

# Le Bulletin de la Comedims

Le journal de la commission du médicament,  
des dispositifs médicaux

Juin 2014 / N°30



## P. 2/5 CODIMS 2-5

- > Essais cliniques et DM
- > Groupe d'Experts endoprothèses coronaires AP-HP
- > Brèves de Codims AP-HP
- > Consommations en dispositifs médicaux à l'AP-HP

## P. 6 COMEDIMS

- > Formulaire 2014 de saisine médicaments en ligne sur le site
- > Gestion de risque et bon usage
- > PLAN D'ACTION pour l'année 2014

## P. 7/8 COMED

- > L'essentiel du groupe d'experts sclérose en plaques
- > Nouveaux avis Comed

## COMAI

- > Nouveaux avis Conai

> Pour toute information exhaustive sur l'un ou l'autre sujet traité par la Comedims nous vous rappelons l'existence de son site internet : [www.comedims.aphp.fr](http://www.comedims.aphp.fr)

## COMité des Dispositifs Médicaux Stériles (CODIMS) :

Des insuffisances des registres à l'evidence-based medicine, sans oublier la sécurisation du circuit !

édito

Quel chemin parcouru depuis la création du CODIMS en 2002 ! Avec Pierre FAURE à sa tête, l'équipe du secrétariat scientifique et l'unité Evaluation et Achat des dispositifs médicaux du service EPBU\*, tout a été construit : l'évaluation des demandes de référencement des nouveaux dispositifs médicaux (DM), les révisions de classes entières avec les utilisateurs et l'élaboration des bonnes pratiques d'utilisation des DM de soins courants (perfusion, oxygénothérapie, sondage vésical, pansements...).

**Les missions du CODIMS, qui étaient en 2002 un vaste chantier pour certains, un sujet « trop vague » pour d'autres, sont à présent bien cernées et définies dans le règlement intérieur de la CME :**

● Le référentiel produits : partagé par les 37 établissements de l'APHP, aux contours in(dé)finis tant décriés, il est maintenant consolidé et actualisé sur le web par l'unité chargée du référentiel du service EPBU\*. L'arrivée permanente de nouveaux produits, y compris pour les dispositifs de soins courants, a pour conséquence la nécessité d'adapter les formations et les pratiques afin d'assurer le bon usage, garant de l'efficacité et de la sécurité des soins ;

● L'évaluation des DM innovants : l'examen des dossiers par le CODIMS conclut, dans un trop grand nombre de cas, à l'insuffisance d'évaluation clinique probante. Et si le nombre d'études mises en place semble en légère progression (effet attendu de la parution en 2007 d'une nouvelle directive européenne sur le marquage CE), le niveau de preuve des travaux publiés reste insuffisant : seulement 6 à 18 % des études cliniques portant sur les DM à risque (DMI et DM de classe III) présentent un bon niveau de preuve ;

● La sécurisation du circuit des dispositifs médicaux et la traçabilité des DMI doivent être améliorées et les défauts constatés dans nos hôpitaux dans l'affaire des prothèses orthopédiques en sont une illustration.

## Quelles nouvelles orientations pour le CODIMS ?

**Il y a encore beaucoup à faire, mais le cap est maintenu :**

● Choix des DM de soins courants : restons mobilisés sur les essais hospitaliers dans le cadre des procédures d'appels d'offres afin de trouver un juste équilibre entre efficacité, sécurité et rationalisation des dépenses. Sans prétendre accéder systématiquement à de la « sur-qualité », il y a un niveau de qualité des DM en deçà duquel il n'est pas acceptable d'aller. Pour cela, le travail sur les pratiques est indispensable. L'actuelle révision des bonnes pratiques de perfusion, incluant les valves bidirectionnelles notamment, témoigne des engagements du CODIMS sur ces questions.

● Dispositifs médicaux innovants : nouveau et différent, cela ne suffit plus ! Il faut une valeur ajoutée par l'innovation et le CODIMS veut favoriser la

montée en charge de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux.

● Les industriels doivent intégrer l'évaluation clinique au dossier de marquage CE pour tous les DM « thérapeutiques » (par opposition aux DM de soins courants). Le marquage CE ne doit pas être que la preuve d'une performance technique : la dimension clinique doit être intégrée.

● La recherche clinique, mission essentielle des CHU, doit également intégrer les dispositifs médicaux, à l'aide de méthodes adaptées à leur spécificité. Le « case-report » ou le « projet de registre » doivent faire place à des études de niveau de preuve plus ambitieuses tout en devant s'adapter au fait qu'il n'est pas toujours possible de randomiser, que le placebo est difficile à mettre en place, que les effectifs de patients sont réduits...

● Enfin, le CODIMS travaille avec la direction des achats de l'AGEPS et le CEDIT sur un projet de commission des DM innovants, afin de gérer l'insuffisance du dossier de marquage CE. Dans ce projet, l'évaluation prendra une dimension plus médico-économique et intégrera les aspects structurels et organisationnels liés à ces nouveaux référencements, dans l'esprit de l'hospital-based HTA (Health Technology Assessment) déjà mis en œuvre par certains de nos voisins européens.

● La sécurisation du circuit des dispositifs médicaux ne doit pas être en reste, avec pour feuille de route les recommandations sur les « Bonnes pratiques de circuit des dispositifs médicaux », diffusées par le CODIMS en juillet dernier.

● Là encore, les industriels devront apporter leur contribution, notamment par la mise à disposition des outils supports de traçabilité dont nous avons besoin (codification, carte ou livret d'information des patients).

● Mais c'est surtout au niveau du système d'information qu'il faut agir, car nous en sommes encore aux questions suivantes : quels sont les DM détenus dans nos établissements ? Ont-ils tous un marquage CE à jour ? Quels DMI ont été implantés aux patients ? Nos patients sont-ils concernés par telle ou telle alerte sanitaire portant sur un DMI ?

● Le circuit des produits de santé, médicaments et DM, se situe dans la très inconfortable interface entre les domaines patients et gestion des NSI de notre institution. Pour le domaine gestion, nous avons depuis 2009 appris à gérer ses insuffisances. Pour le domaine patient, tout reste à faire, alors espérons que cela pourra être fait.

Bref, le chemin est encore long...

\*service EPBU : service Evaluation Pharmaceutique et Bon Usage de l'AGEPS.

Judith PINEAU

Présidente CODIMS AP-HP

## ESSAIS CLINIQUES ET DM

### Développement de dispositifs médicaux innovants : les essais cliniques à l'hôpital

Les dispositifs médicaux (DM) représentent un vaste ensemble de produits de santé plus ou moins complexes destinés au soin. Leur nombre a considérablement évolué ces vingt dernières années, avec une technicité croissante : apparition de nouveaux matériaux biocompatibles, électronique couplée à des logiciels, miniaturisation, développement de l'imagerie permettant des techniques dites interventionnelles moins invasives et créant de nouveaux besoins. Leur développement est aussi lié à une législation moins contraignante que pour le médicament, le marquage CE n'ayant pas le même niveau d'exigence qu'une autorisation de mise sur le marché (AMM), ce qui a permis la commercialisation de nombreux DM, même implantables, sans véritable évaluation préalable.

#### ● L'ÉVALUATION DANS LE CADRE DU MARQUAGE CE :

La Directive 2007/47/CE rend les investigations cliniques obligatoires pour tout dispositif implantable et de classe III, qui doivent faire l'objet d'essais cliniques sauf si le fabricant justifie de pouvoir y déroger (nécessité de démontrer une équivalence avec un DM déjà commercialisé). Mais dans les faits, elle reste peu suivie. Les récentes alertes de matériovigilance concernant des prothèses mammaires et des implants orthopédiques ont mis en lumière des défaillances dans le suivi et l'évaluation clinique des DM. Les industriels doivent, en effet, améliorer leur culture d'évaluation des dispositifs médicaux. Afin de répondre à ces problématiques, un projet de règlement européen concernant les DM est en cours d'élaboration et comportera un chapitre spécifique sur la gestion des essais cliniques DM.

