



## Comment organiser une politique de choix homogène concernant la réévaluation des médicaments à l'hôpital par la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) ? Exemple de la classe des biphosphonates à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)

*How to manage a homogeneous decision policy for drugs reevaluation from the Pharmacy and Therapeutic Committee? Example of biphosphonates class in the Paris university hospital group*

BEDJIDIAN Sonia<sup>1</sup>,  
CORDONNIER Anne-Laure<sup>2</sup>,  
BROUARD Agnès<sup>3</sup>

1. Pharmacien assistant spécialiste,  
2. Pharmacien des hôpitaux,  
3. Pharmacien des hôpitaux, responsable du pôle PH-HP, AGEPS AP-HP, ESBUI – PHHP, Paris.

Auteur correspondant :  
BEDJIDIAN Sonia,  
AGEPS,  
UF ESBUI (7<sup>e</sup> étage),  
7, rue du Fer à Moulin,  
75005 PARIS

sbedjidian@hotmail.com

Article reçu le 15/01/08  
Accepté le 04/07/08  
Conflit d'intérêt : aucun

Pharm Hosp 2008; 43 (175) : 211-218  
© 2008. Elsevier Masson SAS.

### Résumé

La COMEDIMS réévalue périodiquement les médicaments disponibles à l'hôpital (groupe d'experts). Cette analyse présente l'élaboration en 2006 d'une méthodologie de réévaluation homogène des biphosphonates à l'AP-HP. La COMEDIMS a défini un arbre décisionnel basé sur l'intérêt thérapeutique hospitalier (ITH) (niveau de preuve clinique, population cible, modalités d'administration), l'importance de la consommation prévisionnelle (> 5 000 unités/an) et sur l'analyse des situations particulières. En cas d'ITH et de consommation importants, la COMEDIMS est favorable à une admission du produit dans l'établissement. Pour les médicaments avec un ITH important et une consommation faible : un avis favorable à une admission à l'hôpital (but pédagogique, réserve hospitalière), ou une mise à disposition auprès d'un grossiste si créneau thérapeutique étroit, risque de dérive d'utilisation, ou dans l'attente d'une réévaluation. Pour ceux sans ITH, la COMEDIMS émet un avis défavorable à l'admission à l'hôpital, excepté pour ceux avec un intérêt thérapeutique en ville (suivi de traitement à l'hôpital) mis à disposition auprès d'un grossiste. Cette méthodologie semble efficace, notamment si plusieurs disciplines cliniques sont impliquées (ici, rhumatologie et oncologie) et a depuis été utilisée avec succès pour d'autres réévaluations médicamenteuses.

**Mots-clés :** COMEDIMS, Médicaments, Hôpital, Réévaluation, Biphosphonates.

### Summary

Periodically, the Pharmacy and Therapeutic Committee (PTC) reevaluates drugs in hospital (experts groups). In order to obtain homogenous biphosphonates reevaluation, the PTC of AP-HP has defined, in 2006, a decisional tree based upon hospital therapeutic interest (level of clinical evidence, target population, administration modalities), expected expenditure value (> 5 000 units/year) and particular situations analysis. In case of high hospital interest and expected expenditure, the PTC is in favour of an admission to hospital. In case of drugs with a high hospital interest but a low expected expenditure: either a favourable notification of admission to hospital (educational objective, hospital exclusivity), or a registration on a drugs wholesaler's file, if few patients are concerned in hospital, in case of a risk of misuse, or if a reevaluation is pending. Finally, in case of ones without hospital interest, the PTC would deliver an unfavourable notification of admission to hospital, except for drugs with a high interest in ambulatory medicine (treatment follow-ups in hospital) registered on a drugs wholesaler's file. This decisional tree seems to be effective, especially if several clinical disciplines are concerned (here, rheumatology and oncology) and since then, was successfully used during others drugs reevaluation.

