

U.F.R. DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2012

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

**HAUPAIS épouse SEHET Hélène**

Née le 11 Décembre 1983 à CAEN

Présentée et soutenue publiquement le 29 Mars 2012

**ÉVALUATION DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DU  
RITUXIMAB EN HAUTE-NORMANDIE : BON USAGE ET  
SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES.**

PRÉSIDENT DU JURY : Docteur Rémi VARIN, Pharmacien, MCU-PH Pharmacie clinique

MEMBRES DU JURY : Docteur Élise REMY, Pharmacien, PH  
Professeur Jean DOUCET, Médecin, PU-PH Thérapeutique  
Professeur Éric SINGLAS, Pharmacien, PU-PH  
Docteur Nathalie MASSY, Médecin, PH



ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012  
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

---

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET - C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - . DESHAYES - C. FESSARD - J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - M <sup>le</sup> MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.FIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE
--------------

**PROFESSEURS**

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe <b>DENIS (Surnombre)</b>	HCN	Physiologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatologie – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain <b>LAVOINNE</b>	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier <b>LE LOET</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric <b>MALLET</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT</b>	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves <b>MILLIEZ</b>	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatologie - Gastro
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mme Catherine <b>HAAS-HUBSCHER</b>	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie <b>MARECHAL-GUYANT</b>	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Eric <b>VERIN</b>	HCN	Physiologie

### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mme Dominique LANIEZ

UFR      Anglais

Mme Michèle GUIGOT

UFR      Sciences humaines - Techniques d'expression

<b>II - PHARMACIE</b>
-----------------------

**PROFESSEURS**

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Marc <b>VASSE</b> (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b> (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

**MAITRES DE CONFERENCES**

Mlle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mlle Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mlle Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Roseline <b>DUCLOS</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique

LISTENSEIMEDPHAR2011-2012

M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Rémi <b>VARIN</b> (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

M. Jean-Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
------------------------------	-------------

#### **MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE**

Mme Sandrine <b>PANCHOU</b>	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

#### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Anne-Marie <b>ANZELLOTTI</b>	Anglais
----------------------------------	---------

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Bérénice <b>COQUEREL</b>	Chimie Analytique
M. Johann <b>PELTIER</b>	Microbiologie

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

<b>III – MEDECINE GENERALE</b>
--------------------------------

**PROFESSEURS**

M. Jean-Loup <b>HERMIL</b>	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :**

M. Pierre <b>FAINSILBER</b>	UFR	Médecine générale
-----------------------------	-----	-------------------

M. Alain <b>MERCIER</b>	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

M. Philippe <b>NGUYEN THANH</b>	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :**

M Emmanuel <b>LEFEBVRE</b>	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth <b>MAUVIARD</b>	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse <b>THUEUX</b>	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Melle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean <b>COSTENTIN</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
M. Jean-Louis <b>PONS</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Marc <b>VASSE</b>	Hématologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

**ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS****MAITRES DE CONFERENCES**

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b>	Physiologie (Unité Inserm 644)

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. Mario <b>TOSI</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei <b>FETISSOV</b>	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su <b>RUAN</b>	

**Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.**

## REMERCIEMENTS

*A ma Directrice de thèse*

*Madame Élise REMY,*

*Praticien hospitalier à l'OMéDIT de Haute-Normandie*

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet.*

*Pour tes précieux conseils et ta disponibilité.*

*Pour ton enseignement et ta gentillesse que j'ai pu apprécier pendant cette année passée à*

*l'OMéDIT et qui continua pendant la préparation de ma thèse.*

*Je tiens à te témoigner mon plus profond respect et ma plus vive reconnaissance.*

*A mon président de thèse*

*Monsieur Rémi VARIN,*

*MCU-PH de pharmacie clinique au CHU de Rouen*

*Pour avoir accepté de présider mon jury.*

*Pour votre accompagnement au cours de ces quatre années d'internat passées à Rouen.*

*Je tiens à vous adresser mes plus vifs remerciements.*

*Aux membres de mon jury*

*Monsieur Jean DOUCET,*

*Professeur à la Faculté de Médecine de Rouen,*

*Pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail.*

*Je tiens à vous remercier pour vos encouragements et*

*Vos conseils dans l'élaboration de cette thèse.*

*Monsieur Éric SINGLAS,*

*Professeur à la Faculté de Pharmacie de Caen,*

*Pour avoir accepté de juger cette thèse,*

*Pour vos enseignements de pharmacocinétique qui resteront inoubliables.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes vifs remerciements.*

*Madame Nathalie MASSY,*

*Praticien Hospitalier au centre de pharmacovigilance de Rouen,*

*Pour avoir accepté de participer au jury de thèse,*

*Pour les bons moments passés lors de mon semestre au CRPV de Rouen.*

*Je tiens à te remercier pour ton aide dans l'élaboration de ma thèse, ta gentillesse et ta*

*disponibilité.*

*A ma famille*

*Mon Mari, Maxime,*

*Pour être toujours présent dans les bons comme les mauvais moments,*

*Pour son soutien et son encouragement tout au long de ce travail,*

*Je t'aime.*

*Notre fille, Léana,*

*Pour tous les moments de joie et de bonheur qu'elle nous procure,*

*Tu es ma plus grande fierté.*

*Mes parents,*

*Auxquels je dédie ce travail,*

*Pour m'avoir permis de faire des études et*

*M'avoir soutenu jusqu'à ce jour,*

*Tout simplement Merci pour tout ce que vous faites pour nous.*

*Ma sœur, Alexandra,*

*Pour ta disponibilité et ton aide que tu m'as apporté au cours de mes études*

*Pour tous les bons moments passés toutes les deux et ceux à venir !*

*Merci*

*Mon beau-frère, Damien et mon Beau-père,*

*Pour leur relecture et la correction des fautes d'orthographe,*

*Un grand merci pour leur œil d'expert.*

*Ma famille et ma belle-famille,*

*Pour toutes les pensées et attentions à mon égard durant mes études.*

*Je souhaite leur exprimer ma plus profonde reconnaissance.*

*Mes amis,*

*Où qu'ils soient, Merci à tous !*

*A tous mes collègues internes,  
Avec qui j'ai passé ces quatre années.  
Pour la gentillesse dont ils firent preuve  
Et les conseils qu'ils ont pu m'apporter dans les bons comme dans les mauvais moments.  
Je les en remercie sincèrement.*

*Je tiens également à remercier toutes ces personnes rencontrées lors de mes stages d'internat qui me firent découvrir la pharmacie hospitalière et me permirent de grandir professionnellement.*

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>22</b>
<b>PREMIERE PARTIE: CONTEXTE DU SUIVI</b> .....	<b>24</b>
<b>1 FINANCEMENT DES HÔPITAUX</b> .....	<b>25</b>
1.1 LE PMSI .....	26
1.2 LE FINANCEMENT LIÉ À L'ACTIVITÉ .....	27
1.2.1 Les GHS .....	27
1.2.2 Prestations et forfaits annuels.....	28
1.2.3 Les paiements en sus des GHS .....	29
1.3 LE FINANCEMENT NON LIÉ À L'ACTIVITÉ .....	30
1.3.1 Les MIGAC.....	30
<b>2 LE CONTRAT DE BON USAGE</b> .....	<b>31</b>
<b>3 RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE</b> .....	<b>35</b>
3.1 UNE MÉTHODOLOGIE RIGoureuse D'ÉLABORATION POUR GARANTIR LA LÉGITIMITÉ NATIONALE .....	35
3.2 CLASSIFICATION ADOPTÉE PAR LES TROIS INSTITUTIONS .....	36
3.3 PTT: L'ACCÈS ANTICIPÉ AUX INNOVATIONS EN DEHORS DU CADRE DE L'AMM. ....	37
3.4 L'ÉVALUATION ET L'ACTUALISATION DES RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE .....	38
<b>4 LES OMÉDITS</b> .....	<b>39</b>
4.1 CADRE RÉGLEMENTAIRE.....	39
4.1.1 Décret du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage.....	39
4.1.2 Circulaire du 19 janvier 2006 relative à la mise en œuvre du contrat de bon usage.....	39
4.1.3 Circulaire du 6 décembre 2004 prévoyant le financement des OMÉDITS.....	40
4.2 DESCRIPTION DES OMÉDITS.....	40
4.3 MISSIONS DES OMÉDITS.....	41
4.3.1 Observation :.....	41
4.3.2 Suivi et analyse des pratiques de prescription : .....	42
4.3.3 Expertise et appui, organisation d'échanges réguliers .....	42
4.4 DONNÉES A DISPOSITION DES OMÉDITS .....	44
4.4.1 Remontée des données.....	44
4.4.1.1 Données quantitatives trimestrielles : médicaments et DM de la liste hors GHS .....	44
4.4.1.2 Données qualitatives remontées annuellement via les rapports d'étapes annuels établis par les établissements de santé.....	44
4.4.1.3 Données qualitatives de produits traceurs .....	44
4.5 OMÉDIT DE HAUTE-NORMANDIE.....	45
4.5.1 Composition de l'OMÉDIT Haute-Normandie .....	45
4.5.1.1 Assemblée générale .....	45
4.5.1.2 Comité de pilotage (COPIL).....	46
4.5.1.3 Cellule opérationnelle de coordination .....	47
4.5.2 Système d'information.....	47
4.5.3 Les groupes de travail.....	48
<b>DEUXIEME PARTIE : LE RITUXIMAB</b> .....	<b>51</b>
<b>1 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b> .....	<b>52</b>
<b>2 LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DE L'AMM</b> .....	<b>52</b>
<b>3 MODE D'ACTION</b> .....	<b>54</b>
<b>4 MODALITÉS D'ADMINISTRATION</b> .....	<b>55</b>
<b>5 LES CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>56</b>
<b>6 LES EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>56</b>

6.1	PROFIL GÉNÉRAL DE TOLÉRANCE DE RITUXIMAB DANS LE LYMPHOME NON HODGKINIEN ET DANS LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE.....	56
6.2	PROFIL GÉNÉRAL DE TOLÉRANCE DE RITUXIMAB DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	57
<b>7</b>	<b>RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE NATIONALS DU RITUXIMAB.....</b>	<b>58</b>
7.1	PTT RITUXIMAB.....	59
7.1.1	<i>Les PTT inchangés</i> .....	59
7.1.2	<i>Les ajouts</i> .....	59
7.1.3	<i>Les suppressions</i> .....	60
7.2	SITUATIONS HORS AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET PAS L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE.....	61
7.2.1	<i>Les situations hors AMM avec insuffisance de données inchangées</i> .....	61
7.2.2	<i>Les ajouts</i> .....	62
7.2.3	<i>Les suppressions</i> .....	63
	<b>TROISIEME PARTIE : SUIVI RÉGIONAL DU RITUXIMAB.....</b>	<b>64</b>
<b>1</b>	<b>MÉTHODOLOGIE DU SUIVI.....</b>	<b>65</b>
1.1	MÉTHODOLOGIE DU SUIVI DES INDICATIONS DU RITUXIMAB.....	65
1.1.1	<i>Méthodologie du suivi rétrospectif 2009 et 2010</i> .....	65
1.1.2	<i>Méthodologie du suivi prospectif 2011</i> .....	66
1.2	MÉTHODOLOGIE DU RECUEIL DES ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES ET DES GROSSESSES.....	67
1.3	LA MÉTHODE FRANÇAISE D'IMPUTABILITÉ.....	68
1.3.1	<i>L'imputabilité intrinsèque</i> .....	68
1.3.2	<i>L'imputabilité extrinsèque</i> .....	71
<b>2</b>	<b>LES RÉSULTATS.....</b>	<b>72</b>
2.1	PRATIQUES DE PRESCRIPTION.....	72
2.1.1	<i>Suivi rétrospectif via le PMSI</i> .....	72
2.1.1.1	<i>Suivi rétrospectif des indications du rituximab en 2009</i> .....	72
2.1.1.2	<i>Suivi rétrospectif des indications du rituximab en 2010</i> .....	73
2.1.1.3	<i>Comparatif des deux années</i> .....	74
2.1.1.4	<i>Les limites du suivi rétrospectif</i> .....	75
2.1.2	<i>Suivi prospectif 2011</i> .....	76
2.1.3	<i>Comparatif suivi rétrospectif via le PMSI et suivi prospectif</i> .....	85
2.2	SUIVI DES ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES ET SUIVI DE GROSSESSE.....	86
2.2.1	<i>Données de la littérature</i> .....	87
2.2.2	<i>Cas déclarés au CRPV de Rouen avant notre étude</i> .....	91
2.2.3	<i>Cas déclarés en 2011 lors de l'étude</i> .....	95
2.2.4	<i>Une sous notification manifeste</i> .....	96
<b>3</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>98</b>
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>102</b>
	<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>103</b>
	<b>ANNEXE 1 : BILAN DU RÉFÉRENTIEL DE BON USAGE DU RITUXIMAB DE DÉCEMBRE 2011</b>	<b>108</b>
	<b>ANNEXE 2 : FICHE DE RECUEIL DES INDICATIONS DU RITUXIMAB.....</b>	<b>111</b>
	<b>ANNEXE 3 : TABLEAU DE SUIVI DES INDICATIONS DU RITUXIMAB.....</b>	<b>114</b>
	<b>ANNEXE 4 : FICHE DE RECUEIL DES ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>120</b>
	<b>ANNEXE 5 : FICHE DE SUIVI DES GROSSESSES.....</b>	<b>123</b>

## INTRODUCTION

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique utilisé dans le traitement d'hémopathies malignes (lymphomes non hodgkiniens, lymphomes folliculaires et leucémies lymphoïdes chroniques) ainsi que dans la polyarthrite rhumatoïde. Cette molécule ayant montré son efficacité dans ce type de pathologies, elle est de plus en plus prescrite dans d'autres hémopathies malignes et maladies auto-immunes hors autorisation de mise sur le marché (AMM). L'augmentation croissante de son utilisation ainsi que son coût élevé place le rituximab parmi les molécules représentant une dépense importante pour les établissements de santé et l'assurance maladie. Afin d'avoir une maîtrise des dépenses dans les établissements de santé, des contrôles sont effectués sur les molécules innovantes et coûteuses telles que le rituximab. Ces contrôles pilotés par l'Agence Régionale de Santé (ARS) portent sur le respect du bon usage par rapport à des référentiels nationaux.

L'étude que nous avons menée porte sur le bon usage et le respect des référentiels nationaux du rituximab. Pour cela, nous avons effectué un suivi rétrospectif puis prospectif des prescriptions de rituximab dans la région de Haute-Normandie pour obtenir une vision de la répartition des indications dans lesquelles le rituximab est utilisé. Nous avons profité de ce suivi pour faire un recueil des événements indésirables ainsi qu'un suivi des femmes enceintes ayant reçu un traitement par rituximab.

Afin de comprendre l'enjeu des contrôles et l'intérêt d'une telle étude, nous verrons dans une première partie le mode de financement actuel des hôpitaux reposant sur la tarification à l'activité et en particulier le dispositif de paiement en sus des médicaments et dispositifs médicaux innovants et coûteux. Pour accompagner ce financement, plusieurs dispositifs furent mis en œuvre : le contrat de bon usage (CBU) afin d'aider les établissements dans l'amélioration et la sécurisation du circuit des médicaments et des dispositifs médicaux,

les Référentiels Nationaux de bon Usage (RBU) permettant le respect du bon usage et ainsi la prise en charge financière par l'assurance maladie. Enfin, pour permettre aux établissements de mettre en œuvre les engagements signés dans le contrat de bon usage, les OMÉDITs furent créés. Nous expliquerons leurs fonctionnements et leurs missions et prendrons comme exemple l'OMÉDIT de Haute-Normandie.

Dans une deuxième partie, nous ferons un focus sur le rituximab : ses indications, son mode d'utilisation, ses contre-indications et ses effets secondaires. Les référentiels de bon usage dans lesquels le rituximab apparaît seront examinés.

Dans une troisième et dernière partie, seront présentés la méthodologie et les résultats de l'étude, **concernant les indications et les effets indésirables.**

---

**PREMIERE PARTIE: Contexte du suivi**

---

# 1 FINANCEMENT DES HÔPITAUX

La loi du 18 décembre 2003 (art. 22 à 34) [1] modifia profondément les modalités de financement des établissements de santé avec la réforme dite de la Tarification à l'Activité (T2A). Ainsi, depuis 2004, les établissements de santé publics et privés ayant une activité de court séjour (médecine, chirurgie et obstétrique : MCO) entrèrent progressivement dans cette réforme visant à médicaliser le financement, tout en équilibrant l'allocation des ressources financières et en responsabilisant les acteurs de santé.

Si en 2004, la part financée à l'activité représentait 10% du budget des hôpitaux, elle s'applique à 100% depuis l'année 2008. Les cliniques privées ont, quant à elles, appliqué la T2A à 100% dès 2005.

Cette réforme s'est ensuite élargie aux établissements de santé ayant une activité d'Hospitalisation à Domicile (HAD) et concernera à terme les hôpitaux et cliniques ayant des activités de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) et de Psychiatrie.

Ce nouveau mode de financement est basé sur une allocation de ressources, qui s'organise selon deux grands axes :

- des financements directement liés à l'activité des hôpitaux : les Groupes Homogènes de Séjour (GHS), les prestations et forfaits annuels, et des paiements en sus,

- des financements non liés à l'activité : les Missions d'Intérêt Général et l'Aide à la Contractualisation (MIGAC).

L'activité est mesurée, pour l'essentiel, sur la base des données issues du Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI). Chaque séjour d'un patient y est valorisé précisément en fonction des actes pratiqués pendant le séjour et des diagnostics de maladie.

## 1.1 LE PMSI

Depuis la loi du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière [2], les établissements de santé publics et privés doivent procéder à l'analyse de leur activité médicale et transmettre aux services de l'État et à l'assurance maladie « les informations relatives à leurs moyens de fonctionnement et à leur activité » (articles L. 6113-7 et L. 6113-8 du code de la santé publique). À cette fin, ils doivent mettre en œuvre des systèmes d'information qui tiennent compte notamment des pathologies et des modes de prise en charge : c'est la définition même du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) [3].

Pour les séjours hospitaliers en soins de courte durée (médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie : MCO), cette analyse est fondée sur le recueil systématique d'un petit nombre d'informations administratives et médicales, qui constituent le Résumé de Sortie Standardisé (RSS). Parmi les données médicales, le diagnostic principal (DP) et s'il y a lieu le diagnostic relié (DR) y sont renseignés.