#### ● LES DIFFÉRENTS TYPES D'ESSAIS :

Aujourd'hui, le code de la santé publique (CSP) différencie 3 types d'essais cliniques chez l'homme :

##### - Les essais cliniques interventionnels (loi n° 2004-806 du 9 août 2004)

correspondent aux essais cliniques ou investigations cliniques d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif. Ils correspondent également à ce que l'on appelle « essais de recherche biomédicale ». Ils nécessitent la signature d'un consentement écrit par le patient. Ils nécessitent qu'un promoteur (industriel ou institutionnel) assure les responsabilités de la mise en place et de la conduite de l'essai. Ces essais interventionnels doivent être soumis à l'avis d'un CPP et à l'autorisation de l'ANSM.

##### - Les essais cliniques de soins courants (article L.1121-1 du CSP)

visent à évaluer des soins courants ne portant ni sur des médicaments ni sur des DM. Tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole... Ils ne nécessitent pas de consentement écrit mais d'une information des patients qui doivent faire part de leur non-opposition à leur participation. Ils doivent être soumis à l'avis d'un CPP ainsi qu'à celui de la CNIL/CTTIRS (en fonction de la nature des données collectées). Ces essais soins courants sont réalisés sans promoteur.

##### - Les essais cliniques non interventionnels (article L.1121-1 du CSP)

correspondent à des études cliniques dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, le DM ou DMDIV est utilisé conformément à la notice d'utilisation, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance. L'affectation du malade à une stratégie médicale donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante, la décision d'utiliser le DM ou DMDIV est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Une simple information des patients est requise avec recueil de leur non-opposition sauf en cas de recueil d'informations de nature génétique pour lesquelles un consentement écrit est nécessaire. Aucun avis n'est requis auprès d'un CPP ni autorisation auprès de l'ANSM pour les essais non interventionnels. Ils doivent cependant obtenir l'avis favorable de la CNIL/CTTIRS (en fonction de la nature des données collectées). Ces essais cliniques non-interventionnels ne nécessitent pas de promoteur pour leur réalisation. D'une manière générale, les essais cliniques ont pour objectif de prouver l'intérêt d'un nouveau DM dans la prise en charge du patient et de déterminer les éventuels risques associés à son utilisation. Ils permettent également de mesurer l'impact sur l'organisation des soins et la santé publique.

#### ● LA PLACE DES REGISTRES (HORS CSP) :

un registre n'est pas un essai clinique mais un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées. Un registre rentre dans la catégorie réglementaire des études non-interventionnelles. Son but est d'améliorer la connaissance des pratiques médicales, et permet d'estimer la prévalence de la pathologie, de faire des études médico-économiques. Les registres sont le plus souvent financés par les industriels (accord-cadre de 2011) et sont très fréquents pour les DM car ils sont simples à mettre en œuvre et peu coûteux. Dans la plupart des registres, les DM sont achetés par l'établissement dans le cadre de la pratique quotidienne.

#### ● LES ASPECTS FINANCIERS :

D'un point de vue financier, l'hétérogénéité et l'amplitude du domaine des DM pose problème. Le prix des DM varie de quelques centimes d'euros jusqu'à 90000€ dans le domaine cardiaque. Il est compréhensible qu'un industriel hésite à mettre en œuvre des essais cliniques coûteux pour lesquels il lui sera demandé de fournir gratuitement les DM à évaluer alors que dans de nombreux cas il est possible d'obtenir le marquage via certains organismes notifiés européens sans évaluation poussée... Le décret d'application de septembre 2012 définit les exigences d'évaluation pour les DMI financés en hors GHS : démonstration de leur efficacité clinique et de leur efficacité au regard des alternatives thérapeutiques disponibles (sécurité, performance, absence d'effet indésirable). Des dispositifs peuvent ainsi être financés en « hors » GHS, financés en sus à condition d'être inscrits sur la liste LPPR après évaluation par la HAS selon des critères d'évaluation bien définis.

En parallèle, d'autres mesures de financement existent : PRME (Programme de Recherche Médico-économique) (ancien STIC), PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) avec des appels à projet annuels lancés selon des thèmes différents chaque année, MIG (Mission d'intérêt général) pour des essais de soins courants.

#### ● LE CIRCUIT DES ESSAIS CLINIQUES À L'APHP :

L'organisation des essais cliniques à l'APHP fait intervenir de nombreux acteurs en plus des investigateurs, et des promoteurs industriels ou institutionnels :

- Au niveau central, le Département de recherche clinique et du développement (DRCD) assure la promotion des essais cliniques dont l'Assistance-Publique est le promoteur et peut prendre en charge la gestion d'essais à promotion non APHP ou encore la gestion des études soins-courants et non interventionnelles réalisées au sein des hôpitaux de l'APHP et pour lesquelles il n'y a pas de promoteur d'étude. Le DRCD fait appel à l'AGEPS (établissement pharmaceutique public) pour élaborer le circuit des DM au cours des essais cliniques portant sur le DM en lien avec les pharmaciens hospitaliers.

- Au niveau local, le directeur et les services administratifs, les URC et CIC, la Pharmacie (si produit de santé) et bien sûr les services concernés.

- Le CEDM (centre d'évaluation du DM, coordonné par Eric Vicaud à Fernand-Vidal) agit en tant que structure de conseil scientifique auprès des firmes pour l'élaboration des protocoles d'études cliniques.

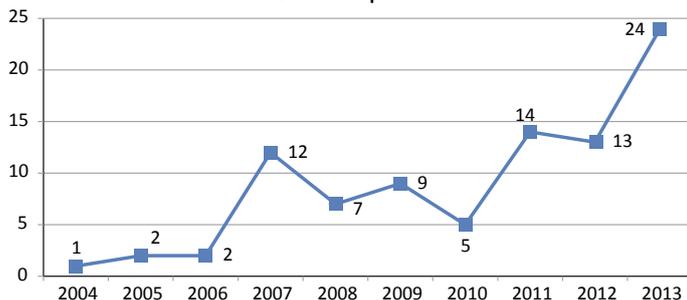
#### ● L'EXPÉRIENCE DU GH PITIÉ SALPÊTRIÈRE :

Au sein du groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, le nombre d'essais cliniques concernant des dispositifs médicaux reste encore faible par rapport aux essais cliniques de médicaments mais ne cesse d'augmenter de façon importante et régulière: 49 essais actifs en 2013 contre 450 essais médicaments soit un peu plus de 10% (dont 2 essais contre placebo). Le GHPS étant notamment spécialisé en neurologie, en chirurgie et en cardio-vasculaire, les essais cliniques sur les DM de stimulation (neurologie, rythmologie) et sur les endoprothèses sont les plus fréquents.

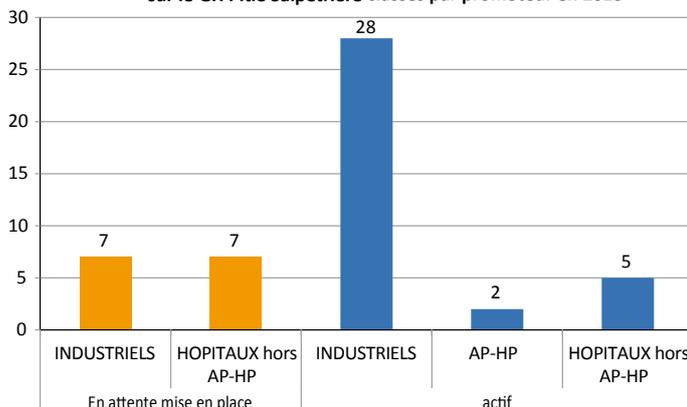
#### ● LES DIFFICULTÉS MÉTHODOLOGIQUES :

Le nombre faible d'essais cliniques DM au regard du nombre de ceux portant sur les médicaments, s'explique également par la présence de difficultés méthodologiques. En effet, les essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux ont des particularités spécifiques à cette catégorie de produits de santé. Les essais sont ainsi souvent réalisés sur des petits effectifs non randomisés et en ouvert ce qui limite la significativité. De plus, la volatilité du marché des dispositifs médicaux complique la mise en place de recherches biomédicales sur le long terme. D'un point de vue éthique, contrairement aux médicaments, l'utilisation des dispositifs médicaux nécessite parfois un entraînement des équipes soignantes et chirurgicales. Le problème de la courbe d'apprentissage lors de l'utilisation d'un DM doit être pris en compte. En effet, peut-on accepter de faire

Nouveaux essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux sur le GH Pitié Salpêtrière de 2004 à 2013 N=89



Nombre d'essais cliniques de dispositifs médicaux sur le GH Pitié Salpêtrière classés par promoteur en 2013



courir un risque supplémentaire aux premiers patients sur lesquels on teste le dispositif avant même qu'il ne reçoive un marquage CE ?