**Key-words:** Pharmacy and Therapeutic Committee, Drugs, Hospital, Reevaluation, Biphosphonates.

## INTRODUCTION

Une des missions de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), créée et mise en place en mars 2002 (en application d'une circulaire du 30 juin 1976 [1, 2]), consiste à définir et à rationaliser la liste des médicaments dont l'utilisation est recommandée à l'hôpital. Afin de répondre à cet objectif, elle doit définir les besoins médicamenteux hospitaliers, en évaluant les médicaments nouvellement commercialisés mais également en procédant à des réévaluations de produits déjà disponibles. À cet effet, le Comité du Médicament (COMED) de notre établissement de santé a choisi de réunir périodiquement (entre trois et six fois dans l'année) des groupes d'experts thématiques pluridisciplinaires (médecins, pharmaciens, représentatifs des hôpitaux de court, moyen et long séjour et des services adultes et de pédiatrie) pour réévaluer l'ensemble des médicaments utilisés dans les disciplines concernées, et élaborer, au besoin, des recommandations de bon usage. Afin d'harmoniser la méthodologie d'évaluation de ces groupes d'experts, et en particulier d'homogénéiser les avis émis en fonction de l'intérêt thérapeutique hospitalier des médicaments évalués, le COMED de l'AP-HP s'est intéressé à développer un schéma décisionnel type qui pourrait être appliqué à l'ensemble de ces réévaluations.

## OBJECTIFS

Ce travail propose dans un premier temps, de retranscrire l'élaboration par le COMED de l'AP-HP, en 2006,

d'un arbre décisionnel, après l'analyse des différentes situations potentielles, rencontrées lors des révisions de classes médicamenteuses à l'hôpital et une réflexion sur les éléments d'appréciation à retenir. Cette nouvelle méthodologie vise à établir une politique homogène, concernant les réévaluations de médicaments, par l'ensemble des groupes d'experts spécialistes, que le COMED choisit de réunir. Dans un deuxième temps, l'analyse des résultats de la révision de classe des biphosphonates, à l'occasion de deux groupes d'experts « Rhumatologie » et « Traitements associés en cancérologie », réunis par le COMED de l'AP-HP, respectivement en octobre 2006 et juin 2007, permettra de discuter à l'aide d'exemples, de l'adéquation ou non du schéma décisionnel pré-établi par le COMED.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Afin de mener à bien ce double objectif (élaboration d'un arbre décisionnel et sa mise en application à la révision de la classe des biphosphonates), il a été nécessaire de faire, dans un premier temps, le bilan de la situation actuelle concernant la classe des biphosphonates et d'élaborer ensuite un document de synthèse (à la charge du secrétariat scientifique de la COMEDIMS), en vue de constituer une base de travail pour le groupe d'experts spécialistes à réunir. Les avis émis par le COMED, compte-tenu des propositions du groupe d'experts, présentées pour validation, ont permis de mieux identifier les indicateurs à retenir, pour l'élaboration de l'arbre décisionnel qui pourra être mis en



application pour des groupes d'experts ultérieurs. Le document de synthèse, élaboré par le secrétariat scientifique de la COMEDIMS de l'AP-HP consigne les renseignements suivants :

- situation à l'AP-HP (médicaments inscrits sur la liste des produits admis en marché) et auprès d'un grossiste répartiteur (quels sont les produits, présentations et dosages disponibles) et avis antérieurs du COMED ou de groupes d'experts précédents ;

- caractéristiques des produits (à partir des résumés des caractéristiques des produits : VIDAL 2006 et 2007, base de données Thériaque) résumées dans un tableau ;

- données bibliographiques : il s'agit essentiellement de données récentes issues de conférences de consensus, de congrès nationaux ou internationaux (*American Society of Clinical Oncology* [ASCO]...), de recommandations d'instances nationales (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [AFSSaPS], Haute Autorité de Santé [HAS]) ou internationales (Organisation Mondiale de la Santé [OMS], *National Institute for Health and Clinical Excellence* [NICE]...), de réévaluations par des revues indépendantes (les dossiers du CNHIM [3], revue Prescrire...) et des résultats pertinents d'études randomisées de phase III de méthodologie solide (double aveugle, effectif suffisant, significativité des résultats...). À titre informatif, certains résultats d'études de phase III avec une méthodologie plus discutable (ouvert, effectif réduit...), voire d'études de phase II (à titre prospectif, pour témoigner des travaux en cours en vue d'un nouveau dosage, d'une extension d'indication...) peuvent être également mentionnés. L'ensemble de ces données provient d'une revue bibliographique réalisée par le secrétariat scientifique de la COMEDIMS de l'AP-HP, à partir de bases de données diverses (Medline, Idis, BiblioPCH) ;

- nouveaux éléments à prendre en compte comme la réévaluation du Service Médical Rendu (SMR) par la Commission de Transparence, l'obtention ou la perte de l'agrément aux collectivités, et autres données (nouvelles présentations, arrêt de commercialisation, inscriptions sur la liste T2A (tarification à l'activité) concernant les médicaments avec une prise en charge en sus des groupes homogènes de séjour [GHS]).

