

Bilan de 4 ans du Contrat de bon usage : conformité aux référentiels – cas des anti-TNF α

Christine Plard, Géraldine Serry, Pierre Faure et Isabelle Madelaine-Chambrin

Service Pharmacie, Hôpital Saint-Louis, APHP, Paris, France.

Mots clés :
adalimumab ;
étanercept ;
infiximab ;
directives ;
pharmacoéconomie

Résumé – Objectif : Évaluer l'évolution des prescriptions d'anti-TNF α (Tumor Necrosis Factor α) dans le cadre du respect du CBUS (contrat de bon usage) entre 2004 et 2007.

Méthodes : Toutes les prescriptions d'infiximab, d'étanercept et d'adalimumab des premiers semestres de 2004 à 2007 ont été étudiées. Les indications ont été analysées selon les groupes d'indications des référentiels en vigueur.

Résultats : Mille cent quatre-vingt-dix-neuf ordonnances ont été analysées. Les indications reconnues ont progressé au cours du temps. Pour l'infiximab, elles sont passées de 68,4 % en 2004 à 98,5 % en 2007. Les prescriptions d'étanercept n'ont concerné que des indications reconnues et celles de l'adalimumab ont varié de 100 % à 75 %. Certaines indications ont perduré hors référentiel validé (sarcoïdose, maladie du greffon contre l'hôte et histiocytose).

Conclusion : Les prescriptions d'anti-TNF α ont évolué favorablement au cours du temps, respectant de mieux en mieux le CBUS. Ceci est dû à une meilleure connaissance de ces médicaments, à une évolution pertinente des recommandations et des indications et à l'implication des professionnels de santé dans la mise en place du CBUS.

Keywords:
adalimumab;
etanercept;
infiximab;
guidelines;
pharmacoeconomics

Abstract – Assessment of “Contrat de bon usage” on 4 Years Period: Conformity to Guidelines – Experience of Anti-TNF α . Objective: To evaluate the evolution of anti-TNF α prescriptions in relation with the “contrat de bon usage” between 2004 and 2007.

Method: All the infiximab, etanercept and adalimumab prescriptions were studied over the first six month period of each year between 2004 and 2007. The indications were compared with the guidelines for therapeutic use.

Results: One thousand one hundred and ninety nine prescriptions were analysed. The number of validated prescriptions increased each year. The percentage of “good use” infiximab prescriptions increased from 68.4% to 98.5% from 2004 to 2007. All etanercept prescriptions corresponded to the validated indication group whereas the adalimumab prescriptions fluctuated from 100% to 75%. Few indications were prescribed apart from the guidelines (sarcoidosis, acute graft *versus* host disease and histiocytosis).

Conclusion: The use of anti-TNF α drugs has progressed over the last 4 years, in accordance with the “contrat de bon usage”. This is due to a better knowledge of these drugs, a good evolution of guidelines and the active participation of the medical team in the “contrat de bon usage” plan.

1. Introduction

Le Tumor Necrosis Factor α (TNF α) est une des cytokines pro-inflammatoires qui joue un rôle important dans la composante inflammatoire et immune de nombreuses maladies.^[1] Sa découverte a conduit à une approche plus ciblée de la prise en charge de ces maladies dont l'objectif fût de neutraliser l'action de cette cytokine.

Les médicaments issus de cette thérapie ciblée sont des substances innovantes de biotechnologie : des anticorps monoclonaux anti-TNF α . L'arrivée de ces biomédicaments a ainsi révolutionné la prise en charge thérapeutique des malades.^[2] Trois spécialités sont actuellement disponibles en France. L'infiximab

(Remicade[®]), anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le TNF α , fut le premier commercialisé en 1999 dans le traitement de la maladie de Crohn. En 2000, l'étanercept (Enbrel[®]), récepteur soluble du TNF α associé à une immunoglobuline humaine IgG1, a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). L'adalimumab (Humira[®]), anticorps monoclonal humain recombinant, fut le dernier anti-TNF α commercialisé avec une AMM dans la PR en 2003. L'implication du TNF α dans les phénomènes inflammatoires de nombreuses maladies rhumatismales ou gastro-entérologiques à composantes immunologiques a permis à ces trois spécialités d'être autorisées régulièrement dans de nouvelles pathologies (tableau I).

Tableau I. Indications AMM de l'infliximab, de l'étanercept et de l'adalimumab.