Le diagnostic principal correspond au problème de santé qui motiva l'admission du patient dans l'unité médicale. Le DP est déterminé à la fin du séjour du patient dans l'unité médicale en tenant compte de l'ensemble des informations médicales le concernant, y compris les résultats d'examens effectués pendant le séjour qui parviendraient postérieurement à la sortie (anatomopathologie, virologie...).

Le diagnostic relié (DR) a pour rôle, en association avec le DP lorsque celui-ci n'y suffit pas, de rendre compte de la prise en charge du patient en termes médico-économiques. Le DR éclaire sur le contexte pathologique codé en DP. Par exemple, une séance de chimiothérapie codée en DP aura un DR précisant la pathologie traitée lors de cette séance.

Les informations recueillies font l'objet d'un traitement automatique aboutissant au classement des RSS en un nombre volontairement limité de groupes cohérents du point de vue médical et des coûts : les Groupes Homogènes de Malades (GHM).

Les informations ainsi produites sont utilisées principalement à deux fins :

- le financement des établissements de santé (tarification à l'activité);
- l'organisation de l'offre de soins (planification).

Depuis 2004, dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A), la transmission des données à l'agence régionale de santé a lieu par télétransmission grâce à une plateforme électronique dite e-PMSI.

## 1.2 LE FINANCEMENT LIÉ À L'ACTIVITÉ

### 1.2.1 *Les GHS*

La principale source de financement des établissements de santé est constituée par le paiement de prestations relatives à l'activité réalisée lors des hospitalisations: les Groupes Homogènes de Séjour (GHS). Ces derniers furent définis par l'assurance maladie et firent l'objet d'une valorisation forfaitaire pour chaque type de séjour. Ils sont identifiés par des codes uniques [4].

Lorsqu'un patient est hospitalisé, le PMSI permet de classer le séjour au sein d'un Groupe Homogène de Malades (GHM). Ensuite, chaque GHM est associé à son pendant financier, le GHS, qui correspond au tarif applicable à un GHM donné et donc à son

remboursement par l'assurance maladie (sauf exception, à chaque type de séjour correspond un seul GHS) [3-4].

Le tarif national du GHS peut être modulé par la prise en compte de plusieurs situations particulières :

- les durées de séjours extrêmes : une minoration de 50% est affectée aux séjours plus courts que la borne basse de la durée du GHM correspondant ; une majoration à la journée est instituée pour les séjours plus longs que la borne haute de durée du GHM.
- la réanimation autorisée : un supplément journalier est facturable par jour de présence dans une unité de réanimation, de soins intensifs ou de surveillance continue.

### *1.2.2 Prestations et forfaits annuels*

Un tarif par prestation est proposé pour les activités hors hospitalisation, activités non décrites par les GHM.

Cela correspond à quatre types d'activités :

- **les urgences** : pour chaque passage non suivi d'une hospitalisation, un tarif national est introduit. Les actes cliniques et médico-techniques réalisés sont facturés en plus du passage.
- **les prélèvements d'organes** sont facturés sur la base d'un tarif national par donneur prélevé quel que soit le nombre d'organes prélevés.

- **l'hospitalisation à domicile (HAD)** : il existe environ 40 Groupes Homogènes de Tarifs (GHT), qui dépendent des caractéristiques de la prise en charge. Ils ont été fixés au niveau national.
- **les consultations et les actes externes** : ils sont facturés sur la base du tarif de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) ou de celui de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) pour les actes techniques médicaux et dentaires.

Les activités d'urgences et de prélèvements d'organes bénéficient en plus d'un forfait annuel visant à couvrir les charges fixes et les frais de la coordination hospitalière des prélèvements. Ainsi pour ces deux activités, le financement est mixte, lié à l'activité (selon les modalités évoquées ci-dessus) et forfaitaire. Le montant du forfait est déterminé par l'Agence Régionale de la Santé (ARS) selon des règles nationales. Il est versé chaque mois aux établissements [4].

### *1.2.3 Les paiements en sus des GHS*

Les médicaments et les dispositifs médicaux implantables innovants et coûteux étant responsables d'une hétérogénéité des forfaits GHS, ils en ont été extraits. Leur liste est arrêtée chaque année par le Ministère de la Santé (Art. L 162-22-7 du code de la sécurité sociale). Afin de garantir une équité d'accès aux thérapeutiques innovantes dans tous les territoires de santé et dans tous les établissements, pour tous les patients, leur remboursement fait l'objet d'une facturation à part dans le PMSI : nous parlons alors de produits « liste en sus », « en sus de la T2A » ou « hors GHS ».

Un mécanisme d'incitation au bon usage de ces médicaments et dispositifs médicaux fut mis en place. Ainsi, le taux de remboursement de l'établissement par les organismes d'assurance maladie dépendra du respect d'engagements contractuels que l'établissement aura établi avec l'ARS concernant le bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux (cf. chapitre 2 : Contrat de Bon Usage).

### 1.3 LE FINANCEMENT NON LIÉ À L'ACTIVITÉ

#### 1.3.1 *Les MIGAC*

En dehors du financement directement lié à l'activité, la T2A octroie des ressources spécifiques permettant de financer les missions d'intérêt général assurées par les établissements et d'accompagner la mise en place des contrats d'objectifs et de moyens entre les établissements et l'ARS. Le montant de l'enveloppe MIGAC ainsi que sa répartition entre les régions sont fixés chaque année par arrêté ministériel [4].

- **Les Missions d'Intérêt Général (MIG) :** elles concernent l'enseignement, la recherche, l'innovation, l'activité de recours, le SAMU, les centres anti-poison, .... Avant la mise en place de la T2A, les CHU bénéficiaient d'un abattement de charge de 13% au titre de l'enseignement et de la recherche. La T2A vise à remodeler le montant alloué à chaque établissement, CHU ou non, en fonction des indicateurs qui fondent les missions d'intérêt général.
- **L'Aide à la Contractualisation (AC) :** il s'agit d'une allocation qui, reposant sur la base de critères objectivables définis régionalement, s'appuie sur les orientations du Schéma Régional d'Organisation Sanitaire (SROS) et sur l'amélioration de la qualité des soins. Il s'agit de financer par exemple, la prise en charge de la

précarité, l'amélioration de la qualité des soins, la mise en œuvre de certaines orientations du SROS, la télémédecine,...

## 2 Le contrat de bon usage

Le décret du 24 août 2005 [5] (modifié ensuite par celui du 31 octobre 2008 [6]) relatif au Contrat de Bon Usage (CBU) des médicaments, produits et prestations, fut introduit afin d'accompagner le dispositif de paiement en sus des médicaments et dispositifs innovants coûteux.

Il a pour objet de déterminer les objectifs en vue d'améliorer et de sécuriser, au sein d'un établissement de santé, le circuit du médicament, des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale et de garantir leur bon usage.

Il est conclu pour une durée de trois à cinq ans, entre le directeur de l'Agence Régionale de Santé (ARS) et le représentant légal de l'établissement de santé après avis conforme de la Commission Médicale d'Etablissement (CME) et de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS).

Le respect des engagements souscrits par l'établissement de santé est apprécié chaque année par un rapport d'étape annuel transmis à l'ARS. Ce rapport analyse, le cas échéant, les écarts constatés par rapport aux engagements souscrits.

Ce contrat poursuit deux grands objectifs :

- Engager les établissements de santé dans une démarche favorisant le bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux dans la perspective d'une amélioration continue tant de la qualité que de la sécurité des soins.
- Garantir le bien-fondé des prescriptions des spécialités pharmaceutiques et des dispositifs médicaux facturables en sus des prestations d'hospitalisation.

L'établissement s'engage ainsi sur plusieurs axes différents : l'amélioration et la sécurisation du circuit du médicament et des produits et prestations, le développement des pratiques pluridisciplinaires ou en réseau et respect des référentiels, et des engagements spécifiques aux spécialités pharmaceutiques et aux produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale [5-6].

➤ Amélioration et sécurisation du circuit du médicament et des produits et prestations :

Les établissements doivent s'engager a minima sur les points suivants :

- L'informatisation du circuit du médicament et du circuit des produits et prestations;
- Le développement de la prescription et de la dispensation à délivrance nominative;
- La traçabilité de la prescription à l'administration pour les médicaments ou à l'utilisation pour les produits et prestations;
- Le développement d'un système d'assurance de la qualité;
- La centralisation de la préparation des traitements anticancéreux sous la responsabilité d'un pharmacien pour les établissements de santé concernés.

➤ Développement des pratiques pluridisciplinaires ou en réseau, et respect des référentiels :

L'établissement s'engage à développer des pratiques pluridisciplinaires tant au niveau interne qu'au niveau territorial et régional ainsi que sur le respect des référentiels en particulier dans le domaine du cancer, pour les patients atteints de maladie rare.

En outre, pour les spécialités pharmaceutiques, produits et prestations inscrits sur la liste prévue à l'article L. 162-22-7 du code de la santé publique, leur utilisation doit être conforme soit à l'autorisation de mise sur le marché pour les spécialités pharmaceutiques, soit aux indications prévues par la liste prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale pour les produits et prestations, soit aux protocoles thérapeutiques définis par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, la Haute Autorité de Santé ou l'Institut National du Cancer. Lorsque le prescripteur ne se conforme pas aux dispositions précédentes, il doit porter au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

➤ Engagements spécifiques aux spécialités pharmaceutiques et aux produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-7 :

Pour ces spécialités pharmaceutiques et ces produits et prestations, l'établissement doit mettre notamment en œuvre : la prescription et la dispensation à délivrance nominative ; la traçabilité de la prescription et de l'administration pour les médicaments ou de l'utilisation

pour les produits et prestations dans le dossier patient (avec suivi des retours en cas d'arrêt du traitement) ; le suivi par la pharmacie hospitalière de la consommation individuelle par patient et par service, des spécialités pharmaceutiques en unité commune de dispensation (UCD) et des produits et prestations en LPP.

D'autre part, la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles en lien étroit avec le gestionnaire de l'établissement doit établir, en début d'année, une estimation de la consommation par spécialité pharmaceutique et par produit et prestation. Elle doit également dresser en fin d'année un état des consommations avec analyse des écarts et des tendances, assortie, le cas échéant, des explications dans le respect du rapport d'étape annuel.

En contrepartie du respect des engagements souscrits dans le CBU par l'établissement de santé, un taux de remboursement de 100 % par l'assurance maladie est garanti à l'établissement pour les spécialités pharmaceutiques et les produits et prestations mentionnés à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale.

En cas de non-respect, le taux de remboursement peut être réduit entre 70 % et 100 % (article D.162-13 du code de la sécurité sociale).

Dans le cas d'une inexécution manifeste des engagements souscrits, le directeur de l'ARS peut procéder à la résiliation du contrat dans les conditions prévues à l'article D. 162-15 du code de la sécurité sociale.

Ce décret associe la notion de respect du bon usage des médicaments et dispositifs médicaux à leur remboursement par l'assurance maladie. Afin d'évaluer les pratiques, des Référentiels de Bon Usage nationaux furent donc créés dans le même temps.

### 3 Référentiels de bon usage

Les Référentiels de Bon Usage concernent les médicaments et les dispositifs médicaux financés en sus et mentionnés à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale. Ils constituent des recommandations nationales opposables.

Il ne s'agit pas de recommandations de pratique mais d'un classement des situations réglementairement admises sur la base d'une analyse scientifique de la littérature permettant une évaluation du rapport bénéfice/risque, afin de justifier la prise en charge financière par l'assurance maladie.

#### 3.1 UNE MÉTHODOLOGIE RIGOUREUSE D'ÉLABORATION POUR GARANTIR LA LÉGITIMITÉ

##### NATIONALE

Pour élaborer les Référentiels de Bon Usage, les instances nationales que sont l'INCa (Institut National du Cancer), l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) et la HAS (Haute Autorité de Santé) élaborèrent une méthodologie commune [7] et se répartirent le pilotage des travaux:

- Les médicaments anti-cancéreux par l'INCa
- Les autres médicaments par l'AFSSAPS
- Les dispositifs médicaux par la HAS

Chacune des institutions coordonne les travaux se rapportant à ses produits. Les deux autres institutions, partenaires, sont informées régulièrement au cours de la procédure d'élaboration de chacun des protocoles thérapeutiques et consultées lors de la validation institutionnelle finale. Les propositions subissent un processus de relecture pluridisciplinaire et multi professionnel, et sont donc soumises aux laboratoires pharmaceutiques concernés, puis aux commissions d'AMM et de Transparence.

Une fois validés et publiés, les Référentiels de Bon Usage INCa, AFSSAPS, et HAS constituent la référence pour l'évaluation du respect de cet aspect des contrats de bon usage et ont donc un statut d'ordre réglementaire.

### 3.2 CLASSIFICATION ADOPTÉE PAR LES TROIS INSTITUTIONS

Les Référentiels de Bon Usage [8] examinent, pour chaque molécule ou dispositif de la liste hors GHS, les conditions de prescription et précisent pour chacune d'entre elles :

1. L'autorisation de mise sur le marché;
2. Les situations temporairement acceptables : protocoles thérapeutiques temporaires (PTT);
3. Les situations non acceptables: rapport bénéfice/risque défavorable.

Ainsi, les prescriptions dans le cadre des catégories 1 et 2 donnent lieu à un remboursement à 100% de la part prise en charge par l'assurance maladie. Les prescriptions éventuelles en catégorie 3 ne sont pas admises pour remboursement puisqu'elles peuvent correspondre à une toxicité élevée et/ou à une perte de chance pour le patient.

Le décret du 24 août 2005 [5] prévoit la possibilité pour le prescripteur, à défaut et par exception, lorsqu'il ne se conforme pas aux indications précédentes (AMM ou PTT), de justifier sa prescription, en référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

Par ailleurs, un document intitulé « situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque » présente l'état des données disponibles, au moment de l'évaluation, sur les situations cliniques évaluées non classées dans les trois catégories. Ce document ne fait pas partie du référentiel, mais est présenté à titre informatif.

### 3.3 PTT: L'ACCÈS ANTICIPÉ AUX INNOVATIONS EN DEHORS DU CADRE DE L'AMM.

Les Référentiels nationaux de Bon Usage peuvent définir des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT), tels que prévus par le décret.

Ils correspondent à des situations hors AMM acceptables, c'est-à-dire des situations pour lesquelles le rapport bénéfice/risque de la prescription du produit fut évalué comme étant favorable, sur la base des données disponibles, prenant en compte le fait :

- qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant l'AMM dans cette situation et présentant une balance bénéfice/risque de même niveau,
- qu'il n'existe pas de médicament dans le GHS pouvant être prescrit hors AMM dans cette situation.

Cela signifie que l'absence de mise à disposition du traitement pourrait représenter une perte de chance pour les patients.

Ces PTT sont temporaires (durée maximale de quatre ans) et évolutifs en fonction des résultats des études en cours et des demandes de modification d'AMM formulées par les laboratoires pharmaceutiques. Ils ne se substituent pas à l'AMM mais visent à permettre à tous les patients qui peuvent en bénéficier d'avoir accès à des médicaments qui présentent un bénéfice en dehors des indications de l'AMM. Le patient devra toutefois être informé du cadre hors AMM de la prescription.

Le premier protocole issu de cette procédure concernait l'utilisation du trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) en situation adjuvante (précoce) dans le cancer du sein [8].

#### 3.4 L'ÉVALUATION ET L'ACTUALISATION DES RÉFÉRENTIELS DE BON USAGE

L'INCa, l'AFSSAPS et la HAS constituent un dispositif permanent de veille scientifique et médicale, afin d'anticiper, au plus près possible de la recherche clinique, les éventuelles avancées pouvant apporter un bénéfice aux patients, et d'éclairer rapidement les professionnels de santé sur ces innovations. Les trois institutions et leurs experts correspondants exercent une veille sur les données de la littérature internationale, les travaux des sociétés savantes et les essais cliniques en cours. Ils étudient les orientations à engager en termes de recherche clinique ou de stratégie thérapeutique.

Le décret bon usage prévoyait par ailleurs qu'un observatoire soit constitué auprès des ARH, assurant un suivi et une analyse des pratiques de prescription. La constitution, sur l'ensemble du territoire, d'observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMÉDITs) contribue à améliorer le bon usage des produits de santé, donc la qualité et la sécurité des soins, ainsi qu'à réduire les inégalités d'accès aux thérapeutiques les mieux adaptées [9].

## 4 LES OMÉDITs

### 4.1 CADRE RÉGLEMENTAIRE

Les OMÉDITs (Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques) furent créés suite au décret du 24 août 2005 [5] et à la circulaire du 19 janvier 2006 [10] afin d'améliorer le bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux et ainsi de juguler les coûts.

#### *4.1.1 Décret du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage*

Ce décret [5] crée un observatoire régional constitué auprès de l'ARH regroupant notamment des représentants des commissions du médicament et des dispositifs médicaux stériles des établissements de santé de la région ayant conclu un contrat de bon usage. Ce décret précise que l'observatoire doit assurer un suivi et une analyse des pratiques de prescription observées au niveau régional. Il doit aussi organiser des échanges réguliers sur les pratiques relatives à l'usage des médicaments.

#### *4.1.2 Circulaire du 19 janvier 2006 relative à la mise en œuvre du contrat de bon usage*

Cette circulaire [10] a pour but de définir les orientations de mise en œuvre du contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations dans les établissements de santé. Elle précise en outre que ces derniers (les établissements de santé) doivent organiser la diffusion au sein de l'établissement des référentiels et des protocoles validés par les institutions nationales pour garantir l'application des bonnes pratiques de prescription et

doivent se mettre en capacité de gérer et d'organiser l'information au service de la mise en œuvre, du suivi et de l'évaluation du contrat.

Elle définit aussi l'organisation et les missions des OMÉDITs sous la forme d'un cahier des charges. Deux grandes fonctions sont confiées aux observatoires :

- Une fonction d'observation, de suivi et d'analyse des pratiques de prescription des médicaments et des dispositifs médicaux
- Une fonction d'expertise et d'appui aux ARH (devenues ensuite ARS).

#### *4.1.3 Circulaire du 6 décembre 2004 prévoyant le financement des OMÉDITs*

La circulaire [11] prévoyait le financement des OMÉDITs grâce au crédit du plan cancer. Ce financement devait à la fois permettre de structurer l'observatoire interrégional et d'aider les établissements à collecter les informations nécessaires au suivi.

## 4.2 DESCRIPTION DES OMÉDITs

Actuellement, il existe 23 OMÉDITs dont 19 en métropole et 4 dans les DOM-TOM. 3 OMÉDITs sont interrégionaux regroupant plusieurs régions (Bretagne et Pays de la Loire, Auvergne et Rhône-Alpes, PACA et Corse).