Le secrétariat scientifique de la COMEDIMS de l'AP-HP procède également à l'analyse de l'évolution des consommations des produits réévalués, en unités et en dépenses sur les années antérieures. Le choix des classes de médicaments réévalués par le COMED peut être déterminé dans plusieurs situations telles une actualité « riche » (nouvelles indications thérapeutiques, produits nouvellement commercialisés, nouvelles stratégies thérapeutiques...) ou le renouvellement des marchés hospitaliers pour la classe de médicaments concernés, et toujours

dans un contexte de bon usage (élaboration de recommandations par les experts). La composition du groupe, élaborée sur les propositions du (ou des) Président(s) de Collégiale(s) (sociétés savantes de l'AP-HP) ou syndicats dont les disciplines sont concernées par la réévaluation, est validée par le Bureau de la COMEDIMS de l'AP-HP (composé des Présidents et Vice-présidents de la COMEDIMS de l'AP-HP et de chaque comité spécifique (Comité du Médicament, Comité des Dispositifs Médicaux Stériles, Commission des Anti-Infectieux) ainsi que du directeur de l'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé (AGEPS) ou de son représentant (directeur des achats), des pharmaciens responsables de l'unité fonctionnelle d'Évaluation et Achats Médicament de l'AGEPS et du secrétariat scientifique de la COMEDIMS).

Dans le cas des biphosphonates (pouvant être indiqués dans l'ostéoporose, la maladie de Paget, mais aussi en oncologie), dont la révision est prise en exemple dans ce travail, les Présidents des Collégiales de Rhumatologie et d'Oncologie ont été consultés. Afin de mutualiser les compétences, ces groupes thématiques sont pluridisciplinaires et réunissent des médecins spécialistes et des pharmaciens représentatifs des courts et longs séjours, des services adultes et de pédiatrie, et sont dans la mesure du possible animés par un membre du COMED. Les pharmaciens chargés de l'évaluation et des achats médicaments à l'AP-HP, ainsi que ceux chargés du secrétariat scientifique de la COMEDIMS de l'AP-HP participent également à ces groupes d'experts. La discussion du groupe prend en compte tous les éléments présentés dans le document de synthèse et le bilan de leurs propositions est présenté en réunion plénière du COMED (trois réunions par an à l'AP-HP) qui décidera ou non de les valider. Plusieurs types d'avis peuvent être émis : avis favorable à l'inscription du médicament sur la liste des spécialités admises à l'AP-HP (avec ou sans mise en concurrence) ; avis défavorable à l'admission à l'AP-HP avec ou sans inscription auprès d'un grossiste-répartiteur (une inscription sur le fichier grossiste répartiteur permet une mise à disposition du produit pour les prescripteurs, dans un délai de 24 à 48 heures, pour les besoins d'un patient (poursuite d'un traitement en cours ou absence d'équivalence stricte d'une spécialité en marché) ; sursis à statuer dans l'attente de renseignements complémentaires. En cas d'avis discordants entre le COMED et le groupe d'experts, celui-ci sera informé sans délai de ces points qui seront alors rediscutés. Après validation, les avis émis pourront alors être mis en application (procédures d'achats, de radiation) par les pharmaciens de l'AGEPS, chargés de l'évaluation et des achats médicaments à l'AP-HP et la direction des achats.

## RÉSULTATS

### Élaboration de l'arbre décisionnel

Après réflexion concernant les éléments à sa disposition (cf. matériels et méthodes), le COMED de l'AP-HP a souhaité articuler l'arbre décisionnel autour de deux éléments : l'intérêt thérapeutique hospitalier et l'importance de l'utilisation à l'hôpital.

L'intérêt thérapeutique hospitalier a été défini sur la base d'un niveau de preuve clinique suffisant de la spécialité réévaluée par les experts à partir des données issues du document de synthèse élaboré par le secrétariat scientifique de la COMEDIMS (notamment les recommandations des agences telles que l'AFSSAPS et l'HAS, les conférences de consensus, de sociétés savantes, la revue bibliographique) et d'un positionnement qui soit compatible au contexte hospitalier (en termes de stratégie thérapeutique, population cible, modalités d'administration...). L'importance de l'utilisation à l'hôpital a été déterminée par l'analyse des consommations prévisionnelles (nouveaux produits, extensions d'indications de médicaments déjà commercialisés) et des consommations antérieures (spécialités déjà admises à l'hôpital) avec une valeur de référence fixée arbitrairement à environ 5 000 unités par an (une consommation est jugée conséquente à l'AP-HP, si elle est supérieure à cette valeur seuil).