Sur l'aspect financement, les DM sont pris en charge par le promoteur lors des essais en vue du marquage CE (essais cliniques interventionnels). Pour les essais autres non financés spécifiquement, l'industriel exige souvent l'achat de son dispositif ou n'envisage pas de payer le bras contrôle surtout s'il est remboursé en sus.

Enfin les industriels, ont la possibilité de procéder à des tests de DM en dehors du cadre strict des essais cliniques quand ceux-ci ont le marquage CE. Les médecins ont alors envie de permettre à leur patient d'accéder rapidement à l'innovation et il est parfois difficile aux pharmaciens hospitaliers de réguler ces essais.

## DES PROPOSITIONS D'AMÉLIORATION :

Le rôle de la COMEDIMS et de son comité en charge de l'évaluation des dispositifs médicaux stériles (le CODIMS) doit être renforcé et être en appui dans la mise en place d'essais cliniques et d'évaluation des DM sur l'APHP. Un Groupe de travail devrait se réunir pour proposer des guidelines à l'attention des professionnels afin de clarifier les circuits et les rôles de chacun et de donner de la visibilité sur l'avancement des projets. Il serait également nécessaire de mieux définir la notion de DM à risques potentiels comme évoqué dans les Assises du médicament ainsi que de se prononcer sur les règles d'essais. Peut-on encore utiliser un DM potentiellement innovant possédant le marquage CE, mais dont l'efficacité n'a pas encore clairement été évaluée, et non remboursé en sus. Comment le prendre en charge ?

Dans tous les cas, des conventions doivent être passées entre l'industriel et l'hôpital pour définir les modalités d'organisation de l'essai et de prise en charge des DM. Des marchés spécifiques cadrant le nombre de DMI, les durées des essais, les hôpitaux concernés et permettant l'achat à des prix négociés doivent être mises en place pour favoriser l'évaluation de ces DM et c'est là qu'intervient notamment l'AGEPS pour l'APHP. Enfin des moyens dédiés (Arc, pharmaciens) doivent être prévus pour favoriser l'indispensable développement des essais cliniques.

**Catherine FARGEOT**, membre CODIMS APHP, PH, Pharmacien responsable UFDMS GH Pitié-Salpêtrière-Charles Foix  
Avec **Élise MOUTEL**, interne en Pharmacie et **Muriel GUERRIER** Pharmacien Assistant UFDMS GH Pitié Salpêtrière

## EXPERTS ENDOPROTHÈSES AP-HP

### L'essentiel du groupe d'experts «endoprothèses coronaires pharmacoactives et nues» du 9 décembre 2013

Il s'agissait de la **quinzième réunion** d'experts sur ce thème spécifique, réunissant des cardiologues interventionnels des sept centres de l'AP-HP concernés.

Ce groupe qui se réunit annuellement depuis 2003, avait pour objectif d'évaluer les besoins qualitatifs et quantitatifs des utilisateurs en endoprothèses coronaires (EC) pharmacoactives (ECP) et nues (ECN) pour le prochain renouvellement des marchés en juillet 2014.

### Quelques chiffres-clés à l'APHP:

- **Sur la base des données e-PMSI, le nombre total d'EC posées à l'AP-HP semble se stabiliser en 2013** (de l'ordre de 7000 stents). Par contre, on note une progression de la part respective en quantité des endoprothèses coronaires pharmacoactives (ECP) (+7,4%) et une baisse des endoprothèses nues (ECN) nues (-16,5%). **La part des ECP qui était stable et oscillait aux alentours de 45 % du nombre total d'EC jusqu'en 2008, continue d'augmenter et atteint désormais 72 % en 2012.**

- Depuis 2006, les dépenses liées aux EC continuent de diminuer par un effet prix sur les ECP (liée à des baisses de tarifs de la Liste des Produits et Prestations Remboursables et de meilleures remises obtenues lors de négociations ou à la suite de mise en concurrence) et par un effet volume sur les EC nues. En 2013, la dépense est estimée à 3 336 000 euros. Les ECP représentent 82% des dépenses totales des EC.

A noter, le cas **d'Absorb®** du laboratoire Abbott, **stent actif (évérolimus) à polymère totalement résorbable**, disponible en France depuis mars 2013, avec un marquage CE mais une absence de remboursement. Le dépôt du dossier à l'HAS est en effet prévu seulement en 2015. Compte-tenu de données cliniques jugées actuellement insuffisantes, mais de l'intérêt potentiel de par le polymère totalement résorbable, **le groupe d'experts est donc favorable à un référencement d'Absorb® sous réserve de la mise en place d'une étude regroupant plusieurs centres de l'AP-HP, dont le protocole doit être défini et validé par une unité de recherche clinique et présenté au CODIMS.**

### Évaluation des besoins : la synthèse des conclusions sur les endoprothèses coronaires pharmacoactives, le groupe d'experts est :

- **favorable à ne pas maintenir Taxus® Element en marché négocié à l'AP-HP** : absence de nouvelle donnée clinique, faible consommation (encore en diminution en 2013) avec un seul centre utilisateur et extension de la couverture des indications avec le stent actif Resolute Integrity®.

- **favorable au maintien de la mise en concurrence entre les ECP à élution évérolimus et zotarolimus** avec maintien de 2 lots identiques (même intitulé) et la possibilité d'intégrer les nouvelles gammes, sous réserve d'un prix identique aux gammes précédentes. Les critères de choix doivent inclure comme éléments d'appréciation, *les indications prises en charge LPPR et la durée de la bithérapie associée.*

- **favorable au maintien de la mise en concurrence entre les 2 stents à polymères biorésorbables à élution biolimus** inscrits sur la liste LPPR.

**Résultats 2014 : Une analyse des dispositifs disponibles sur le marché confirme que les endoprothèses coronaires sont un secteur dynamique avec des extensions d'indication à venir et des développements en cours.**

Pour en savoir plus, consultez le site internet de la COMEDIMS (<http://comedims.aphp.fr>).

### ÉVALUATIONS DE CLASSES DE DISPOSITIFS MÉDICAUX :

(CODIMS du 26/11/2013)

#### 1.1 - DM de fermeture des malformations congénitales de type FOP et CIA :

Dispositifs réalisant par voie percutanée une fermeture de foramen ovale pour les dispositifs FOP et une fermeture de communication inter-auriculaire pour les dispositifs CIA.

a) Admission du dispositif Septal Occluder® (Gore Medical) à l'AP-HP (dispositif plus récent facilitant le geste chirurgical par une meilleure ergonomie) dans le cadre d'un marché négocié sans concurrence sous réserve de la procédure d'achat et du pourcentage de remise qui doit être du même ordre que pour les autres DM FOP et CIA actuellement en marché ;

b) Maintien des marchés négociés pour Amplatzer® FOP et CIA (Saint Jude) et Fugilla Flex® FOP et CIA (Occlutech) ;

c) Retrait des dispositifs Ultrasept® FOP et CIA de la société Cardia du marché central AP-HP (déclaration de cas de matériovigilance) ;

Ré-évaluation de ces dispositifs à programmer fin 2014.

1.2 - Implants auditifs à ancrage osseux Ponto® (Othicon Medical) et Baha® (Cochlear) (CODIMS du 26/11/2013) : dispositifs indiqués dans les surdités de transmission ou surdités mixtes pour lesquelles la chirurgie d'oreille moyenne ne peut être réalisée et l'appareillage traditionnel par voie aérienne ou osseuse est inefficace ou impossible (implantation unilatérale) et dans les surdités neurosensorielles unilatérales au moins sévères. Avis favorable à admission du dispositif Ponto® dans le cadre d'un marché négocié sans concurrence et au maintien en marché négocié du système BAHA avec ajout des références correspondantes à la nouvelle génération BAHA 400 (pilier seul et pilier + implant).