Date de l'entrée de l'indication dans le cadre de l'AMM	Infliximab (Remicade®)
08/1999	Maladie de Crohn, forme luminale active et sévère chez l'adulte et l'enfant n'ayant pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré
	Maladie de Crohn, forme fistulisée active après drainage des abcès chez l'adulte et l'enfant n'ayant pas répondu malgré un traitement conventionnel (antibiothérapie, drainage et thérapie immunosuppressive)
06/2000	Polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte en cas d'échec à une autre thérapeutique (méthotrexate en particulier) en association au méthotrexate
05/2003	Spondylarthrite ankylosante chez l'adulte et l'enfant qui ont des signes axiaux sévères, des marqueurs sérologiques de l'inflammation élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel
	Maladie de Crohn, formes luminale et fistulisée, un retraitement peut être indiqué en cas de rechute chez les patients ayant répondu à un traitement antérieur
10/2003	Maintien de la rémission dans les formes luminales ou fistulisées de la maladie de Crohn chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par immunosuppresseur
06/2004	Polyarthrite rhumatoïde active et sévère et évolutive, en association avec le méthotrexate non traitée auparavant par le méthotrexate et les autres DMARDS
09/2004	Rhumatisme psoriasique
07/2005	Psoriasis en plaque modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate et la puvathérapie
02/2006	Rectocolite hémorragique
	Etanercept (Enbrel®)
02/2000	Polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le méthotrexate
	Polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte en cas de réponse inappropriée aux traitements de fond, y compris au méthotrexate
	Arthrite juvénile idiopathique active de l'enfant de plus de 4 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate
07/2003	Rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement antérieur
01/2004	Spondylarthrite ankylosante chez les patients qui ont des signes axiaux sévères, des marqueurs sérologiques de l'inflammation élevés et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel
09/2004	Psoriasis en plaques modéré à sévère
	Adalimumab (Humira®)
09/2003	Polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inappropriée aux traitements de fond, y compris au méthotrexate en association au méthotrexate
08/2005	Polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate en association avec le méthotrexate
	Rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate
06/2006	Spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel
06/2007	Maladie de Crohn, active et sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré
02/2008	Psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés

AMM : autorisation de mise sur le marché, DMARDS = Disease modifying antirheumatic drugs.

Cependant, les techniques innovantes de fabrication de ces protéines recombinantes sont à l'origine du coût unitaire important de ces spécialités. Très rapidement après sa commercialisation, l'infliximab a donc fait l'objet d'une enveloppe fléchée en plus de la dotation globale des établissements de santé pour permettre à la majorité des patients d'accéder à ce traitement.^[3] L'étanercept et l'adalimumab ont été rétrocedés dès leur commercialisation, puis ont été disponibles en ville (en 2003 et 2005 respectivement) dans le cadre de la réglementation des médicaments d'exception afin de faciliter le contrôle de leurs indications et leur prise en charge.

La mise en place de la tarification à l'activité (T2A) risquait d'entraver ce principe d'égalité de l'accès aux soins et aux traitements indépendamment de leurs coûts. Une liste de spécialités coûteuses a donc été établie par arrêté ministériel pour que ces produits soient tarifés aux organismes d'assurance maladie en sus des groupes homogènes de séjour (GHS). Dans la liste du 4 avril 2005 constituée de 96 spécialités,^[4] les trois anti-TNF α étaient présents. Ce financement spécifique « hors T2A » représentant un enjeu financier important, le décret du 24 août 2005^[5] a imposé aux établissements de santé la signature d'un Contrat de bon usage (CBUS) garantissant un accès aux molécules innovantes et onéreuses à tous les patients, même en dehors des indications définies par l'AMM, si l'usage de ces produits était reconnu et justifié. L'application de ce CBUS avait notamment pour objectif l'amélioration et la sécurisation du circuit des médicaments et le développement du suivi et du respect des référentiels des médicaments facturables en sus des GHS. En respectant cet engagement et en utilisant ces médicaments dans le respect des indications validées, le remboursement de ces spécialités doit être intégralement assuré.

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), dont fait partie l'hôpital Saint-Louis, avait dès 2001, instauré un suivi spécifique des médicaments innovants et particulièrement coûteux avec le programme « Med Innov », qui fut effectif dès 2002. Dans ce dernier, des listes d'indications consensuelles ou des référentiels étaient proposés et un suivi des dépenses était effectué. L'infliximab faisait partie des molécules suivies dès la première année et jusqu'à fin 2004, date à laquelle la mise en œuvre du décret relatif au CBUS fut débutée. L'étanercept et l'adalimumab ont eux aussi été inclus dans ce suivi.

À l'hôpital Saint-Louis, l'instauration d'ordonnances nominatives pré-imprimées de suivi des indications, ordonnances dites « hors GHS-T2A », a donc eu lieu dès janvier 2005. L'établissement de ces ordonnances s'est fait au regard des référentiels mis en place par le comité d'experts de l'AP-HP, le Comité de la « Juste Prescription », en relais du programme « Med Innov ». Les recommandations de bon usage validées par ce Comité sont définies en trois catégories d'indications : celles de groupe 1 (indications reconnues), celles de groupe 2 (indications pertinentes)

et celles de groupe 3 (indications non reconnues). Cette hiérarchisation s'effectue après analyse et synthèse de la littérature et en fonction du niveau de preuve des études. C'est pourquoi, dans le groupe 1 figurent les indications de l'AMM et celles documentées mais n'ayant pas encore d'AMM. Dans le groupe 2 se placent les indications sans AMM avec un niveau de preuve scientifique moindre.^[6]

Les anti-TNF α ont bénéficié de cette expertise jusqu'en mars 2007, date à laquelle le premier référentiel officiel de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour ces trois spécialités fut publié. En effet, l'implication des professionnels de santé dans la mise en place du CBUS doit être appuyée par la publication de référentiels nationaux de bon usage des médicaments hors GHS, édités par l'Afssaps, l'Institut national du cancer (INCa) ou la Haute autorité de santé (HAS). Ceux-ci spécifient notamment les Protocoles Thérapeutiques Temporaires (PTT) définissant le cadre d'utilisation de ces produits en dehors de l'AMM, dans les indications où les données sont favorables et suffisantes pour assurer une prise en charge financière des malades. Le référentiel national des anti-TNF α s'est donc substitué à celui, local, de l'AP-HP pour les indications des spécialités médicales étudiées, soient celles en médecine interne, ophtalmologie et gastro-entérologie. Les ordonnances du Comité de la « Juste Prescription » ont été mises à jour en gardant uniquement les indications AMM dans le groupe 1 et les PTT validés dans le groupe 2. Pourtant, le Comité a maintenu la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) en groupe 2 pour l'étanercept et en groupe 3 pour l'infliximab, puisque le référentiel d'immuno-transplantation qui devait statuer sur cette indication n'a pas encore été publié.