- Via les rapports d'étapes annuels établis par les établissements pour ce qui concerne les éléments permettant de s'assurer du bon usage de chacun des produits inscrits sur la liste visée à l'article L.162-22-7.
- Via des données anonymisées par établissement sur un nombre limité de produits ciblés.

#### 4.3.2 *Suivi et analyse des pratiques de prescription :*

A partir des données recueillies périodiquement, l'OMéDIT :

- Analyse les résultats, au niveau régional ou interrégional, et le cas échéant par établissement, produit par produit, en prenant en compte les autres données disponibles au niveau national ou régional ;
- Confronte les données recueillies aux référentiels de bon usage INCa, AFSSAPS, HAS ;
- Donne un éclairage scientifique sur les pratiques de prescription observées au niveau régional ou interrégional et sur la justification éventuelle des évolutions observées.

#### 4.3.3 *Expertise et appui, organisation d'échanges réguliers*

- Animation d'une politique régionale de bon usage des produits de santé en lien avec tous les professionnels de santé de la région (médecins, pharmaciens, cadres, infirmiers ...);

- Amélioration de la qualité, promotion du bon usage par la mise en commun des compétences et perfectionnement des pratiques après observation;
- Réponse à toute demande d'expertise formulée par l'ARS sur le respect des engagements souscrits au sein du contrat, notamment ceux portant sur les spécialités pharmaceutiques et les dispositifs médicaux facturables en sus des prestations d'hospitalisation ;
- Retour d'information auprès des professionnels et des établissements relevant de sa zone géographique, contribuant à leur autoévaluation ;
- Remontée, vers l'ARS et les agences nationales (INCa, HAS, AFSSAPS, DGOS), d'informations concernant l'innovation (pratiques et stratégies thérapeutiques) et de propositions coordonnées sur l'évolution des référentiels nationaux ;
- Diffusion des informations relatives aux références ainsi qu'aux recommandations nationales;
- Réponse, à partir des données disponibles, le cas échéant complétées d'enquêtes simples, à des questions précises sur des problématiques de santé publique et/ou d'impact budgétaire, émanant des ARS de la région ou de l'inter région, de l'INCa, des services ministériels et autres organismes nationaux compétents ;

L'OMÉDIT assure également un rôle de veille, de repérage des évolutions et de détection d'émergences de pratiques.

Il élabore chaque année le modèle de rapport d'étape du Contrat de Bon Usage, tandis que l'impact financier pour les établissements est déterminé par l'ARS.

## 4.4 DONNÉES A DISPOSITION DES OMÉDITS

### 4.4.1 *Remontée des données*

#### 4.4.1.1 Données quantitatives trimestrielles : médicaments et DM de la liste hors GHS

Les OMÉDITS ont accès aux données quantitatives concernant les médicaments et dispositifs médicaux de la liste hors GHS sur e-PMSI. Ils ont également accès aux données quantitatives annuelles fournies par les établissements dans le cadre du recueil DRESS/DGOS sur l'ensemble des médicaments.

#### 4.4.1.2 Données qualitatives remontées annuellement via les rapports d'étapes annuels établis par les établissements de santé

Les OMÉDITS sont placés en qualité d'experts auprès des ARS. Les données figurant au sein des rapports d'étapes annuels élaborés par les établissements de santé se rapportant aux pratiques de prescription des spécialités et des dispositifs médicaux facturables en sus des GHS sont transmises par l'ARS à l'OMÉDIT pour analyse.

#### 4.4.1.3 Données qualitatives de produits traceurs

Certains médicaments et DM facturables en sus des GHS font l'objet d'un suivi qualitatif avec remontée régulière des données. Pour ces médicaments et DM innovants et très onéreux, l'OMÉDIT devra s'assurer du respect des conditions de bon usage en vérifiant si la prescription se fonde sur les indications de l'AMM, sur un protocole thérapeutique validé par

la HAS, l'AFSSAPS ou l'INCa ou sur des travaux de sociétés savantes ou des publications de revues internationales à comité de lecture auquel cas une justification du prescripteur sera attendue.

#### 4.5 OMÉDIT DE HAUTE-NORMANDIE

L'OMÉDIT de Haute-Normandie a été créé en septembre 2006 conformément au décret du 24/08/2005 [5] et à la circulaire DHOS du 19/01/2006 [10].

La politique régionale menée en Haute-Normandie est d'une part nourrie des missions réglementaires qui lui sont confiées et qui sont définies par le décret 2005-1023 du 24 août 2005 [5], d'autre part, de ses ambitions à mener une politique régionale d'amélioration de la qualité de prise en charge des patients, quel qu'en soit l'aspect dans l'intérêt des patients et sans augmenter les charges et les contraintes.

##### 4.5.1 *Composition de l'OMÉDIT Haute-Normandie*

###### 4.5.1.1 Assemblée générale

Les orientations de travail de l'OMÉDIT et les résultats des travaux qu'il conduit, sont présentés et validés au cours d'une assemblée générale, au minimum annuelle, composée du comité de pilotage, des représentants des établissements (librement désignés par leur directeur et pouvant comprendre les directeurs, présidents de CME, présidents des COMEDIMS, pharmaciens, médecins, personnels soignants), des représentants des institutions et des fédérations.

L'assemblée générale de cet observatoire fut élargie au domaine médico-social et libéral en 2011. Elle est constituée d'un collège délibératif et d'un collège consultatif.

Les membres de l'assemblée générale sont désignés pour une durée de quatre ans renouvelables, sauf démission. En cas de retrait d'un membre, l'assemblée générale constate par délibération le retrait. La candidature d'un nouveau membre est soumise à l'assemblée générale, qui délibère sur l'admission du nouveau membre.

#### 4.5.1.2 Comité de pilotage (COFIL)

Le comité de pilotage constitue l'instance de décision de l'OMÉDIT. Il est une émanation de l'assemblée générale.

Sa composition est la suivante : le président de l'OMÉDIT, le pharmacien coordonnateur, un praticien conseil DRSM (Direction Régionale du Service Médical de l'assurance maladie), un chargé de mission ARS pôle Qualité, Efficience et Performance, le médecin conseil de l'ARS, un pharmacien inspecteur ARS, un représentant des caisses régionales d'assurance maladie, six pharmaciens du privé et du public, un médecin du Centre Régional de Pharmacovigilance, un médecin de centre hospitalier psychiatrique, un représentant de la FHP (Fédération de l'Hospitalisation Privé), de la FHF (Fédération Hospitalière de France) et de la FNEHAD (Fédération Nationale des Établissements d'Hospitalisation à Domicile), un représentant des URPS (Union Régionale des Professionnels de Santé) de médecins, de pharmaciens et d'infirmiers.

Le comité de pilotage se réunit une fois par mois. Les discussions, décisions et documents remis lors du COFIL sont confidentiels. Il définit les axes prioritaires de travail de l'OMÉDIT ainsi que la composition des groupes de travail. Il coordonne et optimise les

travaux des groupes de travail, prend connaissance des résultats des enquêtes et travaux, émet des propositions et prend des décisions au regard des dossiers présentés.

Les membres du COPIL sont élus pour une durée de quatre ans renouvelables, sauf démission. En cas de retrait ou de renouvellement d'un membre, l'assemblée générale en sera informée.

#### 4.5.1.3 Cellule opérationnelle de coordination

Elle est composée du président, du pharmacien coordonnateur, et d'une secrétaire à mi-temps. L'accueil d'un interne en pharmacie au sein de cette cellule est effectif depuis 2009.

Le président est élu pour quatre ans renouvelables sauf démission.

#### 4.5.2 *Système d'information*

Il fut créé un site Internet d'accès libre en 2009 afin de faciliter l'accès aux Référentiels de Bon Usage et recommandations, de partager les travaux des groupes de travail et d'améliorer la circulation de l'information entre l'échelon local (établissements de santé), régional (OMÉDIT) et le niveau national (institutions nationales).

L'adresse est la suivante : [www.omedit-hautenormandie.fr](http://www.omedit-hautenormandie.fr) .

#### 4.5.3 *Les groupes de travail*

Les thèmes des groupes de travail furent choisis par le comité de pilotage et validés par l'assemblée générale. Ils étaient au nombre de huit en 2006 et sont depuis 2011 au nombre de dix. La participation à un groupe de travail est basée sur le volontariat. La composition de chaque groupe est ouverte à toute compétence utile selon la nature du sujet d'étude.

Les membres des groupes de travail sont des représentants des établissements hospitaliers publics et privés, du secteur sanitaire et médico-social (directeurs, médecins, pharmaciens, cadres de santé, infirmières, qualitatifs, informaticiens) ayant les compétences requises dans le domaine étudié et s'engageant à une disponibilité suffisante pour une participation effective aux activités du groupe. Le nombre de participants à chaque groupe n'est pas figé.

Le pharmacien coordonnateur de l'OMÉDIT coordonne et anime chacun des groupes.

Plus de 150 professionnels sont impliqués dans un ou plusieurs groupes, dont 74 pharmaciens, 35 médecins, des directeurs d'établissements, des cadres de soins, des IDE, des informaticiens et des qualitatifs. 61 établissements sont ainsi présents dans les groupes de travail.

Un lien est également développé avec les réseaux locaux : Réseau Onco-Normand, Antenne Régionale de Lutte contre les Infections Nosocomiales (ARLIN), Centre Régional de Pharmacovigilance, Etablissement Français du Sang antenne Normandie.

Chaque groupe établit son programme de travail en fonction des missions qui lui sont confiées et de ses propres initiatives.

Les thèmes retenus sont : Anti-infectieux ; Cancérologie et sous-groupe « chimiothérapies orales » ; Dérivés sanguins ; Innovations thérapeutiques et biothérapies ; Dispositifs Médicaux Implantables ; Logistique et achats ; Informatisation ; Circuit du médicament et ses sous-groupes ; HAD ; EHPAD.

Le groupe de travail Innovations-biothérapies est constitué de rhumatologues, de médecins (dont le médecin du Centre Régional de Pharmacovigilance : CRPV) et de pharmaciens. Il s'est tout particulièrement intéressé dans les premiers temps aux traitements innovants utilisés dans les maladies rhumatismales tels que les anti-TNF alpha.

Puis, les médecins du groupe ont rapidement souhaité faire un suivi sur le rituximab, médicament en pleine extension d'indications, afin de connaître la fréquence de son utilisation dans la région, notamment dans les indications de médecine interne hors AMM (hors cancérologie). D'autre part, un bilan régional sur les effets indésirables concernant le rituximab déclarés au CRPV de Rouen, ainsi que ceux recensés dans la littérature et via le registre AIR-PR mis en place par la Société Française de Rhumatologie montraient des effets cutanés, infectieux et des réactions immédiates supérieurs à ceux décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. La fréquence de ces effets paraissait d'ailleurs plus élevée dans la région concernant les indications hors AMM (moins sous-notification pour des prescriptions hors AMM ?)

Il a donc paru intéressant de réaliser un suivi régional sur un mode prospectif et exhaustif, afin d'une part de recenser toutes les indications, et d'autre part, de colliger les

accidents infectieux graves pour en évaluer la fréquence. Les données étant limitées pour les femmes enceintes exposées au rituximab pendant leur grossesse, il a également été décidé d'inclure un suivi des femmes ayant reçu une injection de rituximab pour les grossesses déclarées pendant le traitement ou dans une période d'un an après la dernière injection, quelle que soit l'indication.

---

## **DEUXIEME PARTIE : Le rituximab**

---

## 1 Composition qualitative et quantitative

Le rituximab commercialisé en France sous le nom de MABTHERA<sup>®</sup> est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain obtenu par génie génétique; il s'agit d'une immunoglobuline glycosylée associant d'une part les régions constantes d'une IgG1 humaine et d'autre part les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine. Cet anticorps est produit par une culture de cellules de mammifères (ovaires de hamster chinois) et purifié par chromatographie d'affinité et échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

## 2 Les indications thérapeutiques de l'AMM

Le rituximab est indiqué chez les patients adultes dans les indications suivantes :

- Lymphomes non hodgkiniens (LNH) :

En association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.

En traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.

En monothérapie pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.

En association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

- Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

En association à une chimiothérapie pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont rituximab, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par rituximab en association à une chimiothérapie.

- Polyarthrite rhumatoïde

En association au méthotrexate pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

### 3 Mode d'action

Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Cet antigène s'exprime dans plus de 95 % des cellules B des lymphomes non hodgkiniens.

Il est présent sur les cellules B normales et malignes, mais ne l'est pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux et les autres tissus normaux. Cet antigène ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et il n'est pas libéré de la surface cellulaire.

Le CD20 ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps.

Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fc $\gamma$  de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. Il a aussi été démontré que le rituximab en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B induit une mort cellulaire par apoptose.

## 4 Modalités d'administration

Une prémédication par glucocorticoïde doit être envisagée si rituximab n'est pas associé à une chimiothérapie contenant un glucocorticoïde pour le traitement d'un lymphome non hodgkinien ou d'une leucémie lymphoïde chronique.

Une prémédication avec un antipyrétique et un antihistaminique, par exemple paracétamol et diphénhydramine, doit être systématiquement instaurée avant chaque perfusion de rituximab.

Pour la première perfusion, il est recommandé de débiter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, la vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Lors des perfusions ultérieures de rituximab, la vitesse initiale pourra être de 100 mg/h, puis augmentée de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

La solution de rituximab préparée doit être administrée en perfusion intraveineuse réservée à ce seul produit. Elle ne doit pas être injectée rapidement ni en bolus.

Chez les patients qui développent des signes évidents de réaction grave, notamment dyspnée sévère, bronchospasme ou hypoxie, la perfusion doit être interrompue immédiatement.

## 5 Les contre-indications

Comme la plupart des molécules, le rituximab est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines. Du fait de la déplétion en lymphocyte B qu'il provoque, le rituximab est contre-indiqué en cas d'infections sévères et évolutives ainsi que chez des patients ayant un déficit immunitaire sévère. Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, il est contre-indiqué chez des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère ou une maladie cardiaque sévère non contrôlée.

## 6 Les effets indésirables

### 6.1 PROFIL GÉNÉRAL DE TOLÉRANCE DE RITUXIMAB DANS LE LYMPHOME NON HODGKINIEN ET DANS LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant du rituximab sont des réactions liées à la perfusion (incluant le syndrome de relargage des cytokines, le syndrome de lyse tumorale), qui sont survenues lors de la première perfusion chez la plupart des patients. L'incidence des symptômes liés à la perfusion diminue considérablement lors des perfusions ultérieures pour atteindre moins de 1 % après la huitième cure de rituximab.

Des événements infectieux (principalement bactériens et viraux) sont survenus au cours des études cliniques chez approximativement 30 à 55 % des patients atteints de lymphome non hodgkinien et chez 30 à 50 % des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. Le rituximab induit une déplétion en lymphocytes B chez environ 70 à 80% des patients, mais est associé à une diminution du taux sérique d'immunoglobulines seulement chez une minorité de patients.

Des événements cardio-vasculaires graves ont également été fréquemment rapportés.

D'autres effets indésirables graves tels que des réactivations d'hépatite B et des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) furent rapportés.

## 6.2 PROFIL GÉNÉRAL DE TOLÉRANCE DE RITUXIMAB DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Les effets indésirables les plus fréquents suivant l'administration de rituximab au cours des essais cliniques furent les réactions liées à la perfusion. 36% des patients traités présentèrent au moins une réaction liée à la perfusion, avec 23% des patients présentant une réaction liée à la perfusion après la première perfusion du traitement initial. L'incidence des réactions liées à la perfusion diminue avec le nombre de perfusions. La prémédication avec un glucocorticoïde par voie intraveineuse a réduit significativement l'incidence et la sévérité des réactions liées à la perfusion.

Le taux global d'infection sous rituximab fut d'environ 94 pour 100 patients-années. Les infections étaient principalement légères à modérées et essentiellement des infections respiratoires hautes ainsi qu'urinaires. Des cas de leucoencéphalopathie multifocale

progressive avec issue fatale furent rapportés après utilisation de rituximab dans le traitement de maladies auto-immunes. Celles-ci incluent la polyarthrite rhumatoïde et des maladies auto-immunes hors AMM dont le lupus érythémateux disséminé (LED) et les vascularites. Des réactivations d'infection d'hépatite B furent aussi très rarement rapportées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par rituximab.

## 7 Référentiels de Bon Usage nationaux du rituximab

Le rituximab ayant des indications en cancérologie et en médecine interne, il est concerné à la fois par un RBU rédigé par l'INCa et par un RBU rédigé par l'AFSSAPS.

Le Référentiel de Bon Usage "Cancers hématologiques de l'adulte" fut remis à jour plusieurs fois au cours de l'année 2011 et a modifié certaines indications du rituximab. De plus, deux nouveaux référentiels sont sortis en 2011 dans lesquels le rituximab apparaît : il s'agit des cancers pédiatriques publié en mai 2011 et des tumeurs cérébrales malignes de l'adulte en septembre 2011.

Les RBU identifient plusieurs Protocoles Thérapeutiques Temporaires pour le rituximab, ainsi que de nombreuses situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

## 7.1 PTT RITUXIMAB

### 7.1.1 Les PTT inchangés

- En cancérologie
- ❖ Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2ème ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP.
- Hors cancérologie
- ❖ Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique en échec d'une bithérapie immunosuppressive bien menée.
- ❖ Traitement de dernière ligne de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) cortico-résistante et en rechute après splénectomie.
- ❖ Traitement du pemphigus cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux corticoïdes
- ❖ Purpura thrombopénique idiopathique sévère (plaquettes < 30 000/ mm<sup>3</sup>) en cas de contre-indication ou échec ou rechute aux corticoïdes et/ ou aux immunoglobulines IV et de contre-indication ou échec à la splénectomie.
- ❖ Vascularites cryoglobulinémiques réfractaires aux antiviraux et /ou aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques
- ❖ Vascularites à ANCA réfractaires ou en rechute après traitement immunosuppresseur chez les patients ne pouvant être inclus dans des études cliniques

### 7.1.2 Les ajouts

- Hors cancérologie

- ❖ Purpura Thrombotique Thrombocytopénique auto-immun en phase aiguë réfractaire aux échanges plasmatiques (EP), défini par l'absence d'augmentation des plaquettes au 5ème jour malgré des EP quotidiens et/ou par la rechute du taux des plaquettes à l'espacement des EP, après avis du centre de référence. Ce PTT concerne les malades non inclus/non incluables (centres non activés...) dans l'étude PTT Ritux 2 en cours d'inclusion.