#### AVIS FAVORABLES DE DM = 5 :

- Airseal® (AB Medica) (CODIMS du 26/11/2013) : système destiné à l'usage des procédures endoscopiques diagnostiques et/ou thérapeutiques pour distendre la cavité péritonéale en la remplissant de gaz, pour établir et maintenir une voie d'entrée pour les instruments endoscopiques et pour évacuer les fumées chirurgicales. Intérêt de ce dispositif lors d'interventions coelioscopiques longues et complexes (notamment dans des zones anatomiques potentiellement hémorragiques, les espaces confinés, les tumeurs importantes, les patients complexes), et compte-tenu de l'impact financier potentiel et d'une utilisation à restreindre à des indications limitées, le CODIMS émet un avis favorable à la mise en marché central pour l'équipement avec négociation du coût du consommable (achat de l'insufflateur plutôt qu'une mise à disposition qui inciterait à la consommation). Le CODIMS recommande de restreindre l'utilisation d'Airseal® aux interventions coelioscopiques vraiment complexes pour éviter une augmentation massive des dépenses.

- Capture LP Mindframe® Covidien (bureau du 3/10/2013) : dispositif de thrombectomie mécanique utilisé dans les occlusions artérielles intracrâniennes distales chez les patients présentant une contre-indication au traitement par alteplase. L'intérêt de ce dispositif est qu'il est déployable via des microcathéters de plus petite dimension (0.017" de lumière interne) que les autres micro-cathéters en marché, pour traiter et récupérer des caillots plus en distalité dans des vaisseaux plus petits : avis favorable à l'admission en tant que complément du Solitaire FR® (microcathéter de diamètre différent) avec une ré-évaluation de tous les DM de thrombectomie mécanique commercialisés par les experts du groupe « Neuroradiologie » qui se réunira en 2014.

- Protexa® Meccelis (bureau du 12/12/2013) est une membrane de renfort biologique en collagène non réticulé obtenue à partir de derme porcine, et selon la société bio-similaire à Strattice® actuellement en marché à l'AP-HP mais avec un prix très inférieur. Son intérêt serait dans le traitement des éventrations infectées ou lors du traitement d'éventration avec geste septique.

La ré-évaluation de la classe des implants biologiques de 2011 puis 2012 avait conduit à un avis favorable au référencement de 2 dispositifs avec un recul clinique acceptable (Permacol® et Strattice®). Le renouvellement de ces 2 marchés négociés était sous condition d'une mise en place d'un registre par la collégiale de chirurgie digestive. Le laboratoire Meccelis propose de fournir gratuitement une trentaine de membranes pour participer à ce registre. Avis favorable pour la participation de ce nouvel implant à ce registre, après marché négocié, dans 3 centres de référence AP-HP et réévaluation de la classe à programmer en 2014.

- Valve cardiaque aortique « sans suture » PERCEVAL® (Sorin) (CODIMS du 10/06/13 et bureau du 12/12/13) : indications ciblées (patients multi-opérés, ou à risque, à pathologie aortique complexe associant un remplacement de la valve à plusieurs autres gestes) et constitue une chirurgie mini-invasive par sternotomie partielle ou mini-thoracotomie droite. Actuellement, aucune valve « sutureless » n'est référencée à l'AP-HP. Le CODIMS a émis un sursis à statuer le 10/06/13 en attendant le résultat des études cliniques en cours (notamment étude clinique Cadence). Suite à un recours, le bureau émet un avis favorable pour un marché local pour l'HEGP mais également pour d'autres centres de référence demandeurs, mais avec suivi via un registre prospectif à mettre en place et retour auprès du CODIMS central à un an. Il est souligné que l'étude clinique Cadence multicentrique, comparative (Intuity®/ Edwards) n'a pas encore débuté.
- Prothèse totale de disque lombaire LP-ESP II® (FH Orthopédics) (bureau du 12/12/2013) indiquée pour traiter la lombalgie discogénique, chronique et invalidante, résistant à un traitement médical bien conduit pendant au moins 6 mois et de préférence 1 an, chez un sujet adulte de moins de 60 ans, porteur d'une discopathie lombaire ou lombo-sacrée

symptomatique. Un seul disque pathologique doit être remplacé par une prothèse discale. Le groupe CODIMS « dispositifs d'ostéosynthèse du rachis-prothèses discales » du 24/05/2013 avait émis un avis favorable pour le maintien des 4 prothèses lombaires actuellement en marché négocié ayant un avis HAS avec service attendu suffisant et remboursées et un sursis à statuer pour la prothèse LP-ESP dans l'attente d'un nouvel avis HAS avec service attendu suffisant. L'avis HAS a été obtenu le 05/11/2013 avec service attendu (SA) suffisant : avis favorable à l'admission à l'APHP par un marché central dans le cadre d'un marché négocié sans concurrence dès la parution au Journal Officiel du code LPPR et du tarif de remboursement.

#### AVIS DÉFAVORABLES = 3 :

- Supera® (Vascular Therapy) (CODIMS du 26/11/2013): stent vasculaire périphérique et biliaire autoexpandible en nitinol, indiqué dans le traitement palliatif des sténoses biliaires causées par des néoplasmes malins et utilisation en vasculaire périphérique à la suite d'échec de l'angioplastie transluminale percutanée. Posséderait une force radiale 4 fois supérieure aux autres stents périphériques nus et une grande flexibilité (pas de plicature, ni de fracture) et de par ces caractéristiques, ce stent serait particulièrement adapté aux contraintes du segment fémoro-poplitée. En l'absence d'étude clinique disponible à ce jour démontrant un bénéfice clinique à hauteur du prix demandé, avis défavorable à une mise en marché central, et avis favorable à la participation à la mise en concurrence avec les autres endoprothèses vasculaires périphériques non couvertes expansibles en nitinol lors d'un prochain appel d'offres.
- Implant pour cure de prolapsus Pelvicol® (Bard) (CODIMS du 26/11/2013): avis défavorable au maintien à l'AP-HP dans le cadre d'un marché négocié sans concurrence (indications en 2<sup>ème</sup> ligne restreintes et très faibles consommations) et avis favorable pour un achat local en cas de besoin en alternative (notamment pour les réparations pariétales périméales en présence d'une contre-indication formelle à l'utilisation ou la réutilisation d'un matériau synthétique non résorbable).
- Perclot® (Gamida) (bureau du 12/12/2013) : poudre d'amidon (anciennement Arista® et Hémostase MPH®) indiquée comme adjuvant hémostatique pendant les interventions chirurgicales (sauf chirurgie oculaire) pour le contrôle du saignement en 2<sup>e</sup> intention après échec ou non indication des hémostatiques classiques. Rappel : le groupe d'experts « colles et hémostatiques per-opératoires » en 2011 avait rendu un avis défavorable en l'absence d'études cliniques. Décision du bureau de la COMEDIMS : avis défavorable à l'admission maintenu en l'absence de donnée clinique sérieuse supplémentaire.

[AB] [ALC]

### Calendrier des groupes d'experts thématiques CODIMS 2014 :

DM de neuroradiologie- 2<sup>ème</sup> T

Colles et hémostatiques utilisés en per-opératoire-3<sup>ème</sup>T

Endoprothèses coronaires pharmacoactives et DM de fermetures FOP et CIA : 4<sup>ème</sup>T

DM de perfusion : Bon Usage : mise à jour des recommandations 2007

## CONSOMMATIONS EN DISPOSITIFS MÉDICAUX À L'AP-HP Premières observations 2013

### CHIFFRES CLEFS :

En 2013, l'ensemble des réceptions en Dispositifs Médicaux (DM) par les établissements de l'AP-HP a atteint un montant de 274M€, soit +2.3% par rapport à 2012. Les DM implantables (DMI) facturables en sus des groupes homogènes de séjour (GHS) représentent 27% de cette valeur. Le montant demandé en remboursement pour ces DMI hors GHS a progressé de 1.5% (données issues des premières remontées dans e-PMSI). Pour rappel le taux prévisionnel d'évolution pour l'année 2013 des dépenses d'assurance maladie afférentes aux produits et prestations hors GHS a été fixé à 2,5% (arrêté du 25/02/2013).