L'encadrement de la prescription des anti-TNF α par des recommandations de bon usage s'est donc maintenu au cours du temps et reste une priorité des autorités de santé du fait de leurs coûts et de leurs dérives potentielles dans des indications à forte prédominance inflammatoire et immunologique. Par ailleurs, un dispositif de suivi et d'auto-évaluation interne doit être instauré dans les établissements de santé pour s'assurer de l'application des engagements souscrits dans le CBUS.^[5] Le service de pharmacie a donc été très vite impliqué dans le suivi de ces spécialités. En effet, sont notamment présentes à l'hôpital Saint-Louis deux spécialités, la gastro-entérologie et la dermatologie, particulièrement concernées par leur utilisation. Les consommations ont d'ailleurs fortement progressé au cours des années passant pour l'infliximab de 1501 flacons (1 027 287 €) en 2004 à 2928 flacons (1 677 103 €) en 2007. C'est dans ce contexte, qu'il était intéressant de faire un bilan sur plusieurs années de l'évolution des indications et du respect du CBUS de ces spécialités.

Tableau II. Nombre de prescriptions de Remicade[®], d'Enbrel[®] et d'Humira[®] et de patients au cours des 1^{er} semestres de 2004 à 2007.

	1 ^{er} semestre 2004	1 ^{er} semestre 2005	1 ^{er} semestre 2006	1 ^{er} semestre 2007
Remicade[®]	187 (72 patients)	270 (96 patients)	350 (118 patients)	325 (130 patients)
Enbrel[®]	0	0	5 (5 patients)	23 (13 patients)
Humira[®]	0	11 (3 patients)	4 (3 patients)	24 (11 patients)
TOTAL	187 (72 patients)	281 (99 patients)	359 (126 patients)	372 (154 patients)

2. Matériel et méthodes

Une étude rétrospective a été menée sur l'ensemble des prescriptions d'anti-TNF α délivrées par la pharmacie aux patients hospitalisés. La période choisie, entre 2004 et 2007, a permis de couvrir pour les trois spécialités commercialisées l'ensemble des évolutions des indications AMM et des recommandations émises par les différentes instances. Seul le premier semestre de chaque année a fait l'objet d'une analyse précise pour restreindre la quantité de données à analyser et être suffisamment représentatif de l'évolution de ces spécialités.

Les différentes lignes de prescription en 2004 et 2005 ont été extraites de l'application Access[®] du logiciel de saisie « Med Innov ». Pour les années suivantes, les informations sont issues de l'extraction de la base de données Phedra[®] web (logiciel de saisie et de suivi des indications des molécules hors GHS pour l'AP-HP) par l'intermédiaire de l'application Business Object[®]. L'ensemble des données a été transféré dans un fichier Excel[®].

L'analyse des prescriptions des trois spécialités a porté sur la répartition des indications dans les différents groupes : « AMM » et « hors AMM » pour l'année 2004 (période pré Comité de la « Juste Prescription ») puis groupes 1, 2, 3 pour les années suivantes où une ordonnance spécifique « hors GHS-T2A » existait (recommandations du Comité). Un relevé des indications libres, « hors groupe », a également été réalisé. Pour 2007, l'analyse par groupe s'est basée sur les recommandations du Comité de la « Juste Prescription » en vigueur jusqu'en mars 2007. En effet, l'intégration du nouveau référentiel national dans les prescriptions n'a été effective sur les ordonnances pré-imprimées de la pharmacie qu'à partir de septembre 2007. Une comparaison a été finalement effectuée entre les différentes périodes afin d'évaluer l'évolution des prescriptions par rapport à celle des indications.

3. Résultats

3.1. Nombre de prescriptions et d'indications sur 4 ans

Au total, 1199 prescriptions ont été analysées, toutes spécialités confondues, pour 451 patients (tableau II). Plus de 94 % de ces

prescriptions (N = 1132) correspondaient à une ordonnance d'infliximab. Entre 2004 et 2007, le nombre de prescriptions d'infliximab a augmenté de 73,8 %. La prescription de l'adalimumab a débuté en 2005 et celle de l'éta nercept en 2006. Pourtant le nombre d'ordonnances d'Enbrel[®] (éta nercept) a été multiplié par 4,5 en 1 an et celui d'Humira[®] (adalimumab) par 2,2 en 2 ans.

Globalement, seules 8 indications sont retrouvées dans l'ensemble des prescriptions d'anti-TNF α . Elles concernent en premier lieu la maladie de Crohn avec des indications dans les formes lumineales, fistulisées et en maintien de la rémission. En second lieu, les indications prescrites ont été le psoriasis sévère et le rhumatisme psoriasique. Pour finir, les médecins ont eu recours à ces spécialités dans la rectocolite hémorragique, la sarcoïdose et la GVH.

