use in patients with metastatic breast cancer. *Breast J*. nov 2017;23(6):718-22.
65. Andreis F, Rizzi A, Rota L, Meriggi F, Mazzocchi M, Zaniboni A. Chemotherapy use at the end of life. A retrospective single centre experience analysis. *Tumori*. févr 2011;97(1):30-4.
66. Edman Kessler L, Sigfridsson J, Hatzidaki D, Bergh J, Foukakis T, Georgoulas V,

- et al. Chemotherapy use near the end-of-life in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181(3):645-51.
67. On behalf of the EOL-CC study authors, Reeve R, Srasuebkul P, Langton JM, Haas M, Viney R, et al. Health care use and costs at the end of life: a comparison of elderly Australian decedents with and without a cancer history. *BMC Palliative Care*. déc 2018 [cité 1 janv 2019];17(1). Disponible sur: <http://bmc-palliat-care.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12904-017-0213-0>
68. Kao C-Y, Hung Y-S, Wang H-M, Chen J-S, Chin T-L, Lu C-Y, et al. Combination of initial palliative prognostic index and score change provides a better prognostic value for terminally ill cancer patients: a six-year observational cohort study. *J Pain Symptom Manage.* nov 2014;48(5):804-14.
69. Palomar-Muñoz C, Martín-Zamorano M, Mogollo A, Pascual-Pérez S, Rodríguez-Morales I, Girón-González J-A. Assessment of the Palliative Prognostic Index in hospitalized oncologic patients treated by a palliative care team: impact of acute concomitant diseases. *Oncotarget.* 10 avr 2018;9(27):18908-15.
70. Hung C-Y, Wang H-M, Kao C-Y, Lin Y-C, Chen J-S, Hung Y-S, et al. Magnitude of score change for the palliative prognostic index for survival prediction in patients with poor prognostic terminal cancer. *Support Care Cancer.* oct 2014;22(10):2725-31.
71. Présentation TNB [Internet]. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index\\_presentation.php?p\\_site=AME](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AME)  
LI
72. OMEDIT Pays de la Loire [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur:

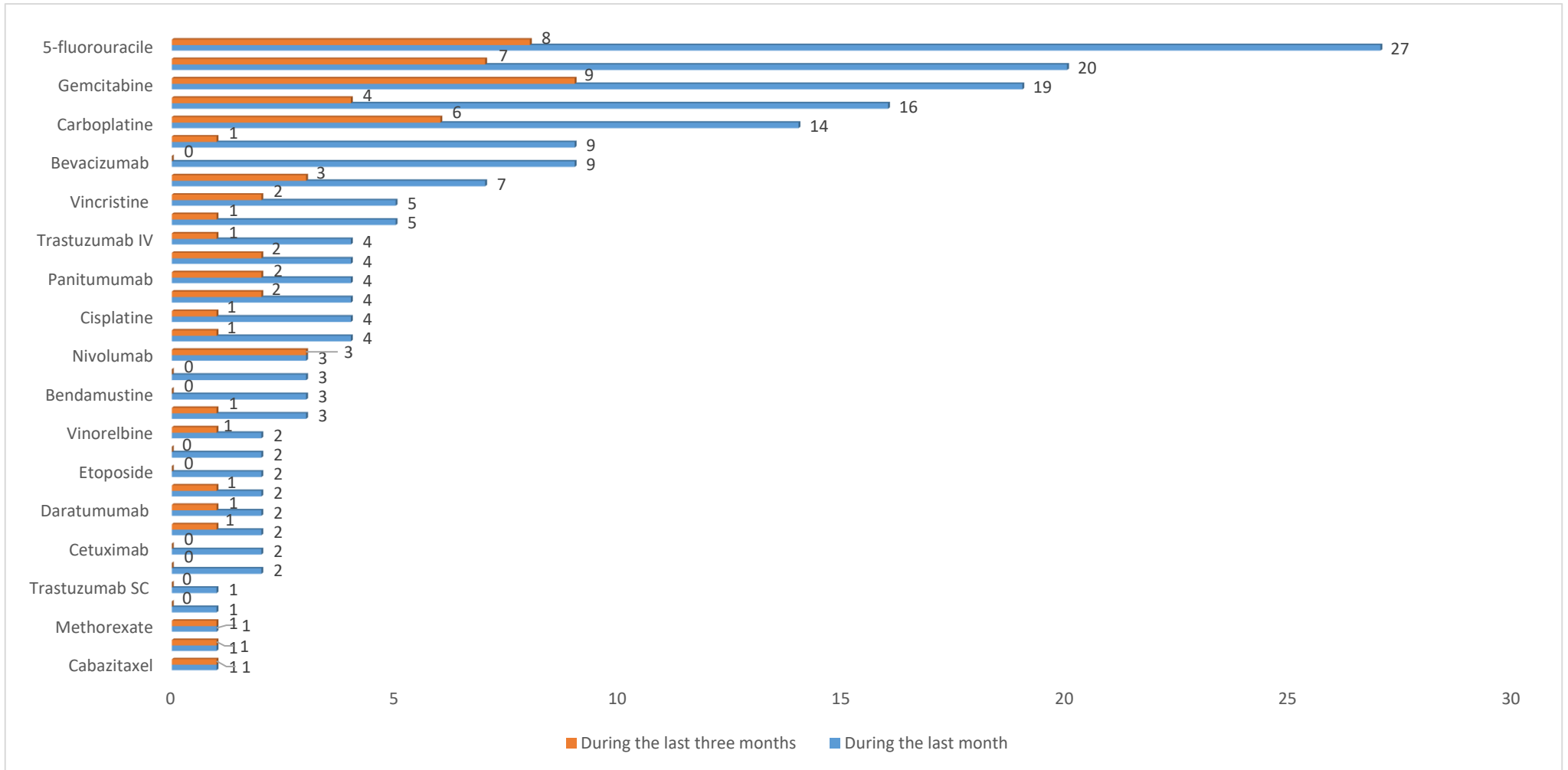
<http://www.omedit-paysdelaloire.fr/fr/observatoire-cancer/evaluationenquete#PALLIACHIM>