La présentation dans une première partie décline les consommations en DM à partir des données logistiques de réception des DM par les établissements (**Partie 1**), puis, dans une deuxième partie, les demandes de remboursement auprès de l'assurance maladie pour les DMI hors GHS à partir des données e-PMSI (**Partie 2**). **Ces premières observations seront suivies d'analyses détaillées et intégrées au rapport annuel sur la consommation des dispositifs médicaux à l'AP-HP.**

### Partie 1 : Réceptions de Dispositifs Médicaux par les établissements

Sur les 274 M€ de réception de DM en 2013, la majorité des DM relèvent d'un marché central AP-HP (256.4 M€ soit environ 80% des références réceptionnées) (**Tableau 1**). Le montant des réceptions en DM non implantable, qui correspond à 62% des réceptions, augmente (**Graphique 1**) de 2.8% par rapport à 2012. Le montant des réceptions en DMI représente quant à lui 102.7 M€, en progression de 1.4%.

TABLEAU I : Répartition du montant des livraisons 2013 en fonction du type de marché et du circuit de livraison (Source des données : SAP)

| Type de marché         | Dépenses 2013 (M € - %) |             | Nombre de références 2013 |
|------------------------|-------------------------|-------------|---------------------------|
| Marchés locaux directs | 17,67                   | 6%          | 6 684                     |
| Marché central SAD     | 22,89                   | 8%          | 1 100                     |
| Marché Central direct  | 233,47                  | 85%         | 28 610                    |
| <b>TOTAL</b>           | <b>274,03</b>           | <b>100%</b> | <b>36 394</b>             |

### Quelles évolutions en 2013 pour les DM ?

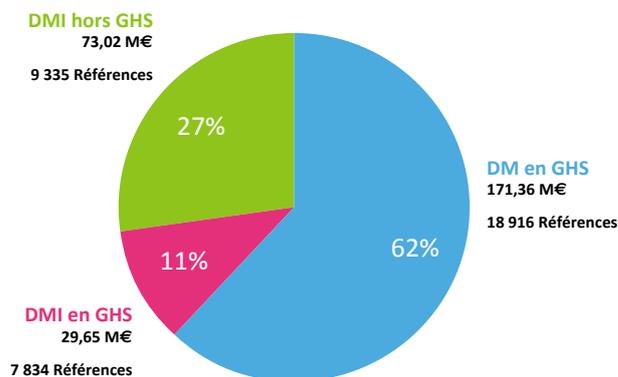
(Inclusion uniquement des DM ayant une classification CLADIMED renseignée dans leur fiche article)

Les DM du système cardiovasculaire occupent la 1<sup>ère</sup> place du classement en valeur des familles CLADIMED avec un montant de 93.0M€. Ils enregistrent une

TABLEAU II : Evolution des dépenses demandées en remboursement et des montants accordés entre 2012 et 2013 (source des données : e-PMSI)

| Libellé CLADIMED de niveau 1      | 2012                                  |                      | 2013                                  |                      | Évolution 2012-2013 (%)          |                 |
|-----------------------------------|---------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------------------|-----------------|
|                                   | Montant demandé en remboursement (M€) | Montant accordé (M€) | Montant demandé en remboursement (M€) | Montant accordé (M€) | Montant demandé en remboursement | Montant accordé |
| Système cardio-vasculaire         | 28,28                                 | 30,10                | 31,81                                 | 33,82                | 12,5%                            | 12,4%           |
| Système musculaire et squelette   | 17,91                                 | 19,35                | 17,11                                 | 18,53                | -4,4%                            | -4,2%           |
| Organe sensoriel                  | 8,42                                  | 8,47                 | 6,06                                  | 6,09                 | -28,0%                           | -28,1%          |
| Système nerveux                   | 3,20                                  | 3,20                 | 3,57                                  | 3,59                 | 11,6%                            | 12,0%           |
| Système urogénital                | 1,43                                  | 1,52                 | 1,54                                  | 1,62                 | 7,8%                             | 6,1             |
| Tractus digestif et métabolisme   | 0,95                                  | 0,98                 | 0,90                                  | 0,93                 | -5,6%                            | -5,4%           |
| Sang circulation sanguine         | 0,14                                  | 0,15                 | 0,14                                  | 0,16                 | 1,5%                             | 2,8%            |
| Prélèvement injection exploration | 0,05                                  | 0,05                 | 0,12                                  | 0,12                 | 155,2%                           | 162,2%          |
| <b>TOTAL</b>                      | <b>60,36</b>                          | <b>63,83</b>         | <b>61,25</b>                          | <b>64,86</b>         | <b>1,5%</b>                      | <b>1,6%</b>     |

GRAPHIQUE 1 : Place des DMI en 2013 (montants réceptionnés en M€ par type de DM, % dans les dépenses, nombre de références) (Source des données : SAP)



croissance de +3.3% en valeur et contribuent à environ 40% à la croissance des dépenses de réception en DM suite notamment à la progression des DM d'assistance ventriculaire (effet quantité positif) et ce malgré les baisses de prix obtenus sur les endoprothèses coronaires consécutives au renouvellement de leur marché. En second, sont retrouvés les DM relatifs aux soins (43.4M€ ; +2.1% en valeur), puis en 3<sup>ème</sup> rang, les DM d'orthopédie (29.5M€ ; +0.7% en valeur). Seul le montant de la classe des DM des organes sensoriels diminue entre 2012 et 2013 (montant en 2013 de 14.2M€ ; -7.8% en valeur), probablement suite à une restructuration de cette activité à l'AP-HP.

### Partie 2 : Remontées des dépenses de DMI hors GHS dans e-PMSI

**Lors des premières remontées effectuées dans e-PMSI pour l'année 2013, le montant demandé en remboursement pour les DMI hors GHS a progressé de 1.5%** en comparaison aux premières remontées de 2012. Ce montant atteint alors en 2013 une valeur de 61.25 M€. En tenant compte de la marge d'intéressement versée aux établissements, dans le cas où le prix négocié est inférieur au tarif CEPS, 64.9 M€ ont été accordés en remboursement (soit une progression de 1.6% versus 2012). Ces chiffres doivent être consolidés par les remontées ultérieures (jusqu'à 1 an après la fin de l'exercice) pour les DMI posés respectivement en 2012 et 2013.

**Seule la classe des DM du système cardiovasculaire** tire la croissance des dépenses hors GHS (31.81 M€ ; +12.5% en valeur). **Ce sont les valves cardiaques percutanées (aortiques et pulmonaires)** qui expliquent cette progression (6.6 points de contribution à la croissance de 1.5 point de l'ensemble des dépenses hors GHS). Elles représentent un montant de 5.8 M€. En effet, les valves percutanées aortiques et pulmonaires sont inscrites sur la liste hors GHS depuis août 2012 et mai 2012 respectivement et aucune remontée n'apparaît pour le 1<sup>er</sup> semestre 2012. Par ailleurs, la forte décroissance relevée sur la classe des DM des organes sensoriels est **imputable aux implants cochléaires et aux processeurs associés** (-42% en quantité et -28% en valeur). Cette évolution suit la restructuration de cette activité entre les différents centres de l'AP-HP. En 2013, l'activité est en effet transférée de 3 centres AP-HP vers 2 centres respectivement spécialisés en pédiatrie et adulte.

## MISE À JOUR IMPORTANTE

### FORMULAIRE 2014 DE SAISINE

### MÉDICAMENTS EN LIGNE SUR LE SITE :

PHARMADOC/COMEDIMS/COMED/Recommandations

<http://comedims.aphp.fr>

Pour toute saisine concernant un médicament du périmètre du COMED ou de la COMAI, ce formulaire de saisine destiné aux professionnels de l'AP-HP, est à transmettre au secrétariat scientifique de la COMEDIMS. Il est à remplir par le praticien demandeur aidé du pharmacien référent de son établissement.