### 7.1.3 *Les suppressions*

- En cancérologie
- ❖ Lymphome à cellules du manteau en rechute en association avec une chimiothérapie contenant la fludarabine et/ou le cyclophosphamide et/ou la mitoxantrone et/ou la cytarabine et/ou la vincristine et/ou la doxorubicine. Suppression du PTT car il n'y a pas de besoin d'encadrer cette situation en 2ème ligne. L'utilisation se fait en 1ère ligne mais les données de la littérature sont à ce jour jugées insuffisantes pour évaluer le rapport bénéfice/risque.
- ❖ Prolifération EBV post-greffe (cellules souches et organes solides) : Suppression du PTT et travail de réévaluation avec l'AFSSAPS sur l'utilisation du rituximab dans les greffes
- Hors cancérologie
- ❖ Lupus érythémateux disséminé réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques : cette indication est retirée des PTT et mise dans les situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque. En effet, des études récentes ne montrent pas l'efficacité du rituximab dans les formes graves et réfractaires du lupus érythémateux systémique réfractaire à un traitement corticoïde bien conduit et à au moins une ligne d'immunosuppresseur.

## 7.2 SITUATIONS HORS AMM POUR LESQUELLES L'INSUFFISANCE DES DONNÉES NE PERMET

### PAS L'ÉVALUATION DU RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE

#### 7.2.1 *Les situations hors AMM avec insuffisance de données inchangées*

##### - En cancérologie

- ❖ Lymphome folliculaire en 1<sup>ère</sup> ligne et en monothérapie
- ❖ Lymphome à cellules du manteau en rechute et en monothérapie
- ❖ Lymphome à cellules du manteau en 1<sup>ère</sup> ligne en association avec une chimiothérapie de type Hyper CVAD ou CHOP
- ❖ Maladie de Hodgkin CD20 + de type Poppema (LPHD) en monothérapie
- ❖ Lymphome de la zone marginale en association

##### - Hors cancérologie

- ❖ Myopathies inflammatoires réfractaires à auto-anticorps spécifiques anti-SRP et anti- JO1
- ❖ Myosites à inclusion
- ❖ Myasthénies réfractaires
- ❖ Syndrome de Gougerot-Sjögren sévère avec manifestations systémiques
- ❖ Hémophilie avec inhibiteurs en échec de tolérance immune
- ❖ Traitement préventif et curatif du rejet de greffe cardiaque
- ❖ Traitement préventif et curatif du rejet de greffe rénale
- ❖ Traitement du rejet de greffe hépatique

### 7.2.2 Les ajouts

- En cancérologie
  - o Cancers hématologiques
  - ❖ Lymphome du manteau en 1<sup>ère</sup> ligne
  - ❖ Lymphome non hodgkinien de type MALT
  - ❖ Maladie de Waldenström
    - o Tumeurs cérébrales
    - ❖ Lymphomes cérébraux primitifs en rechute, rituximab en association à une chimiothérapie
    - ❖ Chimiothérapie d'induction par rituximab, en association à une chimiothérapie dans les lymphomes cérébraux primitifs nouvellement diagnostiqués, avant radiothérapie
  - o Cancers pédiatriques
  - ❖ Prolifération EBV post-greffe en 1<sup>ère</sup> ligne, en monothérapie ou en association à une chimiothérapie
  - ❖ Lymphome agressif diffus à grandes cellules B, lymphome de type Burkitt et autres lymphomes CD20+ associé à une chimiothérapie
  - ❖ Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B CD20+ en rechute en association
  - ❖ Maladie de Hodgkin CD20+ de type Poppema (LPHD)
- Hors cancérologie
- ❖ Purpura thrombotique thrombocytopénique grave (défini par une souffrance cérébrale et/ou cardiaque) en association aux échanges plasmatiques

- ❖ Purpura thrombotique thrombocytopénique en phase de rémission après échanges plasmatiques avec persistance d'un déficit sévère acquis en ADAMTS-13 (activité < 15 % et anticorps détectables par la méthode ELISA).
- ❖ Lupus érythémateux disséminé réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques

### 7.2.3 *Les suppressions*

- En cancérologie
- ❖ Lymphome CD20+ associé au VIH
- ❖ Leucémie lymphoïde chronique en monothérapie

---

**TROISIEME PARTIE : Suivi régional du rituximab**

---

# 1 Méthodologie du suivi

## 1.1 MÉTHODOLOGIE DU SUIVI DES INDICATIONS DU RITUXIMAB

Un suivi des prescriptions du rituximab fut réalisé de 2009 à 2011 dans tous les établissements publics et privés MCO de la région Haute-Normandie : pour 2009 et 2010, il s'agissait d'un suivi rétrospectif à partir des données du PMSI, et pour 2011 d'un suivi régional prospectif.

### *1.1.1 Méthodologie du suivi rétrospectif 2009 et 2010*

L'OMÉDIT dispose d'un accès via le PMSI aux consommations nationales et régionales par médicament et par établissement, pour les établissements publics et privés. Les diagnostics principaux et reliés rattachés aux prescriptions des médicaments sont également disponibles. Cependant, l'accès direct aux données via la plateforme Internet e-PMSI ne nous permirent pas de connaître les indications par patient, mais seulement les indications reliées à un nombre de séjours/séances.

Pour connaître l'indication par patient, nous avons dû exploiter les CD-Rom des données PMSI de 2009 et de 2010, envoyés chaque année aux ARS par l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation). Ceux-ci nous permirent de réaliser le chaînage des patients et de connaître pour chaque patient, identifié par un numéro anonymisé unique, le

médicament administré, le diagnostic principal, relié et associé, l'acte CCAM, la durée du séjour ...

En cancérologie, le diagnostic principal relevé pour le rituximab fut le plus souvent "séance de chimiothérapie pour tumeur", nous avons donc utilisé également le diagnostic relié pour avoir plus de précisions.

Les données de ce CD-Rom ne nous permettaient pas de connaître les associations de traitement : nous ne pouvions donc pas connaître le protocole de traitement utilisé. Nous n'avions pas non plus de précisions sur le stade de la maladie ni sur la ligne de traitement. Le classement des indications en AMM, PTT, hors AMM avec insuffisance de données ou autres ne put donc se faire que de façon approximative, ce qui surestima certainement la catégorie AMM pour 2009 et 2010 (cf. comparatif suivi rétrospectif et prospectif réalisé).

### *1.1.2 Méthodologie du suivi prospectif 2011*

Afin d'obtenir des résultats plus précis et exhaustifs, le recensement des indications du rituximab fut réalisé de façon prospective en 2011 auprès des douze établissements de la région concernés.

Le recueil s'est organisé en deux périodes différentes. Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 mars 2011, toutes les indications des patients traités par rituximab furent recueillies, ce qui constitua la file active des patients. Puis entre le 1<sup>er</sup> avril et le 31 décembre 2011, seules les indications des initiations de traitement par rituximab furent recueillies et transmises à l'OMÉDIT, de façon trimestrielle.

Pour réaliser ce recueil, chaque établissement de la région renseigna un tableau comportant plusieurs onglets :

- AMM : nombre de patients concernés pour chaque indication AMM.
- recueil des PTT : nombre de patients concernés pour chaque indication PTT
- hors AMM insuffisance de données : pour chaque patient (initiales selon le format première lettre du nom et deux premières lettres du prénom), indication et justification obligatoire du prescripteur
- autres prescriptions (non listées dans les autres feuilles) : pour chaque patient : initiales, indication précise et justification obligatoire du prescripteur.

Une fiche de recueil des indications fut également proposée pour faciliter le recueil en interne, avec des cases à cocher, permettant au prescripteur d'apporter sa justification pour les hors référentiels. Une copie de cette fiche pouvait être laissée dans le dossier du patient afin de rendre facilement disponible la justification en cas de contrôle.

## 1.2 MÉTHODOLOGIE DU RECUEIL DES ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES ET DES GROSSESSES

Pendant toute la durée du suivi, si un évènement indésirable, notamment infectieux (infections pyogènes ou opportunistes), survenait pendant le traitement ou dans une période d'un an après la dernière injection, la fiche intitulée " déclaration des évènements indésirables, y compris infectieux (infections pyogènes ou opportunistes), nécessitant l'intervention du clinicien chez les patients traités par Mabthera®" devait être renseignée et transmise au Centre Régional de Pharmacovigilance de Rouen. De la même façon, pour toute grossesse déclarée pendant le traitement ou dans une période d'un an après la dernière injection, la fiche

intitulée " suivi de grossesse des patientes sous Mabthera® " devait être renseignée et transmise au CRPV de Rouen.

Ces déclarations au CRPV firent l'objet d'une analyse par le centre de pharmacovigilance selon la méthode française d'imputabilité.

### 1.3 LA MÉTHODE FRANÇAISE D'IMPUTABILITÉ

Les CRPV ont pour mission d'identifier, d'évaluer et de prévenir le risque médicamenteux.

Afin d'éviter les variabilités d'interprétation et de faciliter les comparaisons entre les différents centres, une "méthode française d'imputabilité" [13] fut créée par Monsieur Bégaud. Elle distingue pour chaque médicament une imputabilité intrinsèque (se basant sur des critères chronologiques et sémiologiques ne concernant que le cas clinique) et une imputabilité extrinsèque (ne se basant que sur les connaissances bibliographiques).

#### 1.3.1 *L'imputabilité intrinsèque*

Elle repose sur sept critères répartis en deux groupes : critères chronologiques et sémiologiques. C'est une analyse portée de manière indépendante sur chaque médicament pris par le malade, qui ne doit pas être influencée par l'imputabilité des médicaments associés.

**Les critères chronologiques** portent sur:

- Le délai de survenue : Il sépare la date d'introduction d'un médicament de la date de survenue de la réaction. Il est qualifié de « très suggestif », « compatible » ou « incompatible ».
- L'évolution : Elle est jugée « suggestive » d'une origine médicamenteuse lorsque l'effet régresse à l'arrêt du médicament. Elle est dite « non concluante » lorsque la guérison est obtenue par un traitement symptomatique ou lorsque le traitement est poursuivi. Elle est dite « non suggestive » lorsque les anomalies persistent malgré l'arrêt du médicament supposé responsable ou lorsqu'on observe un retour à la normale malgré la poursuite du traitement.
- La réadministration : Il s'agit de la séquence des évènements après réadministration ou reprise du médicament. Elle peut être "positive (R+)" (récidive de l'effet), "négative (R-)" ou "non faite (R0)".

Le délai de survenue, l'évolution à l'arrêt du médicament et les conséquences de la réadministration permettent de calculer un score d'imputabilité chronologique, coté C3 (chronologie « vraisemblable »), C2 (chronologie « plausible »), C1 (chronologie « douteuse ») ou C0 (chronologie « incompatible ») (cf. tableau 1)

		DÉLAI DE SURVENUE						Incompatible
		Très suggestif			Compatible			
RÉADMINISTRATION		R (+)	R (0)	R (-)	R (+)	R (0)	R (-)	
ÉVOLUTION	Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
	Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Tableau 1 : Score d'imputabilité chronologique

**Les critères sémiologiques portent sur:**

- La sémiologie proprement dite. Elle peut être "évocatrice "du rôle du médicament ou il peut exister d' "autres éventualités" sémiologiques.
- Les facteurs favorisants. La présence de facteurs très favorisants et bien validés peuvent augmenter l'imputabilité du médicament.
- L'existence d'une autre explication. Elle peut être "absente" après réalisation d'un bilan approprié ou "possible" si non recherchée ou présente.
- L'existence d'examens complémentaires spécifiques fiables. Ils peuvent être "positifs", "négatifs" ou "non disponibles".

Ces différents critères définissent un score d'imputabilité sémiologique coté S3 (sémiologie « vraisemblable »), S2 (sémiologie « plausible ») ou S1 (sémiologie « douteuse ») (cf. tableau 2)

		SÉMIOLOGIE					
		Évocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
TEST SPECIFIQUE		L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)
<b>CAUSE NON MEDICAMEN-TEUSE</b>	Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Tableau 2 : Score d'imputabilité sémiologique

Finalement, les scores d'imputabilité chronologique et sémiologique permettent d'aboutir à un score d'imputabilité intrinsèque coté I4 (imputabilité intrinsèque « très

vraisemblable »), I3 (imputabilité intrinsèque « vraisemblable »), I2 (imputabilité intrinsèque « plausible »), I1 (imputabilité intrinsèque « douteuse ») ou I0 (imputabilité intrinsèque « paraissant exclue ») (cf. tableau 3)

	SÉMIOLOGIE		
CHRONOLOGIE	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

Tableau 3 : Score d'imputabilité intrinsèque

### 1.3.2 L'imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque prend en compte l'analyse des données bibliographiques. Elle est cotée B3 si la réaction est un effet notoire du médicament suspecté, c'est-à-dire si cet effet est mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ou les ouvrages de référence tels que le Martindale<sup>®</sup> ou le Meyler's<sup>®</sup>. L'imputabilité extrinsèque est B2 si de rares cas furent rapportés dans la littérature ou si la réaction était attendue du fait de données expérimentales. Elle est B1 si l'effet ne semble pas avoir déjà été rapporté (en pratique, la cotation B0 n'est pas utilisée car il est impossible de s'assurer de l'absence de cas rapportés dans l'ensemble des bases de données internationales).

## 2 Les résultats

### 2.1 PRATIQUES DE PRESCRIPTION

#### 2.1.1 *Suivi rétrospectif via le PMSI*

##### 2.1.1.1 Suivi rétrospectif des indications du rituximab en 2009

461 patients furent traités par rituximab au cours de l'année 2009 dans la région, dont 79 dans un établissement privé et 382 dans un établissement public.

381 patients furent traités pour une indication correspondant *a priori* à l'AMM dont 283 pour un lymphome, 45 pour une leucémie lymphoïde chronique et 53 pour une polyarthrite rhumatoïde.

Parmi les 80 patients restants, 77 furent *a priori* traités pour une indication hors AMM :

- 13 situations temporairement acceptables dont la plupart étaient des purpura thrombopéniques idiopathiques.
- 6 situations correspondaient à une insuffisance de données, dont principalement des syndromes de Gougerot-Sjôgren.
- 58 autres situations, hors référentiels, furent relevées (26 pathologies différentes), la pathologie la plus fréquente pour cette catégorie étant la maladie de Waldenström (n=15). Parmi ces situations autres, des localisations de tumeur qui ne sont pas habituellement traitées par le rituximab furent retrouvées, tels que des cancers du sein ou bronchiques (n= 10).

Le taux de prescription AMM ou PTT, conforme aux recommandations des RBU, s'élevait donc *a priori* à 85.5% en 2009.

Nous avons pu relever 55 patients avec un problème d'encodage dans le PMSI. En effet, pour 52 d'entre eux, plusieurs diagnostics reliés différents pour un même patient furent renseignés. Pour certains, les diagnostics étaient assez proches et un seul diagnostic put donc être retenu, pour d'autres, les DR correspondaient à des pathologies différentes, raison pour laquelle il fut plus difficile de trancher. Pour ces cas un peu plus pointus, l'avis d'un médecin fut demandé pour essayer de ne retenir qu'un seul diagnostic.

Pour trois patients, l'indication ne put être précisée puisque des codages non liés à une pathologie traitée par rituximab furent détectés comme par exemple une fracture du poignet ou une sciatique lombo-sacrée. Ces situations pouvaient correspondre soit à des erreurs de codage, soit au motif de l'hospitalisation au décours de laquelle la perfusion de rituximab fut réalisée.

#### 2.1.1.2 Suivi rétrospectif des indications du rituximab en 2010

509 patients furent traités par rituximab au cours de l'année 2010 en Haute-Normandie, dont 105 dans un établissement privé et 404 dans un établissement public.

407 patients furent traités pour une indication *a priori* dans l'AMM dont 278 pour un lymphome, 70 pour une leucémie lymphoïde chronique et 59 pour une polyarthrite rhumatoïde.

102 patients étaient *a priori* traités pour une indication hors AMM :

- 19 situations temporairement acceptables avec des purpura thrombopéniques idiopathiques (12), des lupus érythémateux disséminés (4) et des pemphigus vulgaires (3).
- 15 situations avec insuffisance de données dont principalement des syndromes de Gougerot-Sjôgren (7) et des maladies de Hodgkin (5)
- 68 indications correspondaient à des autres situations, hors référentiels, représentant environ 20 pathologies différentes, dont la majoritaire était la maladie de Waldenström (n=15). Pour sept patients, des codages non liés à une pathologie traitée par rituximab furent détectés comme par exemple des tumeurs bronchiques, du colon ou du sein.

Le taux de prescription AMM ou PTT, conforme aux recommandations des RBU, s'élevait donc *a priori* à 83.6% en 2010.

Nous avons pu relever 32 patients avec un problème d'encodage dans le PMSI, qui comportaient des codages différents pour une même pathologie.

#### 2.1.1.3 Comparatif des deux années

Le nombre de patients traités par rituximab en 2010 augmenta de 10% par rapport à 2009 (48 patients supplémentaires).

Le nombre de patients traités pour un lymphome ou une polyarthrite rhumatoïde était sensiblement le même entre les deux années. Par contre, le nombre de patients traités pour leucémie lymphoïde chronique augmenta, passant de 45 en 2009 à 70 en 2010.

Le nombre d'indications hors AMM paraît également en hausse, passant de 77/461 (soit 16.7%) à 102/509 (soit 20.7%) en 2010. Parmi ces indications, les PTT augmentèrent légèrement, passant de 13/461 (soit 2.8%) à 19/509 (soit 3.7%). Les indications hors référentiel sont pour leur part passées de 64/461 (soit 13.9%) en 2009 à 83/509 (16.3%) en 2010.

Les problèmes de codage apparaissent quasiment deux fois moins nombreux : 55/461 en 2009 (11.9%) contre 32/509 (6.3%). Cette amélioration va de pair avec l'amélioration et la professionnalisation du codage dans les établissements.

#### 2.1.1.4 Les limites du suivi rétrospectif

Comme nous l'avons évoqué dans le chapitre précédent, le codage PMSI n'est pas assez précis pour savoir avec exactitude si un traitement par rituximab est conforme au référentiel de bon usage. En effet, il n'y a pas de précision concernant la ligne de traitement ou le protocole utilisé. Pour une indication donnée dans le PMSI, il est donc difficile de la classer avec certitude dans la catégorie AMM, PTT ou autres, ce qui motiva le suivi prospectif.