73. Chemotherapy Near the End of Life: First—and Third and Fourth (Line)—Do No Harm | Targeted and Immune Cancer Therapy | JAMA Oncology | JAMA Network [Internet]. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2398175>
74. Prise en charge symptomatique de la carcinose péritonéale [Internet]. FMC-HGE. 2003 [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2003-paris/prise-en-charge-symptomatique-de-la-carcinose-peritoneale/>
75. Béziaud N, Pavese P, Barnoud D, Laval G. [Bacterial infections in palliative care: antibiotics and therapeutic limitations]. *Presse Med.* juin 2009;38(6):935-44.
76. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, et al. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Annals of Oncology.* 1 avr 2002;13(4):614-21.



## 7. APPENDIX

Appendix 1: Use of chemotherapies by molecules



Appendix 2: Overall cost of DRG and expensive chemotherapies by cancer site

Cancer site	Last three months				Last month			
	DRG chemotherapy		Expensive chemotherapy		DRG chemotherapy		Expensive chemotherapy	
	€2018	Number of patients	€2018 (%)	Number of patients	€2018	Number of patients	€2018 (%)	Number of patients
Cholecyst	133	3	0	0	15	1	0	0
Digestive and gastro-intestinal organs	1,060	25	42,717	10	753	11	6,129	4
Pancreas	2,046	15	7,884	1	1,618	5	0	0
Respiratory system	267	6	31,368	4	111	4	12,744	2
Breast	265	10	6,457	4	111	5	817	1
Urinary tract	120	7	10,444	2	7	2	5,078	1
Male genital organs	46	5	8,372	1	12	3	4,781	1
Female genital organs	448	4	0	0	50	3	0	0
Haematological	527	11	32,352	5	320	8	9,596	5
Head and neck	12	1	0	0	12	1	0	0
Bone and connective tissues	0	0	13,521	1	0	0	3,400	1

Appendix 3: Average cost per patient by location and by injectable chemotherapies during the three months and last month of life