L'objectif premier de ce formulaire est de standardiser les demandes de référencement et surtout **d'argumenter le besoin hospitalier, et sa place dans la stratégie thérapeutique disponible à l'AP-HP.**

Nouveau pour le praticien demandeur : il doit renseigner dans le formulaire de saisine, une déclaration d'intérêts simplifiée ou joindre à l'envoi une déclaration d'intérêt actualisée (modèle ANSM, HAS, ARS, COMEDIMS).

## COMEDIMS : PLAN D'ACTION pour l'année 2014

### Contribution à la mise en place du livret thérapeutique unique APHP :

- Création et mise à jour du livret médicaments.

### Définition d'une politique APHP sur les produits de santé :

- Utilisation hors référentiels des produits hors GHS
- Harmonisation des pratiques par l'élaboration de recommandations centrales

### Amélioration de la communication interne et externe :

- **Bulletin de la COMEDIMS** : ajout d'un format électronique au format papier
- **Plaquette institutionnelle COMEDIMS et industriels** : mise à jour
- **Amélioration du site internet COMEDIMS** : création d'un nouveau site
- **Développement de supports de Bon Usage** accessibles sur Smartphone
- **Échanges avec les COMEDIMS des GH** : organisation d'une demi-journée d'échanges
- **Initier le développement d'un programme COMEDIMS de formation à la prescription des médicaments et destiné en particulier aux internes mais qui pourrait également être incorporé au programme de formation continue des médecins dans le cadre du DPC sous forme d'un e-learning.**

### Promotion du bon usage des antibiotiques par la COMAI :

- **Poursuivre la mission de suivi des consommations d'antibiotiques**
  - en analysant les tendances à la fois en site hospitalier et en GH avec deux temps dans l'année : une évaluation des consommations 2012/2013 et une tendance premier semestre 2013 versus premier semestre 2014. Cette analyse sera présentée en COMAI mais aussi proposée à la CME et envoyée aux présidents de CMEL,
  - étude d'un outil facilitant le suivi des consommations : logiciel Pharmaview<sup>®</sup>,
- **Renforcer les liens avec les référents antibiotiques de GH,**
- **Réaliser une enquête un jour donnée sur la consommation d'un antibiotique largement utilisé à l'APHP sur tous les sites et le choix a été celui de l'association amoxicilline acide clavulanique,**
- **Analyser cette enquête en vue d'élaborer un diagnostic du mésusage et fixer des orientations pour lutter contre ce mésusage,**
- **Demander à chaque site de faire un bilan de la prescription de fidaxomicine en terme de suivi des recommandations (plus d'un an après),**
- **Lancer une réflexion sur la surconsommation des anti-staphylococciques majeurs à l'APHP.**

### Autres Médicaments :

- **Actualisation des besoins avec des groupes d'experts pluridisciplinaires :**
  - Thématiques retenues : médicaments **dermatologie et cardiologie**
- **Bon usage** : élaboration et diffusion de recommandations COMEDIMS :
  - **Prescription chez la personne âgée**
  - **Prise en charge de la sclérose en plaques**
  - **Nouveaux anticoagulants**
  - **Recommandations à établir et diffuser concernant un « never event » médicamenteux : médicaments par voie intrathécale.**

### Dispositifs médicaux stériles :

- **Actualisation des besoins avec des groupes d'experts :**
  - **thématiques retenues :**
    - **DM de neuroradiologie**
    - **Colles et hémostatiques utilisés en per-opératoire**
    - **Cardiologie interventionnelle : endoprothèses coronaires et DM de fermeture de malformations FOP et CIA**

### Bon usage :

- **DM de perfusion : poursuite de la mise à jour des recommandations de 2007,** initiée en 2013 avec un groupe de travail d'experts, avec création de plaquettes (schémas de pose d'un perfuseur) et rajout de chapitres supplémentaires (exemple perfusion intra-osseuse, perfusion sous-cutanée...),
- **Réflexion sur bon usage des gants** : courrier Service EPBU à initier avec la Direction des soins et des usagers de l'APHP, le CODIMS et l'unité EADM de l'AGEPS.

## GESTION DE RISQUE ET BON USAGE :

### 1 - RÉSERVES 2014, ACTUALISANT LES RECOMMANDATIONS COMEDIMS AP-HP relatives à l'utilisation des HYDROXYETHYLAMIDONS (HEA) :

- ne pas utiliser chez les patients souffrant de sepsis sévère ou de choc septique, de brûlures et chez les patients en état critique en raison de l'augmentation des risques d'insuffisance rénale et de mortalité. Les autres solutions de remplissage sont les cristalloïdes, les colloïdes de synthèse (gélatine) et les colloïdes naturels (albumine) ;
- en cas d'inefficacité des cristalloïdes et sans dépasser 24 heures, les HEA peuvent être utilisés chez les malades en hypovolémie causée par une perte sanguine importante. Une surveillance de la fonction rénale étant requise après utilisation ;
- ne pas utiliser chez les patients à risque accru d'insuffisance rénale aigüe et de saignement ;
- les HEA ne sont pas des solutions « garde-veine », et ne doivent pas être utilisés comme produit de réhydratation ;
- les HEA ne doivent pas être utilisés en préventif ;
- dans les autres situations, respecter les volumes recommandés de l'AMM et ne pas utiliser au-delà de 24 heures.

### 2 - SUJETÂGÉ : ÉLARGIR LES RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTION Recommandations de bonnes pratiques de prescriptions chez le sujet âgé

Dans le cadre d'une contribution à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient et à la certification, la COMEDIMS de l'APHP a récemment validé des recommandations de bonnes pratiques pour la prescription chez le sujet âgé.

D'un format pratique sous forme d'une plaquette pliée en trois, elle expose les principales règles d'or de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé et regroupe en tableaux synthétiques les médicaments et les terrains à risque associés.

Elle a également été envoyée par le service Communication de l'AGEPS à l'ensemble du réseau communication de l'AP-HP pour diffusion locale au sein des établissements.

Ce document est consultable en ligne sur le site COMEDIMS <http://comedims.aphp.fr>

## L'ESSENTIEL DU GROUPE D'EXPERTS « Sclérose en plaques » du 30 octobre 2013

Il s'agit de la 1<sup>ère</sup> réunion de ce groupe d'experts COMED sur le thème « Sclérose en plaques ». Le groupe a évalué les **traitements de fond de 1<sup>ère</sup> ligne** : interférons bêta (Betaferon®, Extavia®, Avonex® et Rebif®) et acétate de glatiramère (Copaxone®), les **traitements de fond de 2<sup>ème</sup> ligne** : mitoxantrone (Esepe®), natalizumab (Tysabri®) et fingolimod (Gilenya®), les **médicaments en perspectives** : tériflunomide (Aubagio®), alemtuzumab (Lemtrada®) et diméthyl fumarate (Tecfidera®) et le **traitement symptomatique** : fampridine (Fampyra®).

Trois classes ont ainsi été réévaluées, soit 9 DCI et 16 médicaments représentant une dépense de 6 M€ en 2012 (- 3 % / 2011) ; soit environ 0,83 % des dépenses des médicaments à l'AP-HP en 2012. Le 1<sup>er</sup> poste de dépenses était représenté par Tysabri® 300 mg / 15 mL solution injectable (5,9 M€, - 3 % / 2011).

## Ce qu'il faut retenir du groupe

• Traitements de fond de 1<sup>ère</sup> ligne

Afin de garantir l'accès à tous les traitements de fond de 1<sup>ère</sup> ligne aux malades souffrant de sclérose en plaques, le groupe a modifié l'ensemble des avis antérieurs du COMED avec :

- mise en concurrence pour l'interféron bêta – 1b 250 µg / mL, poudre en flacon et seringue pré-remplie en solvant SC avec la participation de **Betaferon®** et **Extavia®**, spécialités jugées équivalentes.

- inscription sur la liste des médicaments disponibles auprès du grossiste répartiteur des seringues pré-remplies de l'interféron bêta - 1a (**Avonex®**) 30 µg / 0,5 mL, solution injectable IM et **Rebif®** 22 µg / 0,5 mL et 44 µg / 0,5 mL, solution injectable SC pour les suites du traitement.