### 2.1.2 Suivi prospectif 2011

#### - Présentation de la cohorte :

Dans la région Haute-Normandie, 592 patients furent traités par du rituximab au cours de l'année 2011 (soit 83 patients supplémentaires par rapport à 2010). Les patients traités étaient répartis sur 12 établissements MCO de la région avec plus de la moitié des patients recevant leur traitement dans le centre de lutte contre le cancer de la région.

Les indications se répartissaient de la façon suivante : 62% dans l'AMM (366 patients), 13% dans les PTT (80 patients), 11% en hors AMM avec insuffisances de données (64 patients) et 14% dans d'autres indications (82 patients) (cf. figure 2).

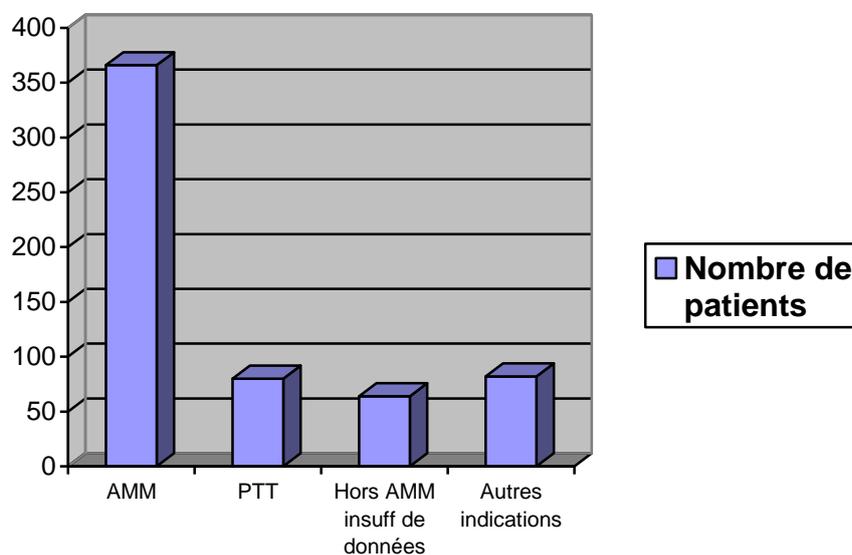


Figure 2 : Répartition des indications du rituximab

- Indications dans l'AMM :

277 patients furent traités pour une indication en cancérologie et 89 patients pour une polyarthrite rhumatoïde. Parmi les indications en cancérologie, 98 patients furent traités pour un lymphome folliculaire, 119 pour un lymphome non hodgkinien et 60 pour une leucémie lymphoïde chronique.

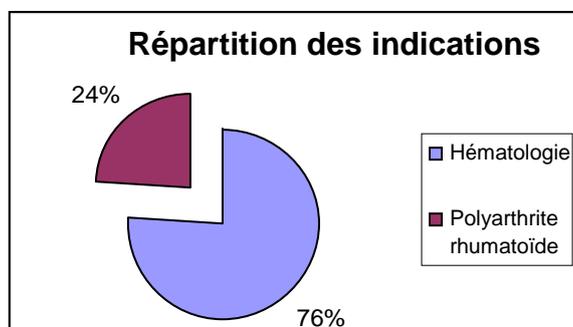


Figure 3 : Répartition des indications du rituximab dans l'AMM en 2011

INTITULE DU REFERENTIEL NATIONAL	Intitulé de l'AMM	Nombre de patients sur 2011
<b>RBUN Cancers hématologiques</b>	Traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie, en monothérapie	11
	Traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en association à une chimiothérapie, et n'ayant jamais été précédemment traités	51
	Traitement d'entretien chez des patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans rituximab	36
	Lymphomes non hodgkiniens agressifs diffus à grandes cellules B, CD-20+, en association à une chimiothérapie CHOP	119
	Traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires, en association à une chimiothérapie	60
<b>RBUN rituximab (hors cancérologie)</b>	Polyarthrite rhumatoïde active, sévère en association au méthotrexate chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF	89

Tableau 4 : Répartition du nombre de patients sur l'année 2011 traités par rituximab pour une indication dans l'AMM.

- Indications correspondant à un PTT :

80 patients furent traités pour une indication faisant partie des protocoles thérapeutiques temporaires avec 38 pour une indication en cancérologie et 42 pour une indication hors cancérologie.

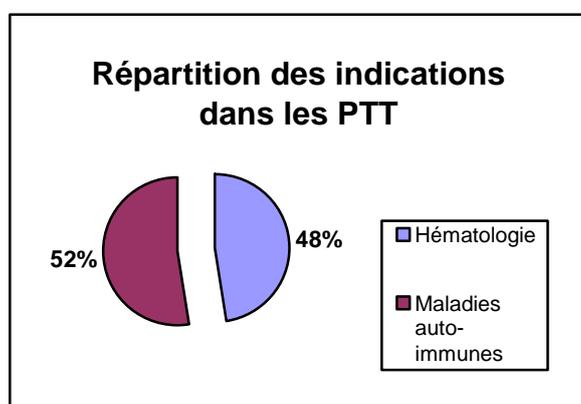


Figure 4 : Répartition des indications du rituximab dans les PTT en 2011

INTITULE DU REFERENTIEL NATIONAL DE BON USAGE	Libellés des Protocoles Thérapeutiques Temporaires (PTT)	Nombre de patients sur 2011
RBUN Cancers hématologiques	Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2 <sup>ème</sup> ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP	24
	Lymphome à cellule du manteau en rechute en association avec une chimiothérapie contenant le cyclophosphamide et/ou la fludarabine et/ou la mitoxantrone et/ou la cytarabine et/ou la vincristine et/ou la doxorubicine. <sup>1</sup>	13
	Prolifération EBV post-greffe (cellules souches et organes solides). <sup>1</sup>	1
RBUN Rituximab (hors oncologie)	Vascularites à ANCA (auto-anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires) réfractaires ou en rechute après traitement immunosuppresseur chez les patients ne pouvant être inclus dans les études cliniques	13
	Purpura thrombopénique idiopathique sévère (plaquettes < 30000/mm3) en cas de contre-indication ou d'échec ou de rechute aux corticoïdes et/ou aux immunoglobulines IV et de contre-indication ou d'échec à la splénectomie	11
	Vascularites cryoglobulinémiques réfractaires aux antiviraux et/ou aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques	9
	Traitement de dernière ligne de l'anémie hémolytique auto-immune (AHA) cortico-résistante et en rechute après splénectomie	4
	Pemphigus cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux corticoïdes	3
	Lupus érythémateux disséminé réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques	2
	Purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun en phase aiguë réfractaire aux échanges plasmatiques (EP) défini par l'absence d'augmentation des plaquettes au 5 <sup>ème</sup> jour malgré des EP quotidiens et/ou par la rechute du taux des plaquettes à l'espacement <sup>2</sup>	0
	Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique en échec d'une bithérapie immunosuppressive bien menée	0

<sup>1</sup>Indications supprimées des PTT à compter de juillet 2011

<sup>2</sup>Nouveau PTT à compter de juillet 2011

Tableau 5 : Répartition du nombre de patients sur l'année 2011 traités par rituximab pour une indication faisant partie des PTT.

- Indications Hors AMM avec insuffisance de données :

64 patients furent traités pour une indication hors AMM avec insuffisance de données :  
49 patients pour une indication en oncologie et 15 pour une indication hors oncologie.

Indications Hors AMM avec insuffisance de données	TOTAL
Lymphome de la zone marginale seul ou en association	24
Lymphome à cellules du manteau en rechute et en monothérapie	12
Lymphome à cellules du manteau en 1 <sup>ère</sup> ligne en association avec une chimiothérapie de type Hyper CVAD ou CHOP	5
Maladie de Waldenström en 1 <sup>ère</sup> ligne en association <sup>1</sup>	2
Maladie de Hodgkin CD20 + de type Poppema (LPHD) en monothérapie	2
Lymphome du manteau en 1 <sup>ère</sup> ligne <sup>1</sup>	2
Maladie de Waldenström en association en rechute <sup>1</sup>	1
Lymphome folliculaire en 1 <sup>ère</sup> ligne et en monothérapie	1
Maladie de Waldenström en monothérapie en 1 <sup>ère</sup> ligne ou en rechute <sup>1</sup>	0
Lymphome non hodgkinien de type MALT <sup>1</sup>	0
Lymphome CD20+ associé au VIH	0
Leucémie lymphoïde chronique en monothérapie	0
Traitement préventif et curatif du rejet de greffe cardiaque	6
Traitement préventif et curatif du rejet de greffe rénale	5
Syndrome de Gougerot-Sjögren sévère avec manifestations systémiques	3
Myopathies inflammatoires réfractaires à auto-anticorps spécifiques anti-SRP et anti-JO1	1
Myosites à inclusion	0
Myasthénies réfractaires	0
Hémophilie avec inhibiteurs en échec de tolérance immune	0
Traitement du rejet de greffe hépatique	0
Purpura thrombotique thrombocytopénique grave (défini par une souffrance cérébrale et/ou cardiaque) en association aux échanges plasmatiques	0
Purpura thrombotique thrombocytopénique en phase de rémission après échanges plasmatiques avec persistance d'un déficit sévère acquis en ADAMTS-13 (activité < 15% et anticorps détectables par méthode ELISA)	0

<sup>1</sup>Nouvelles indications hors AMM à compter de juillet 2011

Tableau 6 : Répartition du nombre de patients sur l'année 2011 traités par rituximab pour une indication hors AMM avec insuffisance de données.

- Indications « autres » :

82 patients furent traités pour une indication ne faisant pas partie des RBU dont 50 pour une indication en cancérologie et 32 pour une indication hors cancérologie.

Indications "autres"	TOTAL
LNH association rituximab- bendamustine	13
Lymphomes bas grade x <sup>ème</sup> ligne chimio	7
Lymphome du Manteau en 1 <sup>ère</sup> intention <sup>1</sup>	6
Maladie de Waldenström <sup>1</sup>	5
Maladie de Waldenström (du moins MGUS IgM) avec IgM à activité anti MAG <sup>1</sup>	3
Thrombopénie immunologique associée à une LLC	2
Maladie de Hodgkin rituximab- bendamustine	2
Lymphome B diffus à grandes cellules R IVA	2
Gammopathie monoclonale à Ig M associé à une neuropathie	2
LNH diffus à grandes cellules B cérébral	2
Maladie de Hodgkin R MINE renforcé	1
Lymphome du Manteau rituximab + chloraminophene	1
Lymphome du manteau en rechute en association à la bendamustine	1
Lymphome non hodgkinien lymphoplasmocytaire CD20+	1
Lymphome (sans précision)	1
LNH indolent	1
Syndrome des anti-synthétases	6
Encéphalite limbique auto-immune anti-NMDAR	4
Syndrome néphrotique secondaire à une néphropathie à lésion glomérulaire corticorésistante et résistante au cellcept	3
Prolifération EBV post-greffe en 1 <sup>ère</sup> ligne, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie en pédiatrie	3
Thrombopénie auto-immune	2
Neuropathie demyelinisante par Ig M lambda monoclonale, à activité anti-mag	2
Maladie de Devic	2
Anémie hémolytique auto-immune corticorésistante et en rechute sans splénectomie	1
Anémie hémolytique auto-immune	1
PAR active, sévère chez patient adulte en échec à 2 traitements anti-TNF, mais non associé au MTX	1
Déficit immunitaire / EBV / Lymphome	1
Prolifération EBV en pré-greffe MO dans un contexte de syndrome de Griscelli	1
LAL à cellules B CD20+ en rechute ou en association	1
Tumor flare reaction	1
Néphropathie à Ig A rapidement progressive sous corticoïdes	1
Rhumatologie (sans précision)	1
Polyneuropathie périphérique	1

<sup>1</sup>Indications faisant partie des situations hors AMM avec insuffisances de données à compter de juillet 2011

Tableau 7 : Répartition du nombre de patients sur l'année 2011 traités par rituximab pour une indication

« autre ».

- Justification des prescriptions

Les indications hors AMM avec insuffisance de données et celles n'apparaissant pas dans les RBU doivent faire l'objet d'une évaluation dans le cadre de pratiques pluridisciplinaires et d'une justification de la part du prescripteur, qui doit figurer dans le dossier du patient.

Les justifications attendues peuvent être des travaux de sociétés savantes, des publications de revues internationales à comité de lecture (non mentionnées dans les RBU), et/ou des justifications cliniques relatives au patient.

Pour ces indications, 122 prescriptions furent justifiées soit uniquement par de la bibliographie (85 prescriptions), soit uniquement par des données cliniques (24 prescriptions) ou par de la bibliographie associée à des données cliniques (13 prescriptions). Les justifications bibliographiques fournies n'étaient pas référencées dans les RBU.

Pour 24 prescriptions, aucune justification ne fut transmise à l'OMÉDIT, ce qui représente 16% des indications devant être justifiées.

Justifications Insuffisance de données et autres indications	TOTAL	
	Justification biblio	85
Justification clinique	24	16%
Justification biblio+clinique	13	9%
<b>TOTAL Prescriptions justifiées</b>	<b>122</b>	<b>84%</b>
Pas de justification	24	16%

Tableau 8 : Nombre de justifications des prescriptions de rituximab pour les indications hors AMM avec insuffisance de données et autres.

- Evolution des indications et des justifications au cours de l'année 2011

Pour la file active des patients traités entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 mars 2011, 63% des prescriptions correspondaient à l'AMM du produit, 16% à des PTT et 21% à des indications hors AMM avec insuffisance de données ou autres (cf. Tableau 9).

FILE ACTIVE						
Indications dans l'AMM		PTT		Indication hors AMM avec insuffisance de données	Autres indications	Total
Hématologie	Polyarthrite rhumatoïde	Hématologie	Autres			
151	23	27	17	26	32	276
87%	13%	61%	39%	45%	55%	
174		44		58		
63%		16%		21%		

Tableau 9 : Répartition des indications de rituximab pour la file active de patients (période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mars 2011).

A partir d'avril, les prescriptions correspondant aux nouveaux patients traités augmentèrent dans la catégorie hors AMM insuffisance de données et autres, au détriment des PTT. Le pourcentage de prescriptions réalisées dans le cadre de l'AMM restait lui relativement stable, avec une légère baisse.

	NOUVELLES INCLUSIONS						
	Indications dans l'AMM		PTT		Indication hors AMM avec insuffisance de données	Autres indications	Total
	Hématologie	Polyarthrite rhumatoïde	Hématologie	Autres			
avril-juin	38	28	5	12	11 (9%)	27 (22,3%)	121
juillet-septembre	42	22	2	6	12 (12,3%)	13 (13,4%)	97
octobre-décembre	46	16	4	7	15 (15,3%)	10 (10,2%)	98
<b>total avril-décembre</b>	<b>126</b>	<b>66</b>	<b>11</b>	<b>25</b>	<b>38</b>	<b>50</b>	<b>316</b>
	66%	34%	31%	69%	43%	57%	
	192		36		88		
	61%		11%		28%		

Tableau 10 : Répartition des indications de rituximab pour la période du 1<sup>er</sup> avril au 31 décembre 2011.

Nous pouvons cependant remarquer que le taux de justifications transmises progressa nettement au fil de l'année, passant de 79% à 96% pour le dernier trimestre.

Justifications Insuffisance de données et autres indications	FILE ACTIVE		NOUVELLES INCLUSIONS avril-juin		NOUVELLES INCLUSIONS juillet-septembre		NOUVELLES INCLUSIONS octobre-décembre	
Justification biblio	36	62%	24	63%	11	44%	14	56%
Justification clinique	8	14%	2	5%	7	28%	7	28%
Justification biblio+clinique	2	3%	3	8%	5	20%	3	12%
<b>TOTAL Prescriptions justifiées</b>	<b>46</b>	<b>79%</b>	<b>29</b>	<b>76%</b>	<b>23</b>	<b>92%</b>	<b>24</b>	<b>96%</b>
Pas de justification	12	21%	9	24%	2	8%	1	4%
<b>TOTAL</b>	<b>58</b>	<b>100%</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>	<b>25</b>	<b>100%</b>	<b>25</b>	<b>100%</b>

Tableau 11 : Evolution du nombre de justifications des prescriptions de rituximab au cours de l'année 2011.

### 2.1.3 Comparatif suivi rétrospectif via le PMSI et suivi prospectif

La répartition des indications entre les données provenant du PMSI et celles du suivi prospectif ne sont pas superposables.

	2009	2010	2011
Nombre de patients	461	509	592
<b>AMM</b>	<b>83% (381)</b>	<b>80% (407)</b>	<b>62% (366)</b>
Lymphome	61% (283)	54,5% (278)	37% (217)
LLC	10% (45)	14% (70)	10% (60)
PR	12% (53)	11,5% (59)	15% (89)
<b>Hors AMM</b>	<b>17% (77)</b>	<b>20% (102)</b>	<b>38% (226)</b>
PTT	3% (13)	4% (19)	13% (80)
Insuffisance de données	1% (6)	3% (15)	11% (64)
Autres	13% (58)	13% (68)	14% (82)

Tableau 12 : Répartition des indications entre les données du PMSI et celles du suivi prospectif.

En effet, concernant les indications dans l'AMM, elles représentaient 62% des prescriptions avec le suivi prospectif alors qu'elles atteignaient environ 80% via le PMSI.

Les indications hors AMM étaient ainsi plus importantes dans le suivi prospectif (38%) que via le PMSI (17 à 20%).

Les lymphomes traités dans le cadre de l'AMM apparaissaient moins nombreux avec le suivi prospectif, alors que ceux correspondant à un PTT ou à la catégorie hors AMM insuffisance de données étaient plus importants. Même si la comparaison intervient sur des périodes différentes, cette observation tend à mettre en évidence les difficultés de précision du suivi réalisé via le PMSI pour la cancérologie.

A contrario, le nombre de PR traitées par rituximab dans le cadre de l'AMM paraît assez bien estimé par le PMSI.

Afin de vérifier ces hypothèses, nous avons réalisé une étude complémentaire sur le premier trimestre 2011. Il s'agissait de comparer, sur une même période, les données du suivi prospectif avec celles du PMSI.

Nous avons pu constater, comme pour 2009 et 2010, qu'une répartition des indications via le PMSI était erronée et surestimait le taux de prescriptions dans l'AMM. Les indications a priori dans l'AMM représentaient 87% via le PMSI alors que sur la même période, seules 63% des indications se trouvaient effectivement dans l'AMM d'après le suivi prospectif.

Cette répartition révèle bien les limites de la base régionale PMSI évoquées précédemment.

