

P.2 ● COMEDIMS

La «Juste prescription des produits de santé de l'AP-HP» devient la «Juste Prescription de la région Ile de France»

Contrat de Bon usage des produits de santé (CBUS) à l'AP-HP

P.2-5 ● COMED (Médicaments)

Nouveaux avis (COMED)

Groupe d'experts : érythroïdétiques

Bon usage des érythroïdétiques

P.5 ● COMAI (Anti-infectieux)

BREVES (02/06/2009)

P.6-7 ● CODIMS (Dispositifs médicaux)

Les points clés du groupe d'experts «DM de biopsie»

Nouveaux avis (CODIMS)

P.7-8 ● Infos économiques

Consommation des produits sous ATU à l'AP-HP

Une informatique de rêve !

Tous les professionnels concernés par les médicaments et les dispositifs médicaux stériles sont impatients de voir arriver, au sein du nouveau système d'informatisation (NSI), la partie concernant les produits de santé. La conception du dossier patient informatisé est cruciale. De son ergonomie dépend la qualité de la prescription, des commandes, de la gestion pharmaceutique, de la traçabilité, de la dispensation, de la pharmacovigilance, et enfin de l'observance. Dans les salles d'hospitalisation, aux urgences, dans les blocs opératoires, en consultation et lors de la sortie des malades, il faut pouvoir aisément et rapidement avoir des prescriptions claires permettant un contrôle pharmaceutique et une dispensation fiable.

Pour tous les acteurs de l'acte thérapeutique, le cahier des charges de la prescription informatisée est clairement défini :

- de par la multiplicité des acteurs, il faut d'abord et avant tout un système facile à utiliser, convivial, agréable au quotidien pour éviter un rejet instinctif ;
- le système doit être pensé pour minimaliser les risques d'erreurs dans la chaîne du médicament ;
- l'outil informatique doit être un moyen informatif, explicatif et facilitant lors de la prescription, avec par exemple des conseils posologiques, le rappel des interactions médicamenteuses, le renvoi sur des systèmes d'aide à la prescription ;
- bien évidemment, tout cela doit être exhaustif, évolutif et permettant une traçabilité des produits de santé ;
- l'informatique doit permettre des liens logiques (par exemple antibiogramme-antibiotiques, alertes d'incompatibilité ou d'interaction, adaptations posologiques ou d'horaire en fonction d'autres variables...);
- à côté de l'indispensable contrôle pharmaceutique, l'outil de demain devra permettre des études épidémiologiques, l'évaluation des pratiques, un contrôle fiable des consommations, exhaustif et médicalisé.

Il est d'ores et déjà possible d'identifier les écueils à éviter pour le futur NSI patient :

- Si le système n'est pas convivial, nous courrons droit à la catastrophe. Les prescriptions, mais aussi la «pancarte informatique» sera utilisée par tous, y compris par des candidats réfractaires. C'est auprès d'eux qu'il faut chercher conseil. Méfions-nous des experts... ;
- Il faut lutter contre la déviance sécuritaire, sacrifiant une facilité d'emploi sur l'autel du légalisme à ceillères. Utilisons des moyens de reconnaissance modernes (empreintes digitales, carte magnétique, puce électronique...) pour se libérer des vieux codes numériques lents et si faciles à pirater.
- N'oublions pas que le dossier informatisé sera aussi celui de l'observation clinique, des correspondances, des demandes et des résultats d'examen complémentaires, des repas, de la pancarte... Il concernera donc les médecins, les infirmières, les aides-soignants, les kinésithérapeutes, les diététiciens, tous les étudiants, soit plus d'un professionnel de santé par malade. Il est absolument indispensable qu'il y ait un nombre de postes suffisant afin d'éviter la queue devant chaque terminal pour prescrire un médicament, noter une température, récupérer un ionogramme, noter l'évolution d'un symptôme... A l'heure du iPhone, il pourrait être bien utile de mesurer le temps gagné par chacun en faisant appel à des écrans tactiles.

Le NSI patient est une opportunité exceptionnelle. Les prouesses technologiques modernes nous permettent de pouvoir réaliser nos rêves. Rien ne s'y oppose techniquement à condition de bien connaître les besoins de chacun. L'ensemble de la COMEDIMS est prêt à s'impliquer pour que la réalisation de ce rêve se fasse sans cauchemar et sans insomnie. On n'est jamais à l'abri d'un succès !