3.2. Évolution des indications du Remicade[®]

En 2004, dans les indications prescrites, seules celles de la maladie de Crohn faisaient partie des libellés de l'AMM. Toutes les autres étaient considérées comme indications libres. Fin 2004, l'infliximab obtient une extension d'AMM dans le rhumatisme psoriasique. En parallèle en 2005, le Comité de la « Juste Prescription » intègre notamment, dans le groupe 2 des indications pertinentes, le psoriasis et la sarcoïdose et classe en groupe 3 la rectocolite hémorragique et la GVH. À partir de 2006, les seuls changements effectués concernent le psoriasis et la rectocolite hémorragique qui passent en groupe 1 suite à une extension d'AMM.

L'évolution des indications au sein de chaque groupe montre une réduction importante des indications libres au cours des 4 ans, qui passent de 31,6 % des prescriptions en 2004 à 1,2 % en 2007 (figure 1). Ceci notamment grâce au passage du psoriasis du groupe libre en 2004 au groupe 2 en 2005 puis en groupe 1 (tableau III). En effet, en 2006, le groupe 1 a vu son nombre de prescriptions fortement augmenter par cette dernière modification puisqu'il passe de 54,8 % à 94 % (figure 1). Les indications réellement hors groupe étaient très variées : histiocytose (2004–2007), panniculite mésentérique (2004), sclérodermie cutanée invasive

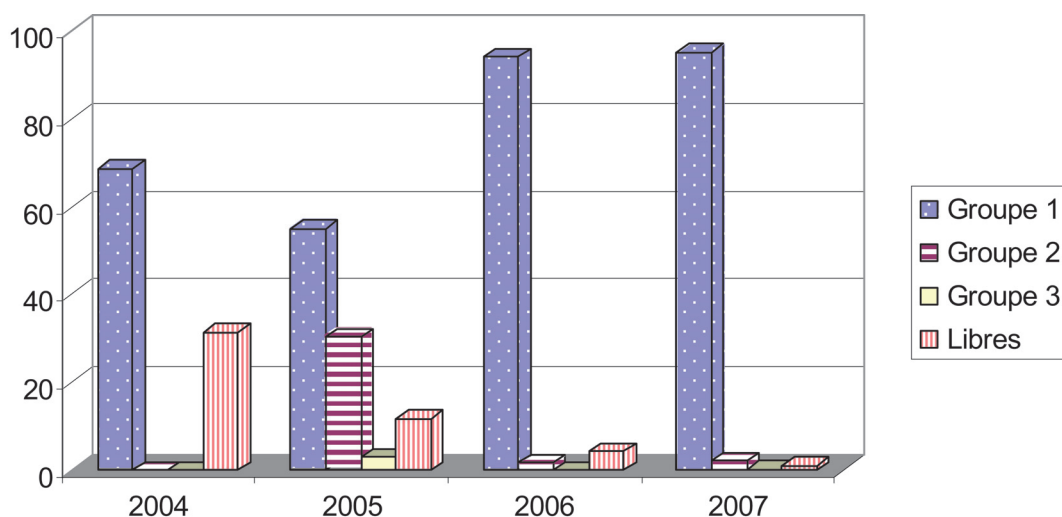


Fig. 1. Répartition en pourcentage des indications de l'infliximab par groupe de 2004 à 2007.

(2004–2005), maladie de Verneuil (2005), lichen érosif (2005), vascularite (2005), granulome (2006), pityriasis (2006), nécrose lipidoïde (2006), colite ulcérée (2006), atrophie iléale (2006), déficit immunitaire commun variable avec atteinte digestive (2007). Elles ont été exceptionnelles et n'ont concerné pour la plupart qu'un patient chaque année. Seule l'indication dans l'histiocytose s'est maintenue dans le temps pour un patient qui est traité avec succès depuis 2004. À partir de 2006, les seules indications qui peuvent être prescrites ponctuellement en groupes 2 et 3 sont respectivement la sarcoïdose et la GVH (tableau III). La sarcoïdose représente respectivement 1,7 % et 2,2 % des prescriptions en 2006 et 2007. Seules 0,3 % des ordonnances ont eu pour indication une GVH en 2007 et rien en 2006 (figure 1).

Sur 4 ans, les indications reconnues (AMM, groupes 1 et 2) ont progressé de façon continue : débutant à 68,4 % en 2004, puis 85,2 % en 2005, 95,7 % en 2006 et finissant à 98,5 % en 2007 (figure 2). En parallèle, les indications non reconnues (hors AMM, groupe 3 et libellé libre) ont donc chuté de 31,6 % en 2004 à 1,5 % en 2007.

3.3. Évolution des indications d'Enbrel®

L'Enbrel® a été prescrit dans 3 indications entre 2006 et 2007 : le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la GVH. En 2006, toutes les indications appartenaient au groupe 1 et correspondaient à des prescriptions dans du psoriasis, soit 5 ordonnances pour 5 patients. Cette même proportion de prescriptions et de patients s'est retrouvée en 2007 pour cette indication. Parmi ces dix patients ayant reçu de l'étanercept, un seul a bénéficié d'infliximab l'année précédente. Cependant, le groupe 1 n'a représenté que 26,1 % des prescriptions en 2007. Le reste des ordonnances, soit

73,9 % (N = 17), a concerné une seule indication du groupe 2 pour 7 patients différents : la GVH. Une seule ordonnance a été honorée pour un rhumatisme psoriasique (indication de groupe 1). Aucune indication de groupe 3 ou de libellé libre n'a fait l'objet de prescriptions sur cette période.