- admission à l'AP-HP de **Copaxone®** (acétate de glatiramère) 20 mg / mL, solution injectable en seringue pré-remplie, en raison d'une dépenses annuelles > 20 000 € (disponible auparavant auprès du grossiste répartiteur).

• Traitements de fond de 2<sup>ème</sup> ligne

Le groupe a maintenu l'ensemble des avis antérieurs du COMED et donc tous les traitements de fond de 2<sup>ème</sup> ligne sont admis à l'AP-HP.

## • Médicaments en perspectives

**Aubagio® (tériflunomide) 14 mg, comprimé et Tecfidera® (diméthyl fumarate ou BG-12) 240 mg, gélule** devrait se positionner dans le traitement de fond de 1<sup>ère</sup> ligne en raison de leur forme orale.

**Lemtrada® (alemtuzumab) 10 mg / mL, solution à diluer IV**, bien qu'ayant démontré une efficacité versus Rebif® sur l'évolution du handicap chez les patients ayant échappé à d'autres traitements de fond antérieurs, devait se positionner en 3<sup>ème</sup> ligne en raison d'un effet très immunosuppresseur prolongé. Ces médicaments sont dans l'attente de la publication des avis de la commission de transparence et seront à ce moment-là réévalués par le COMED.

## • Traitement symptomatique

**Fampyra® (fampridine) 10 mg, comprimé à libération prolongée** est indiqué pour améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de SEP et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7). Le groupe a émis un avis défavorable à l'admission à l'AP-HP avec néanmoins inscription sur la liste des médicaments disponible auprès du grossiste répartiteur pour les suites de traitement des malades répondeurs.

Pour plus d'information, nous vous conseillons de vous reporter au compte rendu de la séance du 30 octobre 2013, consultable sur le site internet de la COMEDIMS (<http://comedims.aphp.fr>).

COMED DU 20/11/2013  
BUREAUX DE LA COMEDIMS  
DU 03/10/2013 ET 12/12/2013AVIS FAVORABLES :  
19 MÉDICAMENTS

**Abraxane 5 mg / mL** (paclitaxel-albumine / Celgene), poudre pour solution injectable pour perfusion en flacon de 20 mL : 1) *traitement du cancer du sein métastatique en monothérapie chez les patients adultes en échec du traitement de première ligne du cancer métastatique, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué* ; 2) *traitement de première ligne de l'adénocarcinome du pancréas en association avec la gemcitabine chez les patients adultes* (bureau du 03/10/2013).

**Adcetris® 50 mg** (brentuximab vedotin / Takeda Pharma) poudre pour solution à diluer pour perfusion, *traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte après greffe autologue de cellules souches (ASCT) ou après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement et traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCS) récidivant ou réfractaire chez l'adulte* (COMED du 20/11/2013).

**Atropine sulfate Aguetant® 1 mg / 5 mL** (sulfate d'atropine / Aguetant), solution injectable en seringue pré-remplie par voie IV / IM, *traitement préopératoire (prévention des réactions vagales (arythmie, bradycardie) associées à l'intubation trachéale et à la manipulation chirurgicale) ; réanimation cardiopulmonaire (traitement des bradycardies sinusales et des blocs auriculoventriculaires) ; en association avec la néostigmine (limitation des effets muscariniques de la néostigmine utilisée après la chirurgie pour la neutralisation des curares non dépolarisants) ; antidote spécifique en cas de surdosage d'anticholinestérasiques, d'intoxications aiguës par les organophosphorés (insecticides, gaz neurotoxiques employés comme arme chimique, carbamates) ou les champignons muscariniques : utilisation chez les adultes (contre-indiqué chez les enfants)*. Le bureau recommande d'éviter toute cohabitation de spécialités contenant la même quantité en principe actif avec des concentrations

différentes d'atropine au sein d'un même service (bureau du 12/12/2013).

**Cinryze® 500 U** (inhibiteur de la C1 estérase humaine / Virofarma), poudre et solvant pour solution injectable et **Beriner® 500 U** (inhibiteur de la C1 estérase humaine / CSL Behring), poudre et solvant pour solution injectable. *Restriction d'utilisation à la prophylaxie des crises d'angœdèmes, non couvertes par l'AMM de Beriner®* (bureau du 03/10/2013).

**Clorotekal® 10 mg** (chlorprocaine / Nordic Pharma), solution injectable en ampoule de 5 mL, *anesthésie intrathécale chez l'adulte avant intervention chirurgicale programmée ne devant pas excéder 40 minutes*. Le COMED recommande d'utiliser une aiguille de petit calibre (25 à 27G) en pointe de crayon (atraumatique) pour éviter les céphalées post ponctions lombaires, de prévenir la douleur à l'injection par une anesthésie locale pré-ponction, de prévenir la douleur postopératoire en démarant une analgésie IV immédiatement après la mise en place de la voie veineuse ou de donner un antalgique en prémédication pour prévenir la levée brutale du bloc qui obligerait à une titration aux morphiniques (COMED du 20/11/2013).

**Dacogen® 50 mg** (décitabine / Janssen Cilag), poudre pour solution à diluer pour perfusion, *traitement des patients adultes âgés de 65 ans et plus atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard* (COMED du 20/11/2013).

**Kalydeco® 150 mg** (ivacaftor / Vertex), comprimé pelliculé, *traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation G551D du gène CFTR* (COMED du 20/11/2013).

**Lamaline® 500 mg / 15 mg / 50 mg** (paracétamol / opium / caféine / Abbvie), suppositoire, et **Lamaline 500 mg / 25 mg** (paracétamol / opium), gélule (nouvelle formulation sans caféine), *traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques péripnéuriques utilisés seuls* (bureau du 03/10/2013).

**Mestinon® 60 mg** (pyridostigmine / Meda Pharma), comprimé enrobé, *myasthénie ; atonie intestinale* (bureau du 03/10/2013).

**Néostigmine Renaudin® 5 mg / 5 mL** (méthylsulfate de néos-

tigmine / Renaudin), solution injectable, *myasthénie ; test à la néostigmine pour le diagnostic de la myasthénie ; décurarisation post-opératoire après curarisation par curares non dépolarisants* (bureau du 03/10/2013).

**Orphacol® 50 et 250 mg** (acide cholique / CTRS), gélule : *utilisé pour le traitement des adultes et des enfants à partir de l'âge d'un mois, qui présentent une anomalie génétique qui les rend incapables de produire de la bile (déficit en 3β-hydroxy-Δ5-C27-stéroïde oxydoréductase ou Δ4-3-oxostéroïde-5β-réductase)* (bureau du 12/12/2013).

**Parlodel® 2,5 mg** (bromocriptine / Meda Pharma), comprimé sécable : *maladie de Parkinson, prolactinome et hyperprolactinémie*. Il est rappelé les recommandations de ne pas utiliser la bromocriptine dans la prise en charge de l'inhibition et la prévention de la lactation physiologique dans le post-partum immédiat et tardif (bureau du 03/10/2013).

**Rowasa® 250 mg et 500 mg** (mésalazine / Abbott Products), comprimés enrobés gastro-résistants : *rectocolite hémorragique et maladie de Crohn (présence de phtalates, ne pas utiliser chez la femme enceinte)* (bureau du 03/10/2013).

**Plaquenil® 200 mg** (hydroxychloroquine / Sanofi Aventis), comprimé pelliculé, *traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde ; traitement du lupus érythémateux discoïde ; traitement du lupus érythémateux subaigu ; traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques ; prévention des lucites* (bureau du 03/10/2013).

**Stalevo® 100/25/200 mg, 150/37,5/200 mg, 200/50/200 mg, 50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg et 125/31,5/200 mg** (lévodopa / carbidopa / entacapone / Novartis), comprimé pelliculé, *traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisées avec l'association lévodopa / inhibiteur de la dopadécarboxylase (DDC)* (bureau du 03/10/2013).

**Vintène® 250 mL et 500 mL** (acides aminés / Baxter), solutions injectables pour perfusion, *seule alternative de solution d'acides aminés hyperconcentrée suite à l'arrêt de commercialisation d'Hyperamine®20* (acides aminés / B Braun), solution pour injection (bureau du 03/10/2013).