Jean-François Bergmann

Hôpital Lariboisière
Président de la COMEDIMS

► 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

Comedims

LA «JUSTE PRESCRIPTION DES PRODUITS DE SANTÉ DE L'AP-HP» DEVIENT LA «JUSTE PRESCRIPTION DE LA RÉGION ÎLE DE FRANCE»

Le 24 mars 2009, l'AP-HP et l'ARHIF ont signé une convention de partenariat portant création de l'Observatoire Régional de la Juste Prescription (ORJP). Deux instances assurent le pilotage et l'accompagnement de ce partenariat :

■ L'OBSERVATOIRE RÉGIONAL DE LA JUSTE PRESCRIPTION DES PRODUITS DE SANTÉ

d'Île de France, placé auprès de l'OMEDIT Ile de France, est chargé de promouvoir l'utilisation des référentiels élaborés par le secrétariat scientifique et technique de la Juste Prescription (JP), et de transmettre aux agences nationales le produit du travail de la veille scientifique. Le comité de pilotage de cet observatoire assure la gouvernance régionale de la JP, définit les axes de travail et met en place si besoin des groupes de travail. L'AP-HP a trois représentants au sein de ce COPIL, où siègent également des représentants des différentes fédérations hospitalières, des hôpitaux d'instruction des armées, de la DRASSIF, du SMAMIF, de l'ARHIF et de l'OMEDIT.

■ LE SECRÉTARIAT SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE,

mis en place dans ce cadre, a pour mission d'élaborer et de diffuser aux professionnels de santé de l'IDF les référentiels de Juste Prescription qui reprennent les renseignements figurant dans les référentiels nationaux, en y ajoutant des informations complémentaires provenant d'autres sources officielles (AMM, Avis de transparence, latrogénie...). Ce secrétariat scientifique, qui est la cheville ouvrière de la JP, est constitué de représentants de l'ARHIF (OMEDIT) et de l'AP-HP (Mission JP et CBUS de la DPM et le secrétariat scientifique de la COMEDIMS).

Lors du dernier Comité de Pilotage de la Juste Prescription (CPJP) de l'AP-HP, il a été acté que ce CPJP était maintenu car il constitue un lieu d'échange entre les différentes parties prenantes, notamment les cliniciens et les pharmaciens de PUI. Ce CPJP pourrait intégrer des experts hors AP. Le site Internet de la JP de l'AP-HP devient un site co-géré avec l'ARH et l'OMEDIT et constitue l'outil de diffusion de ces travaux.

Catherine Montagnier-Pétrissans
Direction de la Politique Médicale
AP-HP

CONTRAT DE BON USAGE DES PRODUITS DE SANTÉ (CBUS) À L'AP-HP

Le CBUS, dont le respect conditionne le taux de remboursement des produits de santé pris en charge en sus des GHS, a pour objectif de sécuriser les circuits des produits de santé dans les établissements de santé et de réaligner une maîtrise médicalisée des dépenses de ces produits.

L'AP-HP, au travers de ce contrat, s'engage à améliorer le bon usage des produits de santé et sécuriser, notamment à l'aide de l'informatique, leurs circuits.

Mis en place en janvier 2006, le premier contrat de bon usage des produits de santé (CBUS) est arrivé à son terme en décembre 2008. Un deuxième contrat de bon usage dit de «deuxième génération» a été signé en mars 2009 entre l'AP-HP, l'Agence Régionale de l'Hospitalisation d'Île de France (ARHIF) et l'Assurance Maladie. L'AP-HP étant une seule entité juridique, un seul contrat a été signé ; le rapport d'étape rendu chaque année avant le 15 octobre, faisant le bilan des efforts réalisés dans l'ensemble de l'institution, permet de rebondir avec nos 2 partenaires le taux de remboursement dans l'ensemble de l'AP-HP. Toutefois, afin de partager un niveau d'information plus détaillée et permettre des travaux d'analyse portant sur l'ensemble des structures sanitaires de la région, l'AP-HP fera parvenir, pour la première fois en 2009, à l'OMEDIT hors période contradictoire, un bilan des autoévaluations réalisées dans chacun des hôpitaux de l'AP-HP avant la fin de l'année 2009.

Le CBUS 2009 ne comporte plus que 20 objectifs et sa présentation est simplifiée. De nouveaux indicateurs, qui reprennent notamment les indicateurs nationaux, ont été définis avec de nouveaux échanciers. Le rendu de ce rapport ne peut se faire que par voie électronique dans le cadre contraint de menu déroulant. Contrairement aux années précédentes, l'ARHIF ne communiquera plus un score chiffré pour son CBUS à l'institution, mais les hôpitaux seront classés en trois niveaux : A pour les hôpitaux ayant un score supérieur à 90, B pour ceux compris entre 80 et 90 et C pour les autres.

Il est demandé aux hôpitaux de renforcer leur communication sur le CBUS en sensibilisant toujours plus les acteurs de santé concernés et en diffusant notamment aux prescripteurs les informations qui seront publiées par la HAS sur les analyses médico-économiques relatives aux produits inscrits sur

la liste en sus des GHS. Ce nouveau contrat, qui veut renforcer la politique d'évaluation et d'assurance qualité au sein des établissements de santé, insiste sur la mise en place et le suivi des événements indésirables liés aux circuits de ces produits ainsi que sur des auto-évaluations mieux structurées. Enfin, une analyse régulière et détaillée des consommations devient indispensable, avec un retour d'informations auprès des professionnels concernés par ces dépenses.