## 2.2 SUIVI DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ET SUIVI DE GROSSESSE

Un bilan régional sur les effets indésirables concernant le rituximab déclarés au CRPV de Rouen, ainsi que ceux recensés dans la littérature et via le registre AIR-PR mis en place par la Société Française de Rhumatologie montraient des effets cutanés, infectieux et des réactions immédiates supérieures à ceux décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. La fréquence de ces effets paraissait d'ailleurs plus élevée dans la région concernant les indications hors AMM, ce qui motiva ce suivi en parallèle du suivi des indications. De plus, vu le peu de données concernant les grossesses sous rituximab, un suivi a également été fait sur cette période.

### 2.2.1 Données de la littérature

L'utilisation du rituximab dans les hémopathies malignes et les maladies auto-immunes se développe de plus en plus notamment dans des indications hors AMM telles que le purpura thrombopénique idiopathique (PTI), le purpura thrombopénique thrombocytopéniques (PTT), le lupus érythémateux disséminé ou bien encore l'anémie hémolytique auto-immune. Un certain nombre d'études montre que l'incidence des effets secondaires graves est faible mais non négligeable. En particulier, le risque d'infection et de réactivation virale est une préoccupation majeure. En effet, le rituximab provoquant une déplétion en lymphocyte B, cette préoccupation est légitime.

Une revue récente de la littérature de 2011 [14] montre que le rituximab augmente de façon significative le risque d'infection et de neutropénie chez les patients atteints de lymphome ou d'autres hémopathies malignes, et ce risque semble également dépendre de l'agent co-administré. Par exemple, l'association avec la fludarabine peut considérablement augmenter le risque d'infections opportunistes. Gürcan et al. [15] trouvent une incidence des infections sévères entre 2.8 et 45% avec une moyenne de 12.5% dans leur revue de la littérature portant sur le risque infectieux du rituximab dans les maladies auto-immunes.

Notre revue de la littérature est axée sur le risque infectieux du rituximab dans les maladies auto-immunes car les médecins faisant partie du groupe de travail sont des rhumatologues et donc confrontés à ce type de pathologies.

La littérature que nous avons retenue s'étend de 2007 à 2010. Il s'agit de revues ou d'études rétrospectives, randomisées ou bien de cohortes. Nous retrouvons un taux d'infections similaire voir légèrement supérieur à celui trouvé par Gürcan et al. [15] allant de

2.6% à 50% avec une moyenne de 13.2%. Les infections bactériennes les plus fréquemment rencontrées sont des pneumonies, des septicémies et un peu moins fréquemment des infections urinaires ; les infections virales sont principalement des zozas et des infections herpétiques. Ce taux d'infections est à moduler car dans la plupart des études les patients reçoivent des immunosuppresseurs.

D'autre part, dans une étude randomisée, en double aveugle, chez des patients ayant un lupus érythémateux disséminé, un taux d'infections sévères plus élevé est constaté dans le groupe placebo (17%) par rapport au groupe rituximab (9.5%) [16]. Mais le taux d'infection global est semblable entre les deux groupes. Là encore cette différence pourrait être due au traitement immunosuppresseur.

Etude, année (référence)	Pathologie	Nombres de patient	Taux d'infections	Type d'infection
Arnold et al., 2007 (17)	PTI	N= 306	2,60%	Pneumonie (n=5), méningite (n=1)
Ramos-Casals et al., 2008 (18)	Maladies auto immunes	N= 463	47 (10,1%) d'infections et 4 (0,8%) d'infections opportunistes	–
Gürçan et al., 2008 (15)	Maladies auto immunes	N= 389	Incidence des infections sévères entre 2,8 et 45% (moyenne de 12,5%)	–
Peterson et al., 2009 (19)	Maladies auto immunes de la peau	N= 71	7 patients (10%)	Pneumonie (n=2), sepsis (n=3)
Schmidt et al., 2009 (20)	Pemphigus	N= 136	18 patients (13%)	Pneumonie (n=6), sepsis (n=5)
Cooper et al., 2010 (21)	PTI	N= 303	Infections sévères: 7 patients (2,3%)	–
	PR	N= 520	Infections sévères : 5,2 pour 100 patients années (groupe RTX) 3,7 pour 100 patients années (groupe contrôle)	–
	Maladies auto immunes	N= 161	Infections sévères: 5% groupe RTX 2,5% groupe contrôle	–
Schmidt et al., 2008 (22)	Maladies auto immunes de la peau	N= 140	EI sévères: 22 patients (16%)	Sepsis (n=6), pneumonie (n=6),
	Lupus érythémateux	N= 257	EI sévères: 46 patients (18%) Infections sévères: 22 patients (8,6%)	Pneumonie (n=8), Zona (n=8), Infection urinaire (n=2), Septicémie (n=2), endocardite (n=1), Méningite (n=1)

Tableau 13 : Synthèse des publications ayant fait une revue de la littérature sur le taux d'infection observé après traitement par rituximab chez des patients atteints de maladies auto-immunes.

Etude, année (référence)	Pathologie	Type d'étude	Nombre de patients	Taux d'infections	Type d'infection
John Looney et al., 2008 (23)	PR	Essai de phase IIb et III contre placebo	–	5 pour 100 patients années avec RTX 3,4 pour 100 patients années sans RTX	–
Sailler et al., 2008 (24)	Maladies auto immunes	Etude rétrospective	N= 37	7/37 (19 %) ou 20,7 pour 100 patients années	Pneumopathie (n=4), septicémie (n=2)
Lafyatis et al., 2009 (25)	Sclérose cutanée systémique diffuse		N= 15	1 patient (6,7%)	infection urinaire et abcès dentaire
Melander et al., 2009 (26)	Néphrite lupique sévère	Etude rétrospective	N= 20	5 patients (25%)	choc septique (n=2) infection viral (n=3): oropharyngite et zona
Jensen et al., 2009 (27)	Maladies auto immunes de la peau		N= 10	5 patients (50%)	Erysipèle (n=2), cystite (n=1), pneumonie (n=1), sepsis (n=1)
Martinez Del Pero et al., 2009 (28)	Granulomatose de Wegener	Etude de cohorte	N= 34	10 patients (29%): 6 infections mineures (18%) et 4 infections majeurs (12%)	–
Merrill et al., 2010 (16)	Lupus érythémateux systémique	Etude randomisée double aveugle	88 sous placebo 169 sous RTX	infections sévères: 17% dans groupe placebo et 9,5% dans groupe RTX	infections respiratoires: 46,6% placebo, 49,1% RTX. Infection herpétique: 8% placebo, 15,4% RTX. Zona: 3,4% placebo, 9,5% RTX. Sepsis: 2,3% placebo, <1% RTX.
Meijer et al., 2010 (29)	Syndrome de Sjögren	Etude randomisée double aveugle	10 sous placebo 20 sous RTX	11 patients RTX (76 pour 100 patients années) 4 patients placebo (65 pour 100 patients années)	–
Catapano et al., 2010 (30)	Lupus érythémateux systémique	Suivi de patient	N= 31	infections sévères: 8 patients (26%)	–
Rhee et al., 2010 (31)	Anticorps cytoplasmique anti-neutrophile	Etude rétrospective	N= 39	1 patient (2,6%)	colite et virémie à cytomégalovirus
Terrier et al., 2010 (32)	Lupus érythémateux systémique	–	N= 136	infections sévères: 12 patients (9%) 6,6 pour 100 patients années	–

Tableau 14 : Synthèse des études sur le taux d'infection observé après traitement par rituximab chez des patients atteints de maladies auto-immunes.

Le risque d'infection après un traitement par rituximab existe mais est très difficile à quantifier. Des études à long terme et à grande échelle seraient nécessaires pour apprécier la part de responsabilité du rituximab qui n'est pas toujours clairement identifiée. La surveillance des patients traités par rituximab doit être renforcée concernant la survenue de complications infectieuses, notamment chez les patients ayant une co-administration d'immunosuppresseurs ou de molécules anti-cancéreuses.

### 2.2.2 Cas déclarés au CRPV de Rouen avant notre étude

De 2002 à 2010, 22 déclarations au CRPV de Rouen concernant le rituximab furent recensées.

Neuf déclarations correspondaient à des réactions liées à la perfusion telles que de la fièvre ou des éruptions cutanées.

Quatre infections furent déclarées et étaient toutes des pneumopathies.

Deux complications cardiaques ont été notifiées.

D'autres effets tels que agranulocytose, neutropénie, apparition de facteurs anti-nucléaires ou encore syndrome paranoïaque et confusionnel furent également rapportés.

Dix effets ont été déclarés pour des patients traités par rituximab pour une indication dans l'AMM (cf. Tableau 15).

Date de notification	Pathologie traitée par rituximab	Evènements indésirables	Imputabilité
<b>Réaction liée à la perfusion</b>			
2002	Lupus/thrombocytopénie secondaire	Fièvre, frissons après perfusion	I3, B3
2003	PTI réfractaire aux corticoïdes	Fièvre et lymphadénopathie	I1, B3
2006	Maladie de Waldenström	Fièvre	I3, B3
2006	Pseudo lymphome du cuir chevelu	Prurit, érythème, gonflement des lèvres	I3, B3
2006	PR	Eruption, dyspnée, œdème de la face	I1, B3
2007	LNH folliculaire	Erythème, hypotension, fièvre	I3, B3
2007	Lymphome du manteau de bas grade	Eruption érythémateuse	I1, B1
2010	LNH diffus à grandes cellules	œdème de Quincke, HTA	I3, B3
2010	Lymphome des zones marginales	Eruption maculo-papuleuse	I1, B3
<b>Infection</b>			
2004	Lymphome non hodgkinien	Pneumopathie interstitielle	I1, B4
2006	LNH testiculaire	Pneumopathie interstitielle	I1, B3
2010	Maladie de Waldenström	Pneumopathie	I1, B3
2010	PR	Pneumopathie	I1, B3
<b>Evènements cardiaques</b>			
2007	PR	Arythmie auriculaire	I1, B3
2009	PR	Spasme coronarien	I3, B3
<b>Effets hématologiques</b>			
2010	Lymphome du manteau	Agranulocytose	I1, B3
2010	Syndrome des anti-synthétases	neutropénie	I1, B3
<b>Autres</b>			
2006	Lymphome folliculaire	syndrome paranoïaque et confusionnel	I1, B2
2008	Pemphigus superficiel	Facteurs anti-nucléaires	I1, B1
2009	Lymphome abdominal	Hypertrophie parotidienne	I1, B1
2010	PR	Lymphome malin	I1, B3
2010	Lymphome B diffus à grandes cellules	Détresse respiratoire	I1

Tableau 15 : Cas de pharmacovigilance déclarés au CRPV de Rouen entre 2002 et 2010 concernant le rituximab.

➤ **Détail des cas d'infections**

Comme nous venons de le voir, quatre complications infectieuses furent déclarées.

### 1<sup>er</sup> cas :

Patient de 75 ans, traité par R-CHOP pour un lymphome non hodgkinien stade IV qui a développé, à J10 d'une 7<sup>ème</sup> cure (3 mois de traitement) un syndrome interstitiel pulmonaire bilatéral dans un contexte de fièvre persistante. Les hémocultures étaient positives à Staph Méti S à l'entrée, le patient avait reçu une antibiothérapie adaptée. L'ensemble du tableau étant resté peu évocateur d'une origine infectieuse, une pneumopathie interstitielle médicamenteuse a été évoquée.

### 2<sup>ème</sup> cas :

Patient de 81 ans traité par Mini-CHOP rituximab dans le cadre d'un lymphome non hodgkinien testiculaire. A J15 de la 2<sup>ème</sup> cure, le patient a été hospitalisé pour pneumopathie interstitielle bilatérale immunoallergique (dyspnée aigue associée à un syndrome fébrile à 39°C). Au scanner, il a été montré un syndrome interstitiel des deux bases avec aspect de verre dépoli. Au plan biologique, il avait été relevé l'existence d'un Streptocoque et d'un Neisseria. Une antibiothérapie fut mise en place comprenant Augmentin<sup>®</sup> et Rovamycine<sup>®</sup>. L'évolution fut favorable sans corticothérapie.

### 3<sup>ème</sup> cas :

Un patient de 74 ans, traité par rituximab pour une maladie de Waldenström, fut hospitalisé trois mois après sa dernière perfusion pour une dyspnée d'apparition progressive associée à une toux sèche, et à un malaise sans perte de connaissance. Une pneumopathie interstitielle bilatérale radiologique, hypoxémiante fut mise en évidence. Il fut traité par antibiothérapie (Rocéphine<sup>®</sup> et Rovamycine<sup>®</sup>). Une détresse respiratoire était survenue au décours de la fibroscopie bronchique conduisant à son transfert en réanimation et à une intubation. Le traitement initial était Rocéphine<sup>®</sup>, Tavanic<sup>®</sup>, Netromycine<sup>®</sup>, Bactrim<sup>®</sup>. Le

lavage broncho-alvéolaire retrouvait un entérocoque faecium, l'aspiration bronchique du candida albicans. Le traitement fut réduit à Amoxicilline® et Triflucan®. L'insuffisance rénale d'allure fonctionnelle s'étant aggravée, elle a nécessité une hémodiafiltration continue. L'évolution fut défavorable avec syndrome de défaillance multi-viscérale. Le patient est décédé.

#### 4<sup>ème</sup> cas :

Une patiente de 66 ans suivie pour PR et en échec d'anti-TNF alpha recevait depuis 4 ans du Methotrexate® et du rituximab (deux bolus en 2005, un en 2008 et deux en 2009). Un mois après sa dernière injection de rituximab, elle était hospitalisée pour pneumopathie hypoxémiante. Après une amélioration transitoire, son état s'était aggravé de nouveau motivant l'hospitalisation en réanimation. La patiente est décédée. L'électrophorèse des protéines avant bolus était normale. La patiente avait reçu une vaccination antigrippale et antipneumococcique avant la réintroduction du traitement en 2009. Pas de prélèvement bactériologique réalisé.

Les cas d'infections décrits ci-dessus surviennent après un traitement par rituximab plus ou moins prolongé allant de un mois à quatre ans. De même, le délai de survenue des infections après la dernière injection est variable allant de deux semaines à plus de trois mois. S'agissant du dernier cas, des études semblent montrer une réponse vaccinale réduite après un traitement par rituximab [14,21]. Il est recommandé d'effectuer la vaccination avant l'utilisation du rituximab. Au moment de la vaccination, la patiente avait déjà reçu du rituximab 20 mois auparavant.

### 2.2.3 Cas déclarés en 2011 lors de l'étude

En 2011, sept cas d'événements indésirables sous rituximab ont été déclarés, dont deux seulement sont survenus en 2011. Les autres événements indésirables sont apparus au cours de l'année 2010. Les événements déclarés sont des réactions liées à la perfusion de type éruption (n=2), des infections de type pneumopathie et choc septique (n=2), des effets hématologiques (n=2) de type agranulocytose et erythroblastopénie. Ces effets indésirables sont survenus essentiellement pour des pathologies hors AMM (n=5).

Date de notification	Pathologie traitée par rituximab	Evènements indésirables	Imputabilité
<b>Réaction liée à la perfusion</b>			
2011*	Maladie de devic	Eruption maculopapuleuse	I1, B3
2011	LLC	Eruption papuleuse, prurit	I1, B3
<b>Infection</b>			
2011	PTI	Pneumopathie interstitielle	I1, B3
2011	PTI	Choc septique	I1, B3
<b>Effets hématologiques</b>			
2011	Lymphome diffus à grandes cellules B	Agranulocytose	I1, B3
2011	lymphoprolifération EBV	Erythroblastopénie	I1, B1
<b>Autres</b>			
2011*	Lymphome B des zones marginales	Accident vasculaire cérébral ischémique	I1, B1

\* Cas survenus en 2011

Tableau 16 : Cas de pharmacovigilance déclarés au CRPV de Rouen en 2011 concernant le rituximab.

Pendant la période de l'étude, seuls deux événements indésirables déclarés sont survenus :

- Une éruption maculopapuleuse est apparue chez une patiente traitée par rituximab pour une maladie de Devic. La patiente a reçu quatre injections de rituximab à une semaine d'intervalle et l'éruption est survenue trois jours après la dernière injection.

- Un déficit des membres supérieurs et inférieurs, partiel et régressif est apparu après la fin de la perfusion de rituximab (1<sup>ère</sup> cure). La patiente était traitée pour un lymphome B des zones marginales.

Un traitement par rituximab pendant une grossesse fut déclaré au CRPV. Il s'agissait d'une patiente de 34 ans, traitée pour un Lupus érythémateux systémique, compliqué de thrombopénie sévère par rituximab à la 21<sup>ème</sup> et 23<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Elle avait également reçu de la Tégéline<sup>®</sup> aux 14<sup>ème</sup>, 18<sup>ème</sup> et 20<sup>ème</sup> semaines ainsi que des corticoïdes (15<sup>ème</sup> semaine). La patiente accoucha d'un garçon sans malformation apparente. Un taux de lymphocyte B nul fut mis en évidence à la naissance chez l'enfant et chez la mère. La normalisation des lymphocytes B chez l'enfant s'est faite rapidement.

#### 2.2.4 Une sous notification manifeste

Malgré l'obligation légale de déclaration, il existe une réelle sous-notification des cas auprès des CRPV ou de l'AFSSAPS.

Des études récentes permirent de quantifier cette sous-notification à des valeurs variant, selon les médicaments, les pathologies traitées et la gravité des événements indésirables, entre 90 et 95%. Dans un travail concernant les hépatites médicamenteuses dans un hôpital universitaire, les auteurs trouvèrent une valeur d'un peu plus de 92%. Une autre équipe française calcula, à partir de trois autres exemples, des chiffres de sous-notification variant entre 94,74 et 95,84%. La notification spontanée ne renseigne pas sur les conditions d'exposition et ne prend pas en compte la taille de la population traitée, ce qui rend aléatoire le calcul du taux d'incidence du risque. Plusieurs facteurs peuvent influencer le taux de

notification, principalement, le délai depuis la commercialisation du médicament, la sensibilisation des professionnels de santé par les autorités sanitaires ou le média et l'indication du médicament. Elle est cependant la seule technique permettant de surveiller le médicament durant toute sa vie publique. Elle reste le moyen irremplaçable d'identification des événements indésirables inconnus jusqu'alors [33].

Le rituximab, comme tous les autres médicaments, est concerné par la notification obligatoire de tout effet grave et/ou inattendu, mais il souffre aussi d'une sous-déclaration qui rend difficile la connaissance exacte de la fréquence de ces effets.