**Visudyne® 15 mg**, (verteporfine / Novartis), poudre pour solution injectable en flacon : *traitement des adultes atteints de*

dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire à prédominance visible ; ou présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte (COMED du 20/11/2013).

**Xalkori® 200 mg et 250 mg** (crizotinib / Pfizer), gélule, traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastique lymphoma kinase (ALK) positif et avancé (COMED du 20/11/2013).

**Zaltrap® 25 mg / mL 100 mg en flacon de 4 mL et 200 mg en flacon de 8 mL** (afibercept / Sanofi), solution à diluer pour perfusion, en association avec la chimiothérapie irinotécan/5-fluorouracile/acide folinique (FOLFIRI) chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine (COMED du 20/11/2013).

### COMPLÉMENTS DE GAMME ACCEPTÉS

**Enbrel® 10 mg**, (étanercept / Pfizer), solution injectable pour usage pédiatrique en seringue pré-remplie, arthrite juvénile idiopathique : traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate, traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate, traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence ; psoriasis en plaques de l'enfant : traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle

inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie : remplace **Enbrel® 25 mg** dont la commercialisation a été arrêtée (bureau du 12/12/2013).

### SUITE D'ATU : AVIS FAVORABLES TEMPORAIRES POUR INITIATION ET SUITES DE TRAITEMENTS

La COMEDIMS recommande pour toutes les suites d'ATU que les initiations soient réservées aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique au traitement ou en cas d'échec et/ou de contre-indications aux alternatives thérapeutiques

**Bosulif® 500 mg et 100 mg** (bosutinib / Pfizer), comprimés pelliculés, traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés (bureau du 03/10/2013).

**Erivedge® 150 mg** (vismodegib / Roche), gélule, traitement des patients adultes atteints de carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique et carcinome baso-cellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées (bureau du 03/10/2013).

**Iclusig® 15 et 45 mg** (ponatinib / Celgène), comprimé, indiqué chez les patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ; une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I ; indiqué chez

les patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), qui présentent une résistance au dasatinib ; une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I (bureau du 12/12/2013).

**Imnovid® 1, 2, 3 et 4 mg** (pomalidomide / Celgène), gélule, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement (bureau du 12/12/2013).

**Stivarga® 40 mg** (régorafénib / Bayer), comprimé pelliculé, traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoro-pyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR (bureau du 03/10/2013).

**Tafinlar® 50 mg et 75 mg** (dabrafénib / GSK), gélules, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (bureau du 12/12/2013).

**Xtandi® 40 mg** (enzalutamide / Astellas), capsule, traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel (bureau du 12/12/2013).

Pour les autres avis du COMED, consultez le site Internet de la COMEDIMS <http://comedims.aphp.fr>

[FB], [IF]

### COMAI DU 16/10/2013

#### BUREAUX DE LA COMEDIMS DU 03/10/2013 ET 12/12/2013

#### COMPLÉMENTS DE GAMME ACCEPTÉS

**Prezista® 800 mg** (darunavir / Janssen Cilag), comprimé, co-administré avec une faible dose de ritonavir et en association avec d'autres ARV : traitement du VIH-1 chez les adultes naïfs de traitement ARV, traitement du VIH-1 chez l'adulte pré-traité par ARV sans mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copie/mL et un taux de CD4 ≥ 100 x 106 cellules/L (bureau du 03/10/2013).

**Prezista® 100 mg/mL** (darunavir / Janssen Cilag), suspension buvable, co-administré avec une faible dose de ritonavir et en association avec d'autres ARV, traitement de l'infection par le VIH (VIH-1) chez des patients adultes et chez la population pédiatrique pré-traitée par des ARV, à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg : présentation rétro-cédée, forme adaptée à la population pédiatrique et alternative possible pour les patients adultes avec des troubles de la déglutition (bureau du 12/12/2013).

#### AVIS DÉFAVORABLES AVEC INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

**Quinofree® 1,5 mg / 0,5 mL** (ofloxacine / Théa), collyre en récipient unidose, traitement antibactérien local des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, ulcères cornéens, kératites) dues à des germes sensibles à l'ofloxacine : faibles consommations prévisionnelles, collyre unidose sans conservateur (bureau du 03/10/2013).

**Pirilène® 500 mg** (pyrazinamide / Sanofi Aventis), comprimé, traitement des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire par traitement court en association avec les antibiotiques standards (rifampicine, isoniazide, et éthambutol), pendant les deux premiers mois du traitement, pour accélérer la vitesse de négativation de l'expectoration et réduire la durée globale du traitement (6 mois) : refus du laboratoire de fournir les hôpitaux, spécialité uniquement disponible en ville (bureau du 03/10/2013).

### RADIATIONS

**Exocine® 0,3%** (ofloxacine / Allergan), collyre en flacon de 5 mL multidosé : alternative disponible en monodose (bureau du 03/10/2013).

### REEVALUATION DE CLASSE

La COMAI du 16/10/2013 a réévalué la classe des antiparasitaires systémiques.

#### Ce qui change

##### • Antipaludéens curatifs et préventifs :

Radiation de la liste du grossiste-répartiteur

**Paludrine® 100 mg** (proguanil), comprimé (médicament non hospitalier car utilisation en prophylaxie et remplacement possible par la Malarone®, absence de consommation)

**Quinine Lafran® 224,75 mg** (quinine), comprimé (consommations faibles, alternatives disponibles et éviter la cohabitation de plusieurs formes de quinine au sein des hôpitaux).

#### RADIATION

**Paluther® 80 mg / mL** (arthéméthère), solution injectable (ATU nominatives en import non consommées et remplacé par le Malacef®).

RADIATION DE L'AP-HP AVEC INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

**Halfan® 250 mg** (halofantrine), comprimé et **Halfan® 100 mg / mL**, suspension buvable (consommations très faibles et toxicité non négligeable).

##### • Médicaments contre l'amibiase et autres protozooses :

Radiation de la liste du grossiste-répartiteur

**Intetrix® 100 mg / 200 mg** (tiliquinol, tilbroquinol), gélule (rapport bénéfice/risque non démontré et une publication remettant en cause l'efficacité du produit).

- Antileishmaniens et trypanocides : pas de changement
- Antihelminthiques :
  - Antitrimatodes : pas de changement
  - Antinématodes

### RADIATION

**Combantrin® 125 mg** (pyrantel embonate), comprimé, et **Combantrin® 125 mg / 2,5 mL**, suspension buvable (consommations nulles et alternatives disponibles à l'AP-HP).

**Vermox® 500 mg** (mebendazole), comprimé (ATU nominatives en import non consommées).

##### • Anticestodes

Radiation de la liste du grossiste-répartiteur

**Tredemine® 500 mg** (niclosamide), comprimé à croquer (consommations faibles et alternatives disponibles à l'AP-HP).

[FB], [IF]

## Le Bulletin de la Comedims

© AP-HP 2014

**Directeur de la Publication :**  
Philippe Lechat (Saint-Louis).



**Rédacteur en chef :**

Martine Sinègre [MS], Service EPBU, AGEPS.

**Comité de Rédaction :**

Anne-Laure Cordonnier [ALC], Aurélie Boudard [AB], François Bocquet [FB], Isabelle Fusier [IF], Bernard Sarrut [BS] (Service EPBU, AGEPS), Michael Cohen (Directeur AGEPS).

**Comité de Lecture :**

Emmanuel Chartier-Kastler (Pitié-Salpêtrière), Ornella Conort (Cochin), Judith Pineau (HEGP), Sophie Touratier (Saint-Louis), Daniel Vittecoq (Kremlin-Bicêtre).

**Secrétariat de rédaction :**

Sylvie Le Bouffant (Service EPBU, AGEPS).

**Coordination :**

Direction AGEPS – Brigitte Goulet (Communication). Téléphone : 01 46 69 12 83

**Conception :** Agence Linéal : 03 20 41 40 76

[ageps.aphp.fr](http://ageps.aphp.fr) - [pharmacie-hospitaliere-ageps.aphp.fr](http://pharmacie-hospitaliere-ageps.aphp.fr)