Les hôpitaux de l'AP-HP sont entrés dans cette dynamique de sécurisation et de bon usage depuis un certain nombre d'années et le niveau de sécurisation augmente d'année en année. Toutefois, de gros efforts restent encore à faire. L'informatisation du domaine patient facilitera la mise en œuvre d'un certain nombre de verrous de sécurité en rendant possible notamment une analyse pharmaceutique complète de l'ordonnance. Dans cette perspective, l'AP-HP développe dans le cadre du prochain plan stratégique, une réflexion sur la politique des produits de santé au sein de l'institution afin de mettre en place notamment des circuits performants avec des outils et des moyens humains adaptés.

Catherine Montagnier-Pétrissans

Direction de la Politique Médicale
AP-HP

Nouveaux avis

(COMED)

AVIS FAVORABLES

- **Aerius® orodispersible** (desloratadine/Schering Plough) comprimé 5 mg, indiqué dans le traitement des rhinites allergiques et des urticaires chroniques idiopathiques : avis favorable sous réserve d'un prix similaire à Xyzall® (levocetirizine) (conditionnement unitaire, forme dispersible) et dans l'attente d'une révision de classe des anti-H1 (Bureau 03/02/2009).
- **Bridion® 100mg/mL** (sugammadex/Schering Plough) flacon de 2 et 5 mL, indiqué dans la décurarisation après bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium : intérêt dans certaines situations d'urgence vitale (COMED 24/03/2009).
- **Byetta® 5 et 10 µg** (exénatide/Lilly), solution injectable en stylo pré-rempli, 60 doses, indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant : avis favorable temporaire dans l'attente du groupe d'experts «Diabétologie» qui doit se réunir en septembre 2009 (Bureau 26/05/2009).
- **Fludrocortisone AP-HP® 50 µg** (fludrocortisone/Genopharm), comprimé, indiqué dans le traitement minéralocorticoïde de substitution au cours de l'insuffisance corticosurrénale I ou II (la présentation en cp à 10 µg, a toujours le statut de préparation hospitalière) (Bureau 07/04/2009).
- **Pradaxa® 75 et 110 mg** (dabigatran/Boehringer Ingelheim), indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou) : intérêt de la forme orale, posologie adaptée pour les patients âgés et les insuffisants rénaux (COMED 24/03/2009).
- **Privigen®** (immunoglobulines humaines normales IV liquides/CSL Behring) flacon de solution pour perfusion à 100 mg/mL (10%) de 50-100 et 200 mL : en substitution de la spécialité actuelle Sandoglobuline® liquide dans le cadre du marché en cours et avis favorable à la participation de Privigen® à la prochaine mise en concurrence pour les immunoglobulines humaines normales liquides (Bureau 03/02/2009).

Nouveaux avis

(COMED)

AVIS FAVORABLES

- **Prialit® 100 µg/mL** (ziconotide/Eisai) solution pour perfusion intrathécale, flacon de 1-2 et 5 mL, indiqué dans le traitement des douleurs intenses chez les patients nécessitant une analgésie intrarachidienne : médicament antidouleur de recours en cas d'impasse thérapeutique, la pompe en marché convient pour la titration (Bureau 07/04/2009).
- **Refacto AF®** (morocotocog alfa Facteur VIII recombinant/Wyeth) poudre et solvant pour solution injectable, en flacon de 250-500-1000 et 2000 UI, indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A : **substitution de Refacto® par Refacto® AF** (élimination des protéines exogènes d'origine humaine et animale et nouvelle étape de purification avec nanofiltration) sous réserve de prix identique et de l'inscription sur la liste des médicaments remboursés hors GHS (Bureau 03/02/2009).
- **Temerit® 5 mg** (nébivolol/Ménarini) comprimé, indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle et le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de 70 ans ou plus : **intérêt dans le traitement de l'insuffisance cardiaque des patients âgés de plus de 70 ans** (COMED 24/03/2009).
- **Volibris® 5 et 10 mg** (ambrisentan/GSK) comprimé, indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III : à noter le manque de niveau de preuve pour l'utilisation chez les patients en classe fonctionnelle II et la nécessité en pratique de vérifier le profil de tolérance (COMED 24/03/2009).
- **Xarelto® 10 mg** (rivaroxaban/Bayer Santé) comprimé, indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou) : **avantage de la forme orale, intérêt dans les situations à fort risque thrombotique** (COMED 24/03/2009).