Les situations particulières, devant être prises en compte lors de réévaluation de médicaments à l'hôpital, ont été définies par le COMED : cas des médicaments réservés à l'usage hospitalier, de ceux destinés à un créneau thérapeutique étroit, des spécialités pouvant être admises à l'hôpital dans un objectif pédagogique (formation des patients mais aussi des prescripteurs juniors), ou de celles, au contraire, qui peuvent être concernées par des dérives d'utilisation (mésusage) ou encore qui nécessitent d'être réévaluées ultérieurement (manque de recul d'utilisation). Sur cette base, le COMED a mis en place une réflexion standardisée sur la base de cinq propositions (figure 1) et avec la possibilité pour les experts d'émettre les avis suivants :

– Avis favorable à l'admission à l'AP-HP (possibilité de négociation de prix, avec ou sans mise en concurrence) :  
*Proposition 1* : pour les médicaments avec un intérêt hospitalier important et une consommation prévisionnelle importante,

*Proposition 2* : pour les médicaments avec un intérêt hospitalier important et une consommation prévisionnelle faible, en raison d'objectif pédagogique ou de réserve hospitalière.

– Inscription sur le fichier grossiste-répartiteur (peu ou pas de négociation de prix) :

*Proposition 3* : pour les médicaments avec un intérêt hospitalier important, et une consommation prévisionnelle faible, en cas de risque de dérive d'utilisation, si créneau

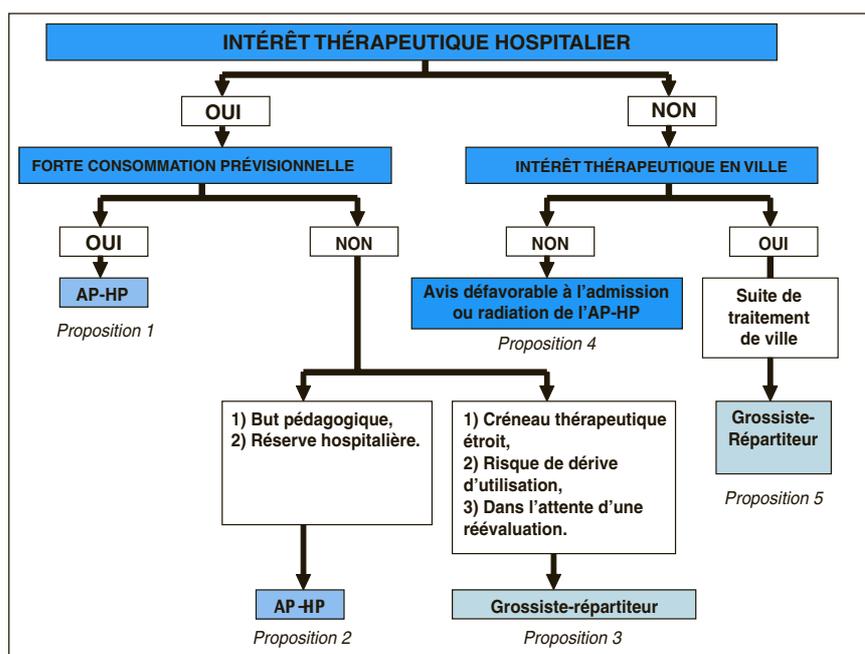


Figure 1. Arbre décisionnel pour la réévaluation des médicaments, à l'AP-HP.

Figure 1. Decisional tree to drugs reevaluation, in the Paris university hospital group.



thérapeutique étroite (sans réserve hospitalière) ou dans l'attente d'une réévaluation.

*Proposition 5* : pour les médicaments avec un intérêt hospitalier faible mais avec un intérêt thérapeutique en ville (pour des suites de traitements de ville).

– Avis défavorable à l'admission à l'AP-HP (sans inscription sur le fichier grossiste) :

*Proposition 4* : pour les médicaments avec un intérêt hospitalier faible, sans intérêt thérapeutique en ville.

### Mise en application à la réévaluation de la classe des biphosphonates

La réflexion des deux groupes d'experts « Rhumatologie » et « Traitements associés en cancérologie » s'est organisée selon l'arbre décisionnel établi par le COMED (figure 2), qui leur a permis d'émettre différents types d'avis (tableaux I et II) en fonction des critères de décisions retenus (intérêt thérapeutique hospitalier et importance de l'utilisation) et des situations rencontrées.