### 3 Discussion

Le rituximab fait partie des molécules hors GHS ayant les plus nombreuses extensions d'AMM, mais aussi le plus fort taux de prescription hors référentiel. Il est de plus concerné par différents RBU et donc par plusieurs mises à jour des données.

En terme financier, le rituximab représente le troisième poste de dépense régionale pour les molécules hors GHS, avec environ quatre millions d'euros en 2010 (trois millions dans les établissements publics et un million dans les privés). Au niveau national, il fait également partie des cinq premières molécules hors GHS.

Il n'est donc pas surprenant que le rituximab fasse partie des molécules à contrôler dans les établissements, dans le cadre de la maîtrise médicalisée des dépenses de la liste en sus. Lors de ces contrôles, des dossiers sont tirés au sort pour chaque molécule traceur, et la conformité aux RBU est recherchée. De plus en plus d'ARS se servent des données régionales du PMSI pour cibler les prescriptions hors référentiels et faire un contrôle orienté sur ces prescriptions. Cependant, nous avons montré dans cette étude que les données PMSI sont incomplètes et ne permettent pas d'identifier précisément les situations hors référentiels, notamment pour la cancérologie, sauf dans le cas d'un organe non recensé dans les RBU (ex : sein et rituximab).

Le PMSI était à la base uniquement un outil de facturation, auquel nous essayons de faire faire autre chose : un suivi des indications. Il est évident que le codage a un impact financier pour l'établissement (un bon codage « rapporte plus ») mais il a également un impact sur la qualité des données qui sont exploitées par ailleurs. Un codage imprécis, comme une fracture du poignet pour le rituximab va inévitablement entraîner un contrôle par les tutelles.

Certains outils, comme la Codification InterOpérable, développée par PHAST, tendent d'ailleurs à repérer les indications hors référentiel dans un établissement de santé donné, de façon à vérifier la pertinence du codage et la justification de la prescription si nécessaire.

Le suivi prospectif reste donc le meilleur moyen d'avoir un bon reflet de la pratique. Toutefois, même dans ce cas, le taux d'utilisation hors AMM semble être différent de la réalité. En effet, il reste une part d'interprétation des RBU qui fait qu'un prescripteur donné considèrera une prescription en hors AMM, alors qu'un autre la classera dans l'AMM (considérant qu'il s'agit simplement d'une indication sous-jacente mais en lien avec l'AMM). Cette subjectivité est d'autant plus présente en hématologie où la classification des lymphomes relève souvent d'experts, mais existe aussi dans une moindre part en rhumatologie. A titre d'exemple, l'utilisation du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde sans association au méthotrexate atteindrait selon les spécialistes quasiment 30% des prescriptions dans cette indication, ce qui est stricto sensu hors AMM (l'AMM du rituximab précisant bien une utilisation dans la PR en association avec le méthotrexate). Or, nous pouvons remarquer que dans notre étude, seule une prescription de rituximab non associé au méthotrexate est déclarée dans la catégorie autres.

Le suivi prospectif a contraint les établissements à s'organiser pour récupérer les informations inhérentes aux prescriptions et au bon usage. Le suivi fut facilité pour ceux qui disposaient d'une informatisation des prescriptions et d'un accès au dossier informatisé du patient. L'organisation interne put être optimisée pour certains en modifiant les éléments tracés informatiquement, notamment la justification du prescripteur et le contenu du résumé de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. L'informatisation est donc une des pistes pour améliorer le suivi des hors référentiels, à condition qu'elle permette de recueillir les éléments suffisants (ce qui n'est pas toujours le cas en fonction des logiciels de prescription).

Nous pouvons remarquer qu'au cours de cette année de suivi, la justification des prescriptions hors référentiel a nettement progressé, passant de 79% pour la file active à 96% pour le dernier trimestre. La veille bibliographique régionale pourrait peut-être s'améliorer et se simplifier en lien avec l'harmonisation des thesaurus de cancérologie en cours de réalisation. En effet, une fois la définition de protocoles standard dans la région, la bibliographie pourrait être alimentée par un établissement et servir à d'autres.

**D'autre part**, les mises à jour des RBU sont nécessaires mais compliquent les suivis prospectifs et l'appropriation **des référentiels** par les établissements (des mises à jour sont ainsi nécessaires également dans les logiciels de prescription, et font parfois changer l'indication de « groupe », nécessitant une justification qui n'était pas demandée avant). Pour notre étude, nous avons ainsi **du** modifié à deux reprises le tableau et la fiche de suivi, ce qui a engendré des erreurs de saisie ou une utilisation de l'ancien modèle par les établissements.

Les résultats de ce suivi **ont été** transmis de façon anonymisée à l'AFSSAPS, l'INCa, la HAS, et la DGOS. Ces données régionales participent à la mise à jour des référentiels nationaux.

Concernant le suivi des événements indésirables, les données de la littérature montrent une augmentation des effets infectieux aussi bien chez des patients traités par rituximab pour des hémopathies malignes que pour des maladies auto-immunes. Néanmoins, les études donnent des taux très variables voir même contradictoires (une étude montre un taux d'infection supérieur dans le groupe placebo). Toutes ces études montrent bien les difficultés à mettre en évidence la responsabilité du rituximab dans la survenue de complications infectieuses. Les difficultés sont dues à la co-administration de molécules aussi impliquées

dans l'augmentation du taux d'infections (molécules anti-cancéreuses ou immunosuppresseurs) et le nombre de patients inclus dans les études est parfois trop faible.

Les déclarations enregistrées au CRPV de Rouen concernant le rituximab sont de plus en plus nombreuses au fil des ans passant de une en 2002 à sept en 2011. Cette augmentation est en lien direct avec une utilisation de plus en plus importante. Cependant, ces trois dernières années, le taux de déclarations est stable. L'utilisation dans des indications hors AMM étant fréquente, les professionnels de santé sont plus vigilants lors de l'apparition d'effets indésirables. En effet, plus de la moitié des déclarations concerne l'utilisation du rituximab dans des indications hors AMM. Le taux d'infection sévère est relativement faible puisque nous dénombrons seulement quatre infections pour 509 patients traités par rituximab au cours de l'année 2010 soit un taux de 0,8%. Ce taux est très certainement en dessous de la réalité car il existe une sous-notification manifeste. D'autre part, lorsque les professionnels déclarent, ils le font pour des effets graves et/ou inattendus et les seules déclarations retrouvées concernent effectivement des complications infectieuses graves ayant conduit pour la plupart au décès du patient.

## Conclusion

Ce suivi régional des prescriptions de rituximab a permis d'atteindre les objectifs fixés : connaître la répartition des indications vis-à-vis des Référentiels nationaux de Bon Usage, sensibiliser les prescripteurs à la nécessité de justifier les prescriptions hors référentiels, assurer une veille de l'innovation et transmettre aux instances nationales la synthèse des nouvelles indications et des nouvelles références bibliographiques pour la mise à jour des RBU.

Concernant la déclaration des évènements indésirables, notamment infectieux, la notification s'est révélée conforme à celles des dernières années, montrant un taux stable. Des complications infectieuses sont présentes mais ne semblent pas très importantes.

Les établissements de santé concernés par des prescriptions de rituximab ont tous participé au recueil régional, ce qui a permis d'être exhaustif. Ce recueil nécessita de leur part une organisation interne importante (suivi de toutes les prescriptions et récupération de la justification du prescripteur) qui eut également une vertu pédagogique avant la mise en place effective des contrôles sur place pilotés par l'ARS et l'assurance maladie.

Les établissements purent valoriser ce recueil dans le cadre d'une évaluation du respect des Référentiels de produits hors GHS dans le rapport d'étape du Contrat de Bon Usage.

Afin de suivre l'évolution de la répartition des indications, un suivi ponctuel mais annuel est envisagé, pour l'ensemble des molécules hors GHS, dans le cadre de l'évolution du décret du Contrat de Bon Usage.

## Références bibliographiques

[1] LOI n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004 (J.O. 19 décembre 2003).

[2] Loi n° 91-738 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière (J.O. 2 août 1991).

[3] ATIH. Le programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. <http://www.atih.sante.fr/?id=0002300005FF>, consulté le 30 novembre 2011.

[4] C. Le Bihan, P. Landais, Tarification à l'Activité (T2A) : modalités de financement des hôpitaux publics. Service de Biostatistique et d'Informatique Médicale. Université Paris 5 Hôpital Necker-Enfants Malades, 2005.

[www.spim.jussieu.fr/IMG/pdf/PMSI\\_texte\\_T2a\\_Landais\\_2005-2.pdf](http://www.spim.jussieu.fr/IMG/pdf/PMSI_texte_T2a_Landais_2005-2.pdf), consulté le 16 novembre 2011.

[5] Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (J.O. 26 août 2005).

[6] Décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (J.O. 4 novembre 2008)

[7] AFSSAPS, INCA, HAS. Méthodologie générale d'élaboration des protocoles thérapeutique « hors-GHS ». Janvier 2007

[8] AFSSAPS, INCA, HAS. Référentiels nationaux pour un bon usage des médicaments onéreux et innovants. Avril 2007.

[9] D. Maraninchi. Pharmaciens et Institut national du cancer : Partenaires pour la mise en œuvre du Plan Cancer. 19e Journée de l'Ordre, Paris le 9 novembre 2006. Bulletin de l'ordre des pharmaciens 2006 ; 393 : 421-429.

[10] Circulaire n°DHOS/E2/DSS/1C/2006/30 du 19 janvier 2006 relative à la mise en œuvre du contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

[11] Circulaire n°DHOS-F2/DSS-1A/2004-579 du 6 décembre 2004 relative à la campagne budgétaire pour 2004 des établissements sanitaires financés par dotation globale.

[12] JM Trivier. Présentation générale des OMEDITs. Réunion APHNEP, 8 février 2007.

[13] Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985; 40:111-8.

[14] T. Kelesidis, G. Daikos, D. Boumpas, S. Tsiodras. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *International journal of infectious diseases* 2011; (15): e2-e16.

[15] HM. Gürcan, DB. Keskin, JN.H. Stern, MA. Nitzberg, H Shekhani, A. Razzaque Ahmed. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *International Immunopharmacology* 2009 ; 9: 10–25.

[16] J. T. Merrill, C. M. Neuwelt, D. J. Wallace, J. C. Shanahan, K. M. Latinis, J. C. Oates et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus. The Randomized, Double-Blind, Phase II/III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial. *Arthritis and Rheumatism* 2010; 62 (1): 222–233.

- [17] D M. Arnold; F Dentali; M A. Crowther; R M. Meyer; R J. Cook; C Sigouin; G A. Fraser et al. Systematic Review: Efficacy and Safety of Rituximab for Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 25-33.
- [18] M Ramos-Casals, P Brito-Zero'n, S Muñoz, MJ Soto, and the BIOGEAS Study Group. A Systematic Review of the Off-Label Use of Biological Therapies in Systemic Autoimmune Diseases. *Medicine* 2008 ; 87: 345-364.
- [19] J D Peterson, L S Chan. Effectiveness and side effects of anti-CD20 therapy for autoantibody-mediated blistering skin diseases: A comprehensive survey of 71 consecutive patients from the Initial use to 2007. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009 ; 5: 1–7.
- [20] E Schmidt, M Goebeler, and D Zillikensa. Rituximab in Severe Pemphigus. *Contemporary Challenges in Autoimmunity: Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009 ; 1173: 683–691.
- [21] N. Cooper and D. M. Arnold. The effect of rituximab on humoral and cell mediated immunity and infection in the treatment of autoimmune diseases. *British Journal of Haematology* 2010; 149: 3–13.
- [22] E Schmidt and M Goebeler. CD20-directed therapy in autoimmune diseases involving the skin: role of rituximab. *Expert Rev. Dermatol.* 2008 ; 3 (3) : 259–278.
- [23] R. John Looney, R. Srinivasan, and L.H. Calabrese. The Effects of Rituximab on Immunocompetency in Patients With Autoimmune Disease. *Arthritis and Rheumatism* 2008 ; 58 (1) : 5–14.
- [24] L Sailler, C Attane, F Michenot, JM Canonge, L Rostaing, E Arlet-Suau et al. Rituximab off-label use for immune diseases: assessing adverse events in a single-centre drug-utilization survey. *Br J Clin Pharmacol* 2008 ; 66 (2) : 320–322.

[25] R Lafyatis, E Kissin, M York, G Farina, K Viger, MJ. Fritzler, PA. Merkel, and RW. Simms. B Cell Depletion With Rituximab in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2009 ; 60 (2) : 578–583.

[26] C Melander, M Sallée, P Trolliet, S Candon, X Belenfant, E Daugas et al. Rituximab in Severe Lupus Nephritis: Early B-Cell Depletion. Affects Long-Term Renal Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4: 579–587.

[27] A.Ø. Jensen, B.K. MØller, A. Vangkilde, B. Mark, E.R. Obitz, K. Kragballe, L. Iversen. Treatment of treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders with rituximab. *British Journal of Dermatology* 2009 ; 160: 1335–1362.

[28] M.Martinez Del Pero, A. Chaudhry, R.B. Jones, P. Sivasothy, P. Jani & D.Jayne. B-cell depletion with rituximab for refractory head and neck Wegener's granulomatosis: a cohort study. *Clin. Otolaryngol.* 2009 ; 34: 328–335.

[29] JM Meijer, PM Meiners, A Vissink, FKL Spijkervet, W Abdulahad, N Kamminga et al. Effective rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *American College of Rheumatology* 2010.

[30] F. Catapano, A.N. Chaudhry, R.B. Jones, K.G.C. Smith and D.W. Jayne. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 1-7.

[31] Eugene P. Rhee, Karen A. Laliberte, and John L. Niles. Rituximab as Maintenance Therapy for Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5.

[32] B. Terrier, Z. Amoura, P Ravaud, E. Hachulla, R. Jouenne, B. Combe et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AIR registry. *American College of Rheumatology* 2010.

[33] N. Tavassoli. Nouvelles Méthodes de Mesure du Risque Médicamenteux en Pharmacovigilance.  
Th Doctorat, Toulouse III, 2010.

**ANNEXE 1 : Bilan du référentiel de bon usage du rituximab  
de décembre 2011**

**REFERENTIELS DE BON USAGE DES MEDICAMENTS DE LA LISTE HORS-GHS  
BILAN DECEMBRE 2011**

**RITUXIMAB (hors cancérologie)**

	<b>AMM</b>	<b>SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES</b>	<b>SITUATIONS NON ACCEPTABLES</b>	<b>INSUFFISANCE DE DONNEES</b>
<b>MABTHERA®</b> Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polyarthrite rhumatoïde MabThera en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale</li> <li>- Lymphomes non-hodgkiniens (NHL)               <ul style="list-style-type: none"> <li>. en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.</li> <li>. en traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction.</li> <li>. en monothérapie pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.</li> <li>. en association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B CD20 +.</li> </ul> </li> <li>- Leucémie lymphoïde chronique (LLC) en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MabThera, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par MabThera en association à une chimiothérapie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vascularites cryoglobulinémiques réfractaires aux antiviraux et/ou aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques (avril 2008).</li> <li>- Vascularites à ANCA réfractaires ou en rechute après traitement immunosuppresseur chez les patients ne pouvant être inclus dans des études cliniques (avril 2008).</li> <li>- Pemphigus cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux corticoïdes (avril 2008).</li> <li>- Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique en échec d'une bithérapie immunosuppressive bien menée (avril 2008)</li> <li>- Purpura thrombopénique idiopathique sévère (plaquettes &lt; 30 000/ mm<sup>3</sup> ) en cas de contre-indication ou d'échec ou de rechute aux corticoïdes et/ ou aux immunoglobulines IV et de contre-indication ou d'échec à la splénectomie (avril 2008).</li> <li>- Traitement de dernière ligne de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) cortico-résistante et en rechute après splénectomie (avril 2008)</li> <li>- Purpura Thrombotique Thrombocytopénique auto-immun en phase aiguë réfractaire aux échanges plasmatiques (EP), défini par l'absence d'augmentation des plaquettes au 5ème jour malgré des EP quotidiens et/ou par la rechute du taux des plaquettes à l'espacement des EP, après avis du centre de référence* (juillet 2011)</li> </ul> <p>+ voir Mabthera dans la rubrique Anti-TNF et rituximab en cancérologie</p>	Sans objet	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Myopathies inflammatoires réfractaires à auto-anticorps spécifiques anti-SRP et anti-JO1 (avril 2008)</li> <li>- Myosite à inclusions (avril 2008)</li> <li>- Myasthénie réfractaires (avril 2008)</li> <li>- Syndrome de Gougerot-Sjôgren sévère avec manifestations systémiques (avril 2008)</li> <li>- Hémophilie avec inhibiteurs en échec de tolérance immune (avril 2008)</li> <li>- En cas de greffe d'organe (avril 2008) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>. traitement préventif et curatif du rejet de greffe cardiaque</li> <li>. traitement préventif et curatif du rejet de greffe rénale</li> <li>. traitement du rejet de greffe hépatique</li> </ul> </li> <li>- Purpura thrombotique thrombocytopénique grave (défini par une souffrance cérébrale et/ou cardiaque) en association aux échanges plasmatiques (juillet 2011)</li> <li>- Purpura thrombotique thrombocytopénique en phase de rémission après échanges plasmatiques avec persistance d'un déficit sévère acquis en ADAMTS-13 (activité &lt; 15 % et anticorps détectables par la méthode ELISA (juillet 2011)</li> <li>- Lupus érythémateux disséminé sévère réfractaire (décembre 2011)</li> </ul> <p>+ voir Mabthera dans la rubrique Anti-TNF et rituximab en cancérologie</p>

**REFERENTIELS DE BON USAGE DES MEDICAMENTS DE LA LISTE HORS-GHS  
BILAN DECEMBRE 2011**

**RITUXIMAB (en cancérologie)**

	<b>AMM</b>	<b>SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES</b>	<b>SITUATIONS NON ACCEPTABLES</b>	<b>INSUFFISANCE DE DONNEES</b>
<b>MABTHERA®</b> Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphomes non-hodgkiniens (NHL)               <ul style="list-style-type: none"> <li>. en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.</li> <li>. en traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction.</li> <li>. en monothérapie pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.</li> <li>. en association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B CD20 +.</li> </ul> </li> <li>- Leucémie lymphoïde chronique (LLC) en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MabThera, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par MabThera en association à une chimiothérapie.</li> <li>- Polyarthrite rhumatoïde MabThera en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2<sup>ème</sup> ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE et R-DHAP (juillet 2011)</li> <li>+ voir Mabthera dans la rubrique Anti-TNF et rituximab hors-cancérologie</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphome folliculaire en 1<sup>ère</sup> ligne et en monothérapie</li> <li>- Lymphome à cellules du manteau en rechute et en monothérapie</li> <li>- Lymphome à cellules du manteau en 1<sup>ère</sup> ligne en association avec une chimiothérapie de type Hyper CVAD ou CHOP</li> <li>- Maladie de Hodgkin CD20 + de type Poppema (LPHD) en monothérapie</li> <li>- Lymphome de la zone marginale en association</li> <li>- Lymphome du manteau en 1<sup>ère</sup> ligne</li> <li>- Lymphome non hodgkinien de type</li> <li>- Maladie de Waldenström (juillet 2011).</li> <li>- Lymphomes cérébraux primitifs en rechute, rituximab en association à une chimiothérapie (septembre 2011)</li> <li>- Chimiothérapie d'induction par rituximab, en association à une chimiothérapie dans les lymphomes cérébraux primitifs nouvellement diagnostiqués, avant radiothérapie (septembre 2011).</li> <li>- Prolifération EBV post-greffe en 1<sup>ère</sup> ligne, en monothérapie ou en association à une chimiothérapie</li> <li>- Lymphome agressif diffus à grandes cellules B, lymphome de type Burkitt et autres lymphomes CD20+ associé à une chimiothérapie</li> <li>- Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B CD20+ en rechute en association</li> <li>- Maladie de Hodgkin CD20+ de type Poppema (LPHD) (cancers pédiatriques mai 2011).</li> <li>+ voir Mabthera dans la rubrique Anti-TNF et rituximab hors-cancérologie</li> </ul>

## **ANNEXE 2 : Fiche de recueil des indications du rituximab**

## FICHE DE RECUEIL DES INDICATIONS

### OMÉDIT Haute-Normandie

Un recueil exhaustif des prescriptions de MABTHERA® est mis en place à compter du 1er janvier 2011 en Haute-Normandie.