Cancer site	Last three months				Last month			
	DRG chemotherapy		Expensive chemotherapy		DRG chemotherapy		Expensive chemotherapy	
	m ± sd	min - max	m ± sd	min - max	m ± sd	min - max	m ± sd	min - max
<b>Cholecyst</b>	44 ± 48	15 - 100	0	NA	14,72	NA	0	NA
<b>Digestive and gastro-intestinal organs</b>	44 ± 37	5 – 168	4,272 ± 1966	796 – 7,951	56 ± 59	5 – 138	1,532 ± 461	982 -2,014
<b>Pancreas</b>	155 ± 309	20 – 1,177	7,884 (NA)	NA	402 ± 784	9 – 1,177	0	NA
<b>Respiratory system</b>	52 ± 53	5 - 132	7,842 ± 5907	2,459 – 14,757	32 ± 16	14 – 44	6,372 ± 1,423	5,366 – 7,378
<b>Breast</b>	30 ± 22	5 – 63	1,614 ± 694	981 – 2,602	26 ± 24	5 - 58	817 (NA)	NA
<b>Urinary tract</b>	30 ± 23	11 – 63	5,222 ± 203	5,078 – 5,366	7 (NA)	NA	5,078 (NA)	NA
<b>Male genital organs</b>	42 (NA)	NA	8372	NA	8 (NA)	NA	4,781 (NA)	NA
<b>Female genital organs</b>	13 ± 134	43 – 281	0	NA	15 ± 2	14 – 17	0	NA
<b>Haematological</b>	40 ± 33	10 - 98	37,278 ± 6,899	834 – 16,228	17 ± 14	9 - 34	1,449 ± 1,013	834 – 2,964
<b>Head and neck</b>	12 (NA)	NA	0	NA	12 (NA)	NA	0	NA
<b>Bone and connective tissues</b>	0		13,521 (NA)	NA		0	3,400 (NA)	



# Serment de Galien



« 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(e) 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

**DRUG THERAPIES AT THE END OF LIFE IN ONCOLOGY: RETROSPECTIVE  
STUDY AT THE GHM IN GRENOBLE IN 2018**

**ABSTRACT:** Oncology implies the notion of end of life, accompanying the patient towards end of life care and confronting the use of medications realistically, in a health system with budgetary constraints and difficult decisions. The inventory of drug therapies available in oncology and used towards the end of life and the estimation of their cost is an important step contributing to the optimization of the management of patients at the end of life. A descriptive retrospective survey was carried out in 2018 at the Grenoble Mutualist Hospital Group, gathering the use of drug therapies and their costs during the last three months of life prior to death, with a focus on the last month of life. The secondary objectives were to expose potentially inappropriate drug use, to assess whether recommendations had been followed and to evaluate the use of a palliative approach. Of the 228 records analyzed, 44% of patients received injectable chemotherapy in the last three months, 23% in the last month. The overall cost of the cytotoxics administered during the study period was €170,347, 97% of which concerned expensive injectable molecules. The use of cytotoxics in relation to their performance score deviated from the recommendations of the learned societies. In oncology, evidence-based medicine is confronted with the human component when making end-of-life decisions, and concerns both the patient and the healthcare professional(s). The participation of a pharmacist in multi-professional decisions would make it easier to guarantee the proper use of drug therapies.

**KEYWORDS:** Oncology, End of Life, Chemotherapy, Palliative Care, Drug Therapy, Cost, Prognostic Score.

**LES THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES EN FIN DE VIE EN  
ONCOLOGIE : ETUDE RETROSPECTIVE AU GHM DE GRENOBLE EN 2018**

**RÉSUMÉ :**

L'oncologie implique la notion de fin de vie, l'accompagnement du patient vers le soin de support et confronte l'usage du médicament à la réalité humaine, dans un système de santé ayant des contraintes financières. L'état des lieux des thérapeutiques médicamenteuses utilisées en fin de vie en oncologie ainsi que l'estimation de leur coût représente une étape contribuant à l'optimisation de la prise en charge des patients en fin de vie. Une enquête rétrospective descriptive a été réalisée sur l'année 2018 au Groupe hospitalier Mutualiste de Grenoble, décrivant l'utilisation des thérapeutiques médicamenteuses et de leur coût au cours des trois derniers mois de vie précédant le décès avec un focus sur le dernier mois de vie. Les objectifs secondaires ont été d'évaluer les traitements potentiellement inappropriés, le suivi des recommandations et le recours à la démarche palliative. Parmi les 228 dossiers analysés, 44 % des patients ont reçu une chimiothérapie injectable dans les trois derniers mois, 23 % dans le dernier mois. Le coût global des cytotoxiques administrés pendant la durée de l'étude s'élève à 170,347€ dont 97 % lié aux molécules onéreuses injectables. L'utilisation des cytotoxiques rapportée au score de performance s'écarte des recommandations des sociétés savantes. En oncologie, l'evidence-based medicine se confronte à la composante humaine lors des décisions entourant la fin de vie ; son accompagnement concerne autant le patient que le professionnel de santé. La participation d'un pharmacien aux décisions pluri-professionnelles permettrait de garantir le bon usage des thérapeutiques médicamenteuses.

**MOTS CLÉS :** Oncologie, Fin de vie, Chimiothérapie, Soins palliatifs, thérapeutiques médicamenteuses, Coût, Score pronostic.

**FILIÈRE :** Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie Hospitalière, Pratique et Recherche