Les indications reconnues (AMM, groupes 1 et 2) ont donc finalement représenté la totalité des ordonnances en 2006 et 2007 (figure 2).

3.4. Évolution des indications d'Humira®

Les prescriptions d'Humira® n'ont débuté qu'en 2005. Trois patients ont bénéficié de ce produit en 2005 et 2006 pour des indications dans la maladie de Crohn en échec (groupe 2), la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique (groupe 1) (figure 3). Le nombre d'ordonnances en groupe 1 est passé sur ces 2 ans de 27,3 % à 75 %. Les autres prescriptions n'ont concerné que la maladie de Crohn en groupe 2. Sur les 6 patients ayant été traités dans cette indication de 2005 à 2007 (1 patient a été traité en 2005 et 2006), trois ont reçu du Remicade® l'année précédente. En 2007, le nombre d'ordonnances d'adalimumab a progressé et a concerné trois indications : le rhumatisme psoriasique (groupe 1), la maladie de Crohn en échec (groupe 2) et le psoriasis sévère (libellé libre). Le groupe 1 n'a donc représenté que 33,3 % des prescriptions contre 41,7 % pour le groupe 2 et 25 % en indication libre. Un des 2 patients ayant bénéficié de ce traitement pour son psoriasis avait reçu du Remicade® en 2006.

Pendant 2 ans (2005 et 2006), toutes les prescriptions ont donc concerné des indications reconnues (AMM, groupes 1 et 2) contre 75 % en 2007 (figure 2).

Tableau III. Nombre de prescriptions de Remicade® et de patients par indications entre 2004 et 2007 selon le groupe d'indications (du plus foncé pour le groupe 1 au plus clair pour les libellés hors groupe).

Indications	2004	2005	2006	2007
Crohn luminale	104 (63 patients)	77 (57 patients)	73 (36 patients)	122 (52 patients)
Crohn fistulée	24 (18 patients)	25 (17 patients)	55 (20 patients)	58 (22 patients)
Crohn en rémission	0	46 (24)	107 (42 patients)	52 (25 patients)
Rhumatisme psoriasique	2 (1 patient)	0	0	4 (2 patients)
Rectocolite hémorragique	0	4 (2 patients)	5 (2 patients)	19 (8 patients)
Psoriasis	40 (19 patients)	71 (25 patients)	89 (32 patients)	58 (26 patients)
Sarcoïdose	8 (3 patients)	11 (3 patients)	6 (2 patients)	7 (4 patients)
GVH	3 (2 patients)	4 (2 patients)	0	1 (1 patient)
Autre	6 (3 patients)	32 (13 patients)	15 (7 patients)	4 (3 patients)

GVH : maladie du greffon contre l'hôte.

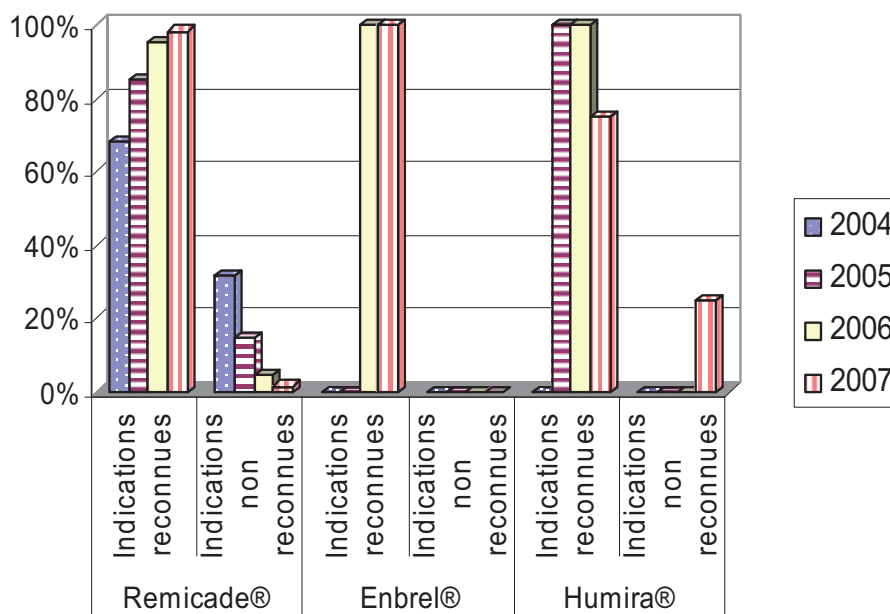


Fig. 2. Évolution en pourcentage du nombre de prescriptions des 3 anti-TNF α selon les groupes d'indications de 2004 à 2007.