Pour rappel, toute initiation d'un traitement par Mabthera pour une indication hors AMM et hors situations temporairement acceptables doit être justifiée par le prescripteur (c'est à dire une situation hors-AMM avec insuffisance de données, ou une situation "autre"). La justification doit être facilement disponible dans le dossier du patient en cas de contrôle T2A, c'est pourquoi nous vous proposons de la noter directement sur la fiche de recueil et d'en laisser un exemplaire dans le dossier du patient (si vous n'avez pas déjà mis en place de fiche de recueil du hors AMM dans votre établissement).

#### **AMM**

- Polyarthrite rhumatoïde active, sévère en association au méthotrexate chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti- TNF
- Traitement de patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie, en monothérapie
- Traitement de patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en association à une chimiothérapie et n'ayant jamais été précédemment traités
- Traitements d'entretien chez des patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction
- Lymphomes non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20+, en association à une chimiothérapie CHOP
- Traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires, en association à une chimiothérapie

#### **Situations temporairement acceptables (PTT)**

- Traitement de dernière ligne de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) cortico-résistante et en rechute après splénectomie
- Vascularite cryoglobulinémique réfractaire aux anti-viraux et/ou aux immunosuppresseurs et /ou aux échanges plasmatiques
- Vascularite à ANCA réfractaire ou en rechute après traitement immunosuppresseur chez les patients ne pouvant être inclus dans les études cliniques
- Pemphigus cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux corticoïdes
- Purpura thrombopénique idiopathique sévère en cas de contre-indication ou d'échec ou de rechute aux corticoïdes et/ou aux immunoglobulines IV et de contre-indication ou échec de la splénectomie
- Purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun en phase aiguë réfractaire aux échanges plasmatiques (EP) défini par l'absence d'augmentation des plaquettes au 5ème jour malgré des EP quotidiens et/ou par la rechute du taux des plaquettes à l'espacement des EP, après avis du centre de référence
- Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2ème ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP
- Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique en échec d'une bithérapie immunosuppressive bien menée

**Situation hors AMM avec insuffisance de données**

- Myopathies inflammatoires réfractaires à auto-anticorps spécifiques anti-SRP et anti-J01
- Myosites à inclusion
- Myasthénies réfractaires
- Syndrome de Gougerot-Sjögren sévère avec manifestations systémiques
- Lupus érythémateux disséminé réfractaire aux immunosuppresseurs et /ou aux échanges plasmatiques
- Hémophilie avec inhibiteurs en échec de tolérance immune
- Traitement préventif et curatif du rejet de greffe cardiaque
- Traitement préventif et curatif du rejet de greffe rénale
- Traitement du rejet de greffe hépatique
- Purpura thrombotique thrombocytopénique grave (défini par une souffrance cérébrale et/ou cardiaque) en association aux échanges plasmatiques
- Purpura thrombotique thrombocytopénique en phase de rémission après échanges plasmatiques avec persistance d'un déficit sévère acquis en ADAMTS-13 (activité < 15 % et anticorps détectables par la méthode ELISA)
- Lymphome folliculaire en 1° ligne et en monothérapie
- Lymphome à cellules du manteau en rechute et en monothérapie
- Lymphome à cellules du manteau en 1ère ligne en association avec une chimiothérapie de type Hyper CVAD ou CHOP
- Lymphome du manteau en 1ière ligne
- Lymphome de la zone marginale en association
- Maladie de Hodgkin CD20 + de type Poppema (LPHD) en monothérapie
- Lymphome non hodgkinien de type MALT
- Maladie de Waldenström en 1ière ligne en association
- Maladie de Waldenström en association en rechute
- Maladie de Waldenström en monothérapie en 1ière ligne ou en rechute

**Situations non acceptables**

- Néant

Autre :

**ARGUMENTATION DE LA PRESCRIPTION EN CAS DE SITUATIONS HORS AMM AVEC INSUFFISANCE DE DONNEES OU AUTRES SITUATIONS NON LISTEES**

**TRAITEMENTS ANTÉRIEURS :**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**ARGUMENTATION QUI A CONDUIT A PRESCRIRE (ARGUMENT CLINIQUE OU REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE) :**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

### **ANNEXE 3 : Tableau de suivi des indications du rituximab**

## Suivi des AMM du rituximab

DCI	SPECIALITE	INTITULE DU REFERENTIEL NATIONAL DE BON USAGE (RBUN) HORS GHS publié par l'INCa, ou l'AFSSAPS	Intitulé de l'AMM	Nombre de patients traités du 1er janvier au 31 mars 2011 (file active)	Nombre de nouveaux patients traités du 1er avril au 30 juin 2011 (initiation)	Nombre de nouveaux patients traités du 1er juillet au 30 septembre 2011 (initiation)	Nombre de nouveaux patients traités du 1er octobre au 31 décembre 2011 (initiation)
RITUXIMAB	MABTHERA	<b>RBUN Cancers hématologiques Adultes</b>	Traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie, en monothérapie				
			Traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en association à une chimiothérapie, et n'ayant jamais été précédemment traités				
			Traitement d'entretien chez des patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction				
			Lymphomes non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD-20+, en association à une chimiothérapie CHOP				
			Traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires, en association à une chimiothérapie				
		<b>RBUN Rituximab (hors cancérologie)</b>	Polyarthrite rhumatoïde active, sévère en association au méthotrexate chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF				

## Suivi des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) du rituximab

DCI	SPECIALITE	INTITULE DU REFERENTIEL NATIONAL DE BON USAGE (RBUN) HORS GHS publié par l'INCa, ou l'AFSSAPS	Libellés des Protocoles Thérapeutiques Temporaires (PTT)	Nombre de patients traités du 1er janvier au 31 mars 2011 (file active)	Nombre de nouveaux patients traités du 1er avril au 30 juin 2011 (initiation)	Nombre de nouveaux patients traités du 1er juillet au 30 septembre 2011 (initiation)	Nombre de nouveaux patients traités du 1er octobre au 31 décembre 2011 (initiation)
RITUXIMAB	MABTHERA	<b>RBUN Cancers hématologiques</b>	Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2ème ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP				
		<b>RBUN Rituximab (hors cancérologie)</b>	Vascularites cryoglobulinémiques réfractaires aux antiviraux et/ou aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques				
			Vascularites à ANCA (auto-anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires) réfractaires ou en rechute après traitement immunosuppresseur chez les patients ne pouvant être inclus dans les études cliniques				
			Pemphigus cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux corticoïdes				
			Purpura thrombopénique idiopathique sévère (plaquettes < 30000/mm3) en cas de contre-indication ou d'échec ou de rechute aux corticoïdes et/ou aux immunoglobulines IV et de contre-indication ou d'échec à la splénectomie				
			Purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun en phase aiguë réfractaire aux échanges plasmatiques (EP) défini par l'absence d'augmentation des plaquettes au 5 <sup>ème</sup> jour malgré des EP quotidiens et/ou par la rechute du taux des plaquettes à l'espacement des EP, après avis du centre de référence				
			Traitement de dernière ligne de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) cortico-résistante et en rechute après splénectomie				
			Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique en échec d'une bithérapie immunosuppressive bien menée				

## Suivi des Hors AMM avec insuffisance de données du rituximab

Indications Hors AMM avec insuffisance de données	Initiales patient ( _ / _ _ )	Justification de la prescription OBLIGATOIRE *	Nombre de patients traités du 1er janvier au 31 mars 2011 (file active)	Nombre de nouveaux patients traités du 1er avril au 30 juin 2011 (initiation)	Nombre de nouveaux patients traités du 1er juillet au 30 septembre 2011 (initiation)	Nombre de nouveaux patients traités du 1er octobre au 31 décembre 2011 (initiation)
Myopathies inflammatoires réfractaires à auto-anticorps spécifiques anti-SRP et anti-J01						
Myosites à inclusion						
Myasthénies réfractaires						
Lupus érythémateux disséminé réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques						
Syndrome de Gougerot-Sjögren sévère avec manifestations systémiques						
Hémophilie avec inhibiteurs en échec de tolérance immune						
Traitement préventif et curatif du rejet de greffe cardiaque						
Traitement préventif et curatif du rejet de greffe rénale						
Traitement du rejet de greffe hépatique						
Purpura thrombotique thrombocytopénique grave (défini par une souffrance cérébrale et/ou cardiaque) en association aux échanges plasmatiques						

Purpura thrombotique thrombocytopénique en phase de rémission après échanges plasmatiques avec persistance d'un déficit sévère acquis en ADAMTS-13 (activité < 15% et anticorps détectables par méthode ELISA)						
Lymphome à cellules du manteau en rechute et en monothérapie						
Lymphome du manteau en 1ère ligne						
Lymphome à cellules du manteau en 1ère ligne en association avec une chimiothérapie de type Hyper CVAD ou CHOP						
Lymphome folliculaire en 1° ligne et en monothérapie						
Lymphome non hodgkinien de type MALT						
Lymphome de la zone marginale en association						
Maladie de Hodgkin CD20 + de type Poppema (LPHD) en monothérapie						
Maladie de Waldenström en 1ère ligne en association						
Maladie de Waldenström en association en rechute						
Maladie de Waldenström en monothérapie en 1ère ligne ou en rechute						



## **ANNEXE 4 : Fiche de recueil des événements indésirables**

**DECLARATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES, Y COMPRIS INFECTIEUX  
(INFECTIONS PYOGENES OU OPPORTUNISTES), NECESSITANT L'INTERVENTION DU  
CLINICIEN CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR MABTHERA**

**Praticien déclarant**

Nom : E-mail :  
Prénom : Tél. :

--

**Date**

<u>Identité du Patient</u>				
Nom :	Prénom :			
Sexe : <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/> Masculin	Poids :	Taille :	Date de naissance :	
<u>Antécédents :</u>				

**TRAITEMENT ACTUEL DU PATIENT**

**◇ MABTHERA :**

Indication :	
Date de début TTT	Date de Fin

Posologie	rythme	N°cure	Dernière administration		Lot
			Heure début	Heure fin	

**◇ Co-traitement**

Immunomodulateurs en cours ou arrêt depuis moins de 6 mois	Posologie	Début du traitement	Date d'arrêt (oui/non)	
			<input type="checkbox"/> poursuivi	<input type="checkbox"/> poursuivi
En cours	Posologie	Début du traitement	Date d'arrêt (oui/non)	Indication

<b>A Contacter :</b>	Pharmacovigilance : Tel : 0232889079	Fax : 0232889049	E- Mail : <a href="mailto:nathalie.massy@chu-rouen.fr">nathalie.massy@chu-rouen.fr</a>
----------------------	--------------------------------------	------------------	--



## **ANNEXE 5 : Fiche de suivi des grossesses**

**FICHE DE SUIVI  
GROSSESSE DES PATIENTES SOUS  
MABTHERA®**

**CRPV DE ROUEN**

**Demande de renseignement n°  
en date du**

Nom et adresse du déclarant (ou cachet)

**MÈRE**      Nom : .....      **Prénom** : .....

**Age** : .....      **Code postal** : .....

**ANTÉCÉDENTS**      ..... geste      ..... pare      **Rhésus** : + / -

- Facteurs de risque de prématurité      oui       non

    Alcool      oui       non

    Tabac      oui       non

    Professionnels

    Autres

- Antécédents obstétricaux

    Grossesses normales :

    Fausses-couches spontanées :      - terme :

    Fausses-couches provoquées :      - terme :

    Mort-nés :      Malformés :

- Antécédents familiaux ( malformations, retard psychomoteur, consanguinité...)

**GROSSESSE**      **Date des dernières règles** : .....

=> **accouchement prévu le** : .....      **lieu** : .....

- Grossesse induite      oui       non

Si oui, préciser le traitement utilisé : .....

**MÉDICAMENTS REÇUS AU COURS DE LA GROSSESSE**

PRODUITS	Posologie	Période de traitement			Indication
		Date début	Date fin	Terme	

**T.S.V.P. =>**



## Résumé

Le Rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD 20 indiqué dans les lymphomes non hodgkiniens, les leucémies lymphoïdes chroniques et dans la polyarthrite rhumatoïde. Il est également utilisé dans des pathologies de médecine interne, telles que l'anémie hémolytique auto-immune cortico-résistante, les vascularites réfractaires, le purpura thrombopénique idiopathique sévère ... Ces indications moins fréquentes correspondent pour la plupart à des situations temporairement acceptables (PTT) définies dans le Référentiel de Bon Usage (RBU) de l'AFSSAPS d'avril 2008. Cependant d'autres utilisations plus marginales peuvent correspondre à des situations avec insuffisance de données pour lesquelles il n'est pas possible de conclure à un bénéfice pour le patient en l'état actuel des connaissances.

Afin de connaître la nature et le volume des indications hors AMM du rituximab dans la région, nous avons réalisé un suivi rétrospectif sur 2009 et 2010 puis prospectif sur 2011 des indications du rituximab sur la région haut normande. Un suivi des événements indésirables notamment infectieux a aussi été effectué avec le CRPV de Rouen.

592 patients ont été traités par du rituximab au cours de l'année 2011. Les indications se répartissaient de la façon suivante : 62% dans l'AMM (366 patients), 13% dans les PTT (80 patients), 11% en hors AMM avec insuffisances de données (64 patients) et 14% dans d'autres indications (82 patients). 75% des prescriptions étaient conformes aux référentiels nationaux de bon usage. Les autres prescriptions hors AMM, hors référentiel nécessitent une justification. Pour 24 prescriptions, aucune justification ne nous a été transmise, ce qui représentent 16% des indications devant être justifiées.

La déclaration des événements indésirables en 2011 a été semblable aux années précédentes. Des complications infectieuses sont présentes mais ne semblent pas très importantes.

Ce suivi régional des prescriptions de rituximab a permis d'atteindre les objectifs fixés : connaître la répartition des indications vis-à-vis des Référentiels nationaux de Bon Usage, sensibiliser les prescripteurs à la nécessité de justifier les prescriptions hors référentiels, assurer une veille de l'innovation et transmettre aux instances nationales la synthèse des nouvelles indications et des nouvelles références bibliographiques pour la mise à jour des RBU.

Mots clés :

Rituximab, Bon usage, Événements indésirables

Nom - Prénom de l'étudiant: Mme HAUPAIS épouse SEHET Hélène

Nom du président de jury: Mr le Docteur Rémi VARIN

Date de soutenance de la thèse: 29 Mars 2012

Mention:.....

VU, le Président de Jury,

VU, le Directeur de la Section Pharmacie

De l'U.F.R Médecine - Pharmacie de ROUEN

## Résumé

Le Rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD 20 indiqué dans les lymphomes non hodgkiniens, les leucémies lymphoïdes chroniques et dans la polyarthrite rhumatoïde. Il est également utilisé dans des pathologies de médecine interne, telles que l'anémie hémolytique auto-immune cortico-résistante, les vascularites réfractaires, le purpura thrombopénique idiopathique sévère ... Ces indications moins fréquentes correspondent pour la plupart à des situations temporairement acceptables (PTT) définies dans le Référentiel de Bon Usage (RBU) de l'AFSSAPS d'avril 2008. Cependant d'autres utilisations plus marginales peuvent correspondre à des situations avec insuffisance de données pour lesquelles il n'est pas possible de conclure à un bénéfice pour le patient en l'état actuel des connaissances.

Afin de connaître la nature et le volume des indications hors AMM du rituximab dans la région, nous avons réalisé un suivi prospectif des indications du rituximab en 2011 sur la région haut normande. Un suivi des évènements indésirables notamment infectieux a aussi été effectué en relation avec le CRPV de Rouen.

592 patients ont été traités par du rituximab au cours de l'année 2011. Les indications se répartissaient de la façon suivante : 62% dans l'AMM (366 patients), 13% dans les PTT (80 patients), 11% en hors AMM avec insuffisances de données (64 patients) et 14% dans d'autres indications (82 patients). 75% des prescriptions sont conformes aux référentiels nationaux de bon usage. Les autres prescriptions hors AMM, hors référentiel nécessitent une justification. Pour 24 prescriptions, aucune justification ne nous a été transmise, ce qui représentent 16% des indications devant être justifiées.

La déclaration des évènements indésirables est semblable aux années précédentes. Des complications infectieuses sont présentes mais ne semblent pas très importantes.

Ce suivi régional des prescriptions de rituximab a permis d'atteindre les objectifs fixés : connaître la répartition des indications vis-à-vis des Référentiels nationaux de Bon Usage, sensibiliser les prescripteurs à la nécessité de justifier les prescriptions hors référentiels, assurer une veille de l'innovation et transmettre aux instances nationales la synthèse des nouvelles indications et des nouvelles références bibliographiques pour la mise à jour des RBU.

Mots clés :

Rituximab, Bon usage, Événements indésirables