L'intérêt thérapeutique hospitalier des biphosphonates a été défini par les experts, comme le recommandait le COMED, sur un niveau de preuve clinique suffisant, évalué à partir de la revue bibliographique présentée dans le document de synthèse (ce document, références bibliographiques incluses, ainsi que les comptes-rendus de ces

groupes d'experts sont consultables par les professionnels de santé *via* le site internet de la COMEDIMS AP-HP [4]). Ce niveau de preuve clinique a également été défini en fonction de la population cible (âge, sévérité de la maladie) et en se référant aux recommandations de l'AFSSaPS (des recommandations pour le traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique ont été réactualisées en janvier 2006 [5]) et de l'HAS *via* la réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par la Commission de Transparence. Concernant, plus particulièrement l'utilisation des biphosphonates en rhumatologie, les experts ont tenu compte des modalités d'administration compatibles avec le milieu hospitalier, de la possibilité d'envisager une interruption du traitement de l'ostéoporose pendant le séjour hospitalier, et donc sur l'utilisation différente de ces médicaments dans les services, selon le type de séjour (aigu, long et moyen séjours). La réflexion s'est aussi organisée dans le contexte de ré-intégration des biphosphonates, au sein des GHS. En effet, depuis le 1<sup>er</sup> mars 2007, l'ensemble des biphosphonates est inclus dans les GHS, dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A) [6]. Selon les experts oncologues, cette sortie de la liste T2A, a entraîné des changements dans les pratiques, notamment en hospitalisation de jour.

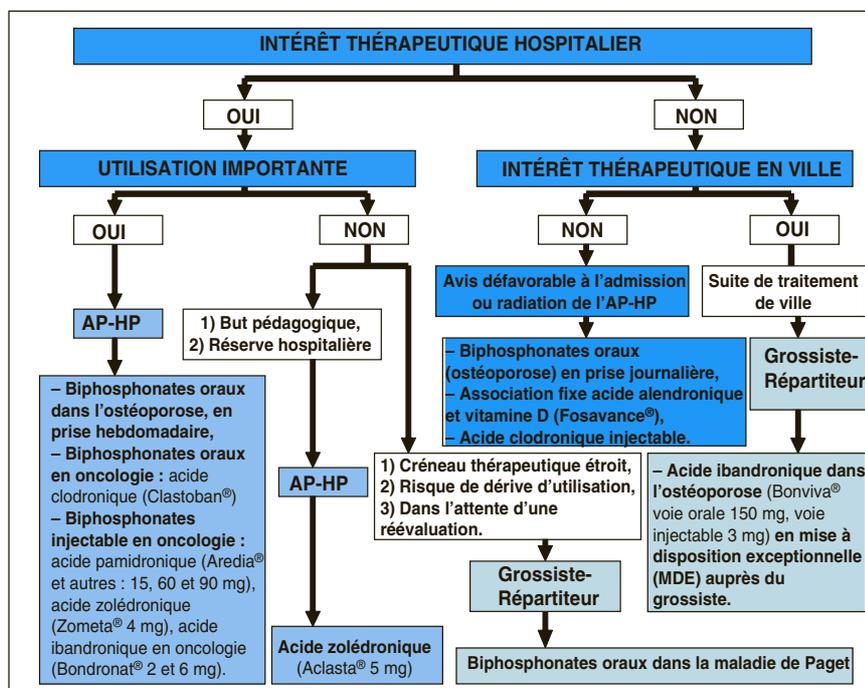


Figure 2. Mise en application de l'arbre décisionnel par les groupes d'experts « Rhumatologie » et « Traitement associés en cancérologie » réunis respectivement en 2006 et 2007, à l'AP-HP.

Figure 2. Using of decision tree by experts groups "Rheumatology" and "Associated drugs in oncology" reunited respectively during 2006 and 2007, in the Paris university hospital group.