4. Discussion - Conclusion

Ce travail s'inscrit dans le cadre général du suivi des thérapeutiques onéreuses et innovantes et dans l'évaluation interne des pratiques, imposés par le CBUS. L'étude des prescriptions d'anti-TNF α était intéressante par le coût engendré, la dérive po-

tentielle des indications et l'évolution de celles-ci sur une courte période. La présence dans l'hôpital de deux services potentiellement fortement consommateurs de ces spécialités explique l'implication précoce de la pharmacie dans ce suivi. D'ailleurs, sur les 8 indications majoritairement cochées sur les ordonnances pré-imprimées « hors GHS-T2A », 4 concernaient effectivement la

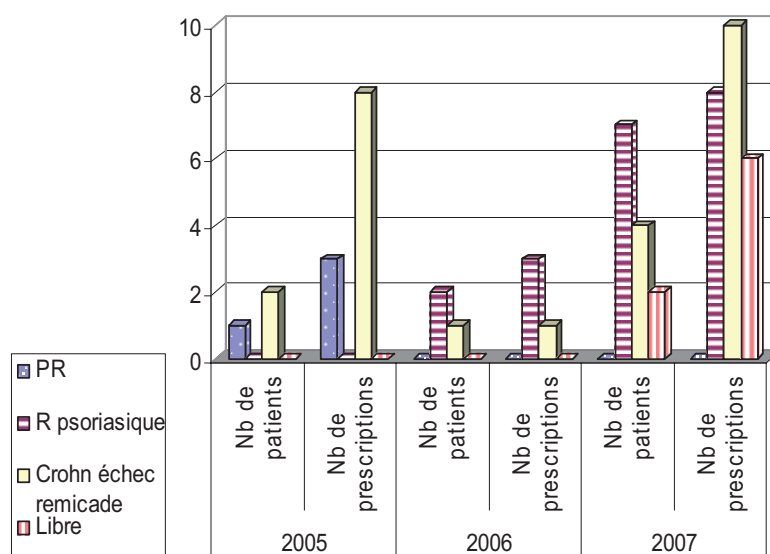


Fig. 3. Nombre de patients et de prescriptions d'Humira® entre 2005 et 2007 en fonction de l'indication.
PR : polyarthrite rhumatoïde, **R psoriasique** : rhumatisme psoriasique.

gastro-entérologie et 3 étaient liées à la dermatologie. Aucune prescription n'est retrouvée dans le cadre du traitement de la polyarthrite rhumatoïde car la rhumatologie n'est pas une spécialité présente à l'hôpital Saint-Louis. De plus, peu d'études ou d'audits ont été menés sur l'utilisation et le bon usage des anti-TNF α . Elles s'inscrivaient alors plutôt dans un dispositif de suivi à l'échelon régional de ces spécialités associé à un contexte économique de prise en charge.^[7,8]

Le nombre d'ordonnances d'infliximab a été beaucoup plus important que celui de l'étanercept et de l'adalimumab (94 %). Ceci est certainement lié à la facilité d'emploi de ces deux produits et à leur disponibilité en ville. Les données retrouvées ici sont donc spécifiques d'une prise en charge hospitalière de ces spécialités, notamment lors des inductions de traitement, et non d'une représentation exhaustive de l'utilisation des anti-TNF α dans toutes les indications existantes. En effet, pour tous les patients sous étanercept (hors GVH) et 69 % de ceux sous adalimumab une seule prescription a eu lieu par patient à l'instauration du traitement. Il n'en reste pas moins que les trois produits ont vu leur nombre de prescriptions fortement augmenter. Globalement pour ces trois spécialités, le nombre d'ordonnances et de patients traités a doublé entre 2004 et 2007 (tableau II). Parallèlement à cette augmentation, il aurait pu se produire une augmentation du nombre des indications non reconnues (groupe 3 et libellé libre). Au contraire, une diminution constante de ces indications a eu lieu au cours des 4 ans. La mise en place du CBUS et le respect des référentiels ont bien été intégrés aux pratiques médicales. Ainsi, entre leur première année de prescription et 2007, les indications

reconnues sont passées de 68,4 % à 98,5 % pour l'infliximab, de 100 % à 75 % pour l'adalimumab et sont restées à 100 % pour l'étanercept. Les indications libres ont diminué, notamment pour l'infliximab (31,6 % en 2004 à 1,2 % en 2007).

Ces évolutions favorables sont liées d'une part aux extensions d'AMM de ces spécialités et aux études de haut niveau de preuve qui ont été nombreuses entre 2004 et 2007, permettant de reclasser des indications de groupe 3 ou 2 en groupe 2 ou 1. Les dernières modifications ont d'ailleurs concerné très récemment l'adalimumab, qui a obtenu en juin 2007 une AMM dans la maladie de Crohn et, en février 2008 une autre dans le psoriasis en plaques (tableau I). Au vu de nos résultats, toutes nos prescriptions seraient donc en groupe 1 pour cette spécialité. Les extensions d'AMM apparaissent donc ici comme essentielles dans l'évolution de la prise en charge des patients dans le cadre du CBUS.

D'autre part, la connaissance médicale de ces produits a progressé. Ce sont encore des spécialités jeunes (moins de 10 ans) qui ont révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires à composante immune avec leur nouveau mécanisme d'action. Elles ont donné lieu non seulement à de nombreuses études scientifiques, mais également à des « case report » pour des traitements de recours dans des pathologies multi-traitées. Ceci est flagrant pour l'infliximab. En 2004 et 2005, quelques prescriptions dans des indications non validées (lichen érosif, maladie de Verneuil...) ont été honorées. Elles n'ont finalement pas persisté du fait de leur faible efficacité et d'une balance bénéfice-risque non favorable, comme dans la maladie de Verneuil.^[9] Seule l'histiocytose s'est maintenue au cours du temps, avec un patient

traité depuis 2005. Très peu de publications existent et aucune recommandation n'est disponible. Dans le cas de cette pathologie rare, ce patient a bénéficié hors AMM d'un traitement efficace, justifié en 2003 par une publication de Henter^[10] et validé en réunion multidisciplinaire. Par ailleurs, aucune dérive d'indication pour l'éta nercept n'est apparue dans cette étude. Ceci peut s'expliquer par son inefficacité avérée dans les maladies gastro-entérologiques,^[11] du fait de la cible de l'éta nercept (affinité supposée supérieure pour le TNF α soluble plutôt qu'à son récepteur transmembranaire).^[12,13]

Finalement, la robustesse des référentiels s'accroît logiquement avec le temps et le recul sur la molécule. Ceci confirme ici la notion que les indications libres sont en général toujours plus nombreuses lorsque les spécialités sont jeunes, et que leurs proportions diminuent avec le temps.

Au vu de l'évolution des prescriptions des trois spécialités, l'arrivée de l'éta nercept puis de l'adalimumab n'a pas eu *a priori* d'impact sur les prescriptions d'infliximab. Chacune est prescrite sans lien retrouvé avec l'échec ou l'intolérance d'une autre. Entre 2004 et 2007, seuls six patients ont alterné un traitement puis l'autre (infliximab - adalimumab ou infliximab - éta nercept), sans cause retrouvée. Ceci n'est pas aberrant puisque finalement aucune étude clinique d'efficacité n'a été menée jusqu'à présent pour comparer les trois anti-TNF α entre eux. Deux méta-analyses de données issues d'essais cliniques dans la PR^[14,15] ont comparé le pourcentage de réponse des trois spécialités et ont retrouvé une efficacité similaire. Pourtant l'analyse sur 4 ans d'un registre observationnel multicentrique de traitement par anti-TNF α de la PR montre une moindre efficacité de l'infliximab la première année de traitement par rapport aux deux autres spécialités.^[16] Ce résultat est à modérer car les patients débutaient pour la majorité à une dose faible d'infliximab (3 mg/kg). Des études comparant les trois produits seraient certainement intéressantes à mener dans d'autres pathologies.

Une des particularités de ces anti-TNF α est leur mécanisme d'action innovant, qui pourrait expliquer leurs utilisations dans des indications très diverses et non reconnues. Leur activité semblerait modifier l'évolution de pathologies chroniques inflammatoires et immunologiques.^[17,18] Ceci a pu être montré au cours du temps pour certaines maladies (arthrite juvénile de l'enfant). Cependant, le nombre de patients est réduit pour certaines pathologies rares ; ce qui rend difficile tout essai de haut niveau de preuve permettant une validation en PTT, par exemple.

C'est le cas du traitement de la GVH. De 2004 à 2006, cinq patients de l'hôpital ont reçu de l'infliximab en indication de groupe 3 sur la base de deux études de petits effectifs.^[19,20] Puis, les prescripteurs se sont reportés sur l'éta nercept à partir de 2007 pour lequel le Comité de la « Juste Prescription » a maintenu l'indication en groupe 2 suite à l'étude de Chiang sur 10 patients^[21]

et parce que le référentiel national en immuno-transplantation, qui doit statuer sur cette indication, n'est pas encore publié. Dans cette pathologie, les deux molécules semblent efficaces mais l'éta nercept présente une meilleure tolérance. Le taux d'infections post-traitement est en effet apparu plus faible sous éta nercept.^[22] Pour ces patients dont la prise en charge est difficile et en impasse thérapeutique (40 % de patients sont résistants aux corticoïdes^[22]) l'utilisation de l'éta nercept est réellement un recours. En dehors de l'indication de GVH, les conséquences de la parution de ce référentiel sont difficiles à prévoir en pratique, pour la prise en charge des patients atteints de maladies rares.

Cependant, le même cas de figure se présente pour nos prescriptions d'infliximab dans la sarcoïdose (moins de 10 par an). Jusqu'à mars 2007, cette indication était intégrée dans le groupe 2 du Comité de la « Juste Prescription » sur la base d'un « case report » de 3 patients.^[23] L'Afssaps n'a pas voulu se prononcer sur cette indication, qu'elle ne classe pas en situation inacceptable mais en « insuffisance de données », à statuer au cas par cas, comme trois autres maladies (maladie de Behçet hors uvéites, maladie de Horton et périartérite noueuse). Effectivement, la majorité des publications ne concerne que peu de patients,^[24-26] mais montre une bonne efficacité, même sur le long terme.^[27] Dans cette situation, un traitement ponctuel peut être difficilement refusé. La seule question qui subsiste est la validité de cette justification aux yeux de l'assurance maladie qui rembourse cette indication hors AMM. Une réévaluation dans les années à venir permettra peut-être un jour de classer cette pathologie en groupe 2. En attendant, ce sont des indications rares, mais qui subsistent hors référentiel national et pour lesquelles le décret du CBUS^[5] impose une justification au cas par cas dans le dossier des patients. Dans ce contexte, se trouve toute l'importance de la discussion du dossier et de la décision thérapeutique lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elles apportent un poids non négligeable à la décision prise.