Spécialités	Avis du groupe d'experts « Rhumatologie »	Remarques
<b>Dans la maladie de Paget</b> : utiliser les produits disposant du meilleur niveau de preuve clinique		
acide pamidronique solution pour perfusion	Maintien à l'AP-HP.	Dispose en plus de ses indications en oncologie, d'une AMM dans le traitement de la maladie de Paget.
acide risédronique comprimé 30 mg	Maintien sur le fichier grossiste.	Avec une réévaluation ultérieure (à un an) pour envisager la radiation ou non de ce produit (en fonction des consommations) et un report vers les biphosphonates injectables indiqués dans la maladie de Paget et disponibles à l'AP-HP (acide pamidronique et acide zolédronique 5 mg).
acide tiludronique comprimé 200 mg	Inscription sur le fichier grossiste.	
acide zolédronique solution pour perfusion 5 mg	Avis favorable à l'admission à l'AP-HP.	– Niveau de preuve supérieur à l'acide risédronique ; – Intérêt d'une disponibilité à l'hôpital pour la vérification de la prescription, l'éducation des internes, la surveillance des effets indésirables précoces ; – Produit en développement (dans l'ostéoporose <sup>a</sup> , en prise annuelle).
<b>Dans l'ostéoporose</b> : utiliser les produits disposant du meilleur niveau de preuve (acide alendronique et acide risédronique), en tenant compte de modalités d'administration adaptées au milieu hospitalier (maintenir ou admettre les formes à prise hebdomadaire et radier les formes à prise quotidienne et ne pas admettre d'association fixe en l'absence d'intérêt hospitalier)		
Acide alendronique comprimé 70 mg	Admission à l'AP-HP (auparavant au grossiste).	Intérêt du dosage hebdomadaire.
Acide alendronique comprimé 10 mg	Radiation de l'AP-HP, sans mise à disposition auprès du grossiste.	Avec une prise par jour, cette présentation est inadaptée en milieu hospitalier et possibilité de report vers la présentation hebdomadaire, disponible à l'AP-HP.
Association fixe de l'acide alendronique et de la vitamine D comprimé	Avis défavorable à l'admission à l'AP-HP, sans mise à disposition auprès du grossiste.	Absence d'intérêt hospitalier avec possibilité de report vers l'acide alendronique 70 mg et la vitamine D <sub>3</sub> (solutions buvable et injectable) disponibles à l'AP-HP.
Acide étidronique comprimés 200 et 400 mg	Radiation du fichier grossiste.	Niveau de preuve scientifique inférieur aux autres biphosphonates ;
Acide risédronique comprimé 35 mg	Admission à l'AP-HP (auparavant au grossiste).	Intérêt du dosage hebdomadaire
Acide risédronique comprimé 5 mg	Radiation du fichier grossiste.	Avec une prise par jour, cette présentation est inadaptée en milieu hospitalier et possibilité de report vers la présentation hebdomadaire, disponible à l'AP-HP.
Acide ibandronique comprimé 2,5 mg	Avis défavorable à l'admission à l'AP-HP, sans mise à disposition auprès du grossiste.	Prise journalière inadaptée en milieu hospitalier.
Acide ibandronique comprimé 150 mg	Mise à disposition exceptionnelle sur justificatif auprès du grossiste.	Afin d'assurer les suites de traitement.
Acide ibandronique solution injectable 3 mg		

<sup>a</sup> L'acide zolédronique 5 mg dispose désormais d'une extension d'AMM (depuis octobre 2007) dans l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes ayant un risque accru de fractures.

Tableau I. Avis émis par le groupe d'experts « Rhumatologie » réuni en 2006, à l'AP-HP.

Table I. Notifications from experts group "Rheumatology" reunited during 2006, in the Paris university hospital group.

## DISCUSSION

Concernant les critères de choix autour desquels s'articule l'arbre décisionnel, l'intérêt thérapeutique hospita-

lier (ITH) a essentiellement été déterminé par la pertinence des données scientifiques (études de phase III, randomisées, de méthodologie solide (double aveugle, effectif suffisant, significativité des résultats..) et des



Spécialités	Avis des groupes d'experts « Traitements associés en cancérologie »	Remarques
<b>En oncologie</b> (hypercalcémies malignes, ostéolyses)		
Acide clodronique solution pour perfusion	Avis du groupe « Rhumatologie » : sursis à statuer dans l'attente de l'avis des oncologues, Avis du groupe « Traitements associés en cancérologie » : radiation de l'AP-HP.	
Acide ibandronique solution pour perfusion 2 mg et 6 mg	Avis favorable à l'admission à l'AP-HP.	Meilleure tolérance rénale [12] par rapport aux autres biphosphonates injectables.
acide pamidronique solution pour perfusion	Maintien à l'AP-HP des dosages 30 et 90 mg, Avis favorable à l'admission à l'AP-HP du dosage 60 mg.	Intérêt « pratique » du dosage 60 mg dans la prise en charge de l'ostéogénèse, de la dysplasie, de l'ostéonécrose de hanche...
acide zoledronique solution pour perfusion 4 mg	Maintien à l'AP-HP.	Intérêt en oncologie (complications osseuses chez des patients atteints de pathologies malignes, hypercalcémie induite par les tumeurs) et meilleure commodité d'utilisation (dosimétrie, modalités d'administration, durée de perfusion) par rapport à l'acide pamidronique.

**Tableau II.** Avis émis par le groupe d'experts « Traitements associés en cancérologie » réuni en 2007, à l'AP-HP.

*Table II. Notifications from experts group "Associated drugs in oncology" reunited during 2007, in the Paris university hospital group.*

recommandations nationales ou internationales, disponibles lors de la révision de classe. Si les avis de la Commission de Transparence, notamment le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), restent des indicateurs complémentaires des avis émis par le COMED, leurs objectifs demeurent différents. Ceux de la Commission de Transparence consistent à évaluer l'intérêt d'un médicament au niveau de la population générale alors que ceux du COMED concernent l'évaluation de l'intérêt du médicament dans le cadre de la prise en charge des patients à l'hôpital [7]. La valeur seuil, utilisée pour juger de l'importance de l'utilisation prévisionnelle du médicament à l'hôpital et fixée arbitrairement à l'AP-HP, à environ 5 000 unités consommées par an, semble convenir à l'heure actuelle bien que dans certains cas (possibilité d'une négociation de prix très importante), l'admission d'un médicament à l'AP-HP puisse être envisagée, sur la base d'une utilisation prévisionnelle plus faible (environ 3 000 unités). La valeur économique de cette consommation prévisionnelle estimée n'est pas considérée comme un critère de choix pour inscrire ou non un médicament sur la liste des spécialités admises à l'hôpital ou sur le fichier grossiste ; cette décision étant prise uniquement sur des critères de bon usage du médicament à l'hôpital (figure 1).

Cette révision de classe a permis au COMED de mieux identifier certaines situations particulières, nécessitant une évaluation plus approfondie. Ces points critiques sont les suivants :

– *Les médicaments dont il faut disposer à l'hôpital dans un objectif pédagogique* (patients, prescripteurs juniors) : dans

le cas de la réévaluation des biphosphonates, les experts rhumatologues ont estimé que l'acide zoledronique 4 mg, biphosphonate injectable indiqué dans la maladie de Paget, répondait à cette situation (enseignement nécessaire concernant la maladie de Paget qui demeure une pathologie rare). Cependant, la définition de ce critère est subjective et reste soumise à controverse. Certes, l'éducation des jeunes prescripteurs est l'une des missions d'un centre hospitalier universitaire mais il faut tenir également compte de la pression des firmes pharmaceutiques et de la publicité, incitant les prescripteurs à faire des demandes d'admission d'un médicament à l'hôpital, dans cet objectif pédagogique.

– *Les médicaments réservés à l'usage hospitalier* : en suivant strictement l'arbre décisionnel établi par le COMED, ces médicaments devraient logiquement être admis en marché à l'hôpital. Cependant, les experts oncologues ont estimé l'intérêt thérapeutique hospitalier de l'acide clodronique injectable insuffisant (existence d'alternatives : autres biphosphonates injectables) et ont décidé de ne pas maintenir cette spécialité disponible à l'AP-HP, bien qu'elle soit réservée à l'usage hospitalier.

– *Les médicaments avec un intérêt hospitalier faible mais qui peuvent présenter un intérêt pour assurer le suivi, à l'hôpital, des traitements initiés en ville.* Les experts ont ainsi proposé la mise à disposition à l'hôpital des présentations orale (à prise mensuelle) et injectable (à prise trimestrielle) de l'acide ibandronique, indiqué dans l'ostéoporose. Le COMED a décidé que ces présentations seraient mises à disposition, auprès du grossiste-répartiteur, à titre exceptionnel, c'est-à-dire uniquement sur demande de

dérogation justifiée par le prescripteur (procédure plus stricte, visant notamment à pallier au risque d'oubli de la prise).

Cet arbre décisionnel par les critères de choix ainsi identifiés, a permis également de répondre plus facilement, au second objectif du groupe d'experts, à savoir l'élaboration de recommandations de bon usage.