Le CBUS est un document complet qui englobe notamment le circuit, le suivi et l'évaluation des médicaments utilisés au sein de l'hôpital ainsi que la mise en place de structures décisionnelles et de réflexions (RCP). Sa mise en œuvre implique de nombreux engagements et moyens (centralisation de la préparation des anticancéreux, dispensation nominative...). À l'hôpital Saint-Louis, ces engagements ont été anticipés dès que possible. L'auto-évaluation de l'évolution des prescriptions des anti-TNF α est un bon exemple de cette implication et montre une conformité croissante aux référentiels dans les pratiques médicales. Cependant, pour être efficient, le CBUS doit s'appuyer sur des référentiels et des recommandations de qualité. Ceci implique d'une part un investissement des industriels dans le développement des études et le dépôt des demandes d'extensions d'AMM. D'autre part, une réévaluation régulière des données disponibles devra être menée par les

instances pour valider rapidement les évolutions d'indications des substances au niveau local.

Références

- Ferrari-Lacraz S. Intérêt des thérapies biologiques dans les maladies auto-immunes. *Med Hyg* 2004; 2471: 443-9
- Keating GM, Perry CM. Infliximab: an updated review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Bio-drugs* 2002; 16: 111-48
- Circulaire n° 2001-570 du 28/01/01 relative à la campagne budgétaire pour 2001 des établissements de santé sous dotation globale. <http://www.legifrance.gouv.fr>
- Arrêté du 4 avril 2005 pris en application de l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale et fixant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge par l'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation. <http://www.legifrance.gouv.fr>
- Décret n° 2005-1023 du 24/08/05 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale. <http://www.legifrance.gouv.fr>
- Site du comité de la Juste Prescription : <http://jjprescription.aphp.fr>
- Rouleau A, Metman EH, Goupille P. Suivi de l'utilisation des anti-TNF alpha (Infliximab, Etanercept) par le Comité Régional du Médicament et des Dispositifs Médicaux de la région Centre. *Synoviale* 2003; 121: 43-48
- Gallini Adeline. Les anti-TNF alpha en Midi-Pyrénées. Étude d'utilisation pour la polyarthrite rhumatoïde. Thèse d'exercice de pharmacie, 11 septembre 2006 (Université Toulouse III, Paul Sabatier)
- Fardet L, Dupuy A, Kerob D, *et al.* Infliximab for severe hidradenitis suppurativa : transient clinical efficacy in 7 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 624-8
- Henter JI, Karlen J, Calming U, *et al.* Successful treatment of Langerhans-cell histiocytosis with etanercept. *N Engl J Med* 2001; 345: 1577-8
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, *et al.* Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121: 1088-94
- Van den Brande JMH, Braat H, van den Brink GR *et al.* Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 1774-85
- Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H. Binding activities of infliximab and etanercept to transmembrane tumor necrosis factor- α . *Gastroenterology* 2004; 126: 934-5
- Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, *et al.* Comparaison of efficacy of the tumor necrosis factor α blocking agents adalimumab, etanercept and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: ii13-ii16
- Nixon RM, Bansback N, Brennan A. Using mixed treatment comparisons and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate the efficacy of biologic treatments in rheumatoid arthritis. *Stat Med* 2007; 26: 1237-54
- Kievit W, Adang EM, Fransen J, *et al.* The effectiveness and medication costs of three anti-TNF α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1229-34
- Atzeni F, Doria A, Carrabba M, *et al.* Potential target of infliximab in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 529-36
- Feldmann M, Pusey CD. Is there a role for TNF- α in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis? Lessons from other chronic inflammatory diseases. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1243-52
- Kobbe G, Schneider P, Rohr U, *et al.* Treatment of severe steroid refractory acute graft-versus-host disease with infliximab, a chimeric human/mouse antiTNFalpha antibody. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 47-9
- Jacobsohn DA, Hallick J, Anders V, *et al.* Infliximab for steroid-refractory acute GVHD: a case series. *Am J Hematol* 2003; 74: 119-24
- Chiang KY, Abhyankar S, Bridges K, *et al.* Recombinant human tumor necrosis factor receptor fusion protein as complementary treatment for chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2002; 73: 665-7
- Bay JO, Cabrespine A, Peffault de Latour R. Place des anticorps monoclonaux dans le traitement de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte en 2006. *Bull Cancer* 2007; 94: 33-41
- Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 70-4
- Meyerle JH, Shorr A. The use of infliximab in cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 413-4
- Mallbris L, Ljungberg A, Hedblad MA, *et al.* Progressive cutaneous sarcoidosis responding to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 290-3
- Heffernan MP, Anadkat MJ. Recalcitrant cutaneous sarcoidosis responding to infliximab. *Arch Dermatol* 2005; 141: 910-1
- Rosen T, Doherty C. Successful long-term management of refractory cutaneous and upper airway sarcoidosis with periodic infliximab infusion. *Dermatol Online J* 2007; 13: 14 [letter]

Correspondance et offprints : *Christine Plard*, Service Pharmacie, Hôpital Saint-Louis, APHP, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris
E-mail : christine.plard@sls.aphp.fr