En effet, à la vue des résultats, le groupe d'experts a souhaité rappeler quelques points généraux et essentiels concernant les biphosphonates oraux tels que :

– une interruption du traitement envisageable durant l'hospitalisation (quinze jours à un mois), en pensant à le re-prescrire sur l'ordonnance de sortie (suivi du traitement en ville) ;

– ne pas les substituer entre eux (propriétés différentes, y compris dans la même classe) sauf indication médicale : compte-tenu d'une pharmacocinétique et d'effets rémanents différents, certains prescripteurs préfèrent, par exemple, l'utilisation de l'acide risédronique chez la femme jeune (la rémanence est faible par rapport aux autres biphosphonates) ;

– un rappel des modalités d'administration particulières des biphosphonates par voie orale, sous la responsabilité du médecin et du personnel soignant (en position assise ou debout, 30 minutes avant alimentation ou boisson, le patient ne doit pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise (acide alendronique et acide risédronique) ; pour l'acide étidronique et l'acide tiludronique, il est recommandé de les administrer deux heures au moins avant ou après un repas ;

– un rappel des indications dans la maladie de Paget de certains biphosphonates par voie injectable (l'acide pamidronique et l'acide zolédronique 5 mg) dans un contexte de bon usage ;

– le risque d'ostéonécrose de la mâchoire en recommandant d'appliquer les mesures préventives décrites par l'AFSSaPS [8] ;

– la surveillance des effets indésirables survenant rapidement après l'administration de l'acide zolédronique 5 mg (syndrome pseudo-grippal dans les trois jours suivant la prise).

L'intérêt et la nécessité de l'élaboration de telles recommandations à l'hôpital ont déjà été démontrés, notamment en terme de promotion de la prescription des biphosphonates, dans des stratégies thérapeutiques hospitalières adéquates [9-11].

## CONCLUSION

Les deux critères principaux retenus pour l'élaboration de cet arbre décisionnel (intérêt thérapeutique hospitalier et

importance de l'utilisation prévisionnelle) et leurs définitions paraissent pertinents et ont permis d'obtenir une politique de décision homogène, quant à la réévaluation des biphosphonates. La méthodologie proposée semble donc être un outil efficace dans la réévaluation de médicaments par classe thérapeutique, d'autant plus, lorsque différents groupes d'experts sont sollicités (plusieurs disciplines concernées par l'utilisation des médicaments réévalués) comme ce fut le cas pour les biphosphonates (rhumatologie et oncologie). Cet arbre décisionnel a donc été mis en application avec succès lors de ces deux groupes d'experts, ainsi que pour d'autres réévaluations, comme celles des anti-émétiques en 2007, réalisée comme pour les biphosphonates, par deux groupes d'experts distincts (hépatogastro-entérologie et oncologie) et nous espérons pouvoir pérenniser cet outil de travail, lors de réunions ultérieures à l'AP-HP.

## RÉFÉRENCES

1. Circulaire n° 2186 du 30 juin 1976 relative aux demandes d'examen biologiques et de dépenses pharmaceutiques dans les établissements de soins publics (B.O.M.S. 76/43).
2. Fiche technique d'organisation hospitalière n° 6 : gestion des pharmacies hospitalières. Fascicule spécial n° 79/43 bis : 75-84.
3. Ostéoporose : place des biphosphonates et du SERM, Dossier du CNHIM 2004 ; XXV (2) : 44.
4. <http://www.comedims.aphp.fr>, consulté le 30 novembre 2007.
5. Recommandations de bonne pratique « Ostéoporose post-ménopausique », janvier 2006. <http://www.agmed.sante.gouv.fr>, consulté le 30 novembre 2007.
6. Arrêté du 05/07/2006 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnées à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale. J.O. n° 178 du 3 août 2006.
7. Cordonnier AL, Bedjidian S, Brouard A, Doreau C, Bergmann JF. COMEDIMS : une approche complémentaire à la Commission de Transparence pour l'évaluation de l'intérêt des médicaments. Pharm Hosp 2006 ; 41 (166) : 145-56.
8. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Lettre aux prescripteurs « Acide zolédronique/pamidronate de sodium et ostéonécrose de la mâchoire », 7 juillet 2005. <http://www.agmed.sante.gouv.fr>, consulté le 30 novembre 2007.
9. Naunton M, Peterson GM, Jones G, Griffin GM, Bleasel MD. Multifaceted educational program increases prescribing of preventive medication for corticosteroid induced osteoporosis. J Rheumatol 2004 ; 31 (3) : 550-6.
10. Panneman MJ, Lips P, Sen SS, Herings RM. Undertreatment with anti-osteoporotic drugs after hospitalization for fracture. Osteoporos Int 2004 ; 15 (2) : 120-4.
11. Hart SR, Green B. Osteoporosis prophylaxis during corticosteroid treatment: failure to prescribe. Postgrad Med J 2002 ; 78 (918) : 242-3.
12. Jackson GH. Renal safety of ibandronate. Oncologist 2005 ; 10 (suppl 1) : 14-8.