COMPLÉMENTS DE GAMME ACCEPTÉS

- **Campto® 300 mg/15 mL** (irinotecan/Pfizer) flacon de solution à diluer pour perfusion, en complément de gamme utile des flacons de 40 mg et 100 mg déjà disponibles (la présentation 300 mg/15 mL est adaptée à la posologie du produit : économie de manipulation), sous réserve que le critère «gamme complète» ne soit pas un facteur discriminant lors d'un prochain appel d'offres (Bureau 07/04/2009).
- **Ebixa® 20 mg** (mémapintine/Lundbeck), comprimé pelliculé, en complément de gamme du comprimé 10 mg (dosage adapté à la posologie usuelle) (Bureau 26/05/2009).
- **Epressyl® 100 mg/20 mL** (urapidil/Nycomed) solution injectable, ampoule, en complément de gamme des ampoules 25 et 50 mg déjà disponibles (économie de manipulation) (Bureau 07/04/2009).
- **Gammanorm® 165 mg/mL** (immunoglobuline humaine normale/Octapharma), flacon de 20 mL, injection sous cutanée, en complément de gamme du flacon 10 mL actuellement disponible (économie de manipulation) (Bureau 26/05/2009).
- **Tamiflu® 35 et 45 mg gélule** (oseltamivir/Roche) : avis favorable à l'admission des dosages pédiatriques, dans le contexte de l'épidémie de grippe A/H1N1 et de la rupture de stock de la solution buvable (Bureau 26/05/2009).
- **Velcade® 1 mg** (bortézomib/Janssen Cilag) poudre pour solution injectable, en complément de gamme de Velcade® 3,5 mg (économie de produit pour des doses moyennes constatées de 2 mg) (Bureau 03/02/2009).

AVIS FAVORABLES À UNE MISE EN CONCURRENCE

- **Drytec® (générateur de molybdène [99mMo] / Technétium [99mTc] / GE Healthcare)** : avis favorable à la participation à la prochaine mise en concurrence des générateurs de Molybdène [99mMo] / Technétium [99mTc] (Bureau 07/04/2009).
- **Effexor® 50 mg** (venlafaxine) comprimé (laboratoire Wyeth) : arrêt de commercialisation. **Avis favorable au maintien du dosage 50 mg** de venlafaxine et à une mise en concurrence des différentes spécialités commercialisées sur la DCI «venlafaxine» dosage 50 mg (Bureau 03/02/2009).
- **Ferrisat® 50 mg/mL** (complexe d'hydroxyde ferrique et de dextran/HAC Pharma) solution injectable pour perfusion, ampoule de 2 mL et **Fer Mylan®** (complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose/Mylan) solution pour perfusion IV, ampoule 100 mg/5 mL : **avis favorable** à la participation à la mise en concurrence entre les différentes spécialités de fer injectables avec le prix comme critère de choix (Bureau 03/02/2009).
- **Kanokad® 250 et 500 UI (PPSB/LFB) / Octaplex® 500 UI (PPSB/Octapharma)** flacons de poudre, indiqués dans la prise en charge et la prévention des accidents hémorragiques en cas de déficit global et sévère en facteurs vitamines K dépendants quand une correction urgente est nécessaire : **avis favorable** à la participation de Octaplex® et Kanokad® à la prochaine mise en concurrence, avec comme critères de choix, la

prise en compte des critères qualité, la possibilité de disposer de 2 dosages, de conserver à température ambiante, le prix sur la base du calcul à l'unité de facteur IX (COMED 24/03/2009).

- **Matrifren®** (dispositif transdermique de fentanyl/Nycomed) patch de 4,2 cm²-12 µg/h, 8,4 cm²-25 µg/h, 16,8 cm²-50 µg/h, 25,2 cm²-75 µg/h, 33,6 cm²-100 µg/h, indiqué dans le traitement des douleurs chroniques intenses, en relais des opioïdes forts : **avis favorable** à la participation à la mise en concurrence avec les autres patchs de fentanyl commercialisés sur le critère de prix et l'importance de prescription en ville. Les spécialités non retenues après appel d'offres seront mises à disposition exceptionnelle auprès du grossiste répartiteur (en cas de demande) pour les suites de traitements de patients entrants, équilibrés (Bureau 03/02/2009).

- **8-MOP** (Laboratoire Macopharma) flacon de 5 mL / **Uvadox®** (Thearakos, J and UK) flacon de 10 mL 20 µg/mL (Méthoxsalène : 8-MOP) : agent de photosensibilisation de cellules monoclonées prélevées par aphérese, utilisé dans le cadre d'une procédure de photochimiothérapie extracorporelle : **avis favorable** à la participation à la mise en concurrence du 8-MOP® Macopharma avec Uvadox® sur la DCI 8-MOP comme adjuvant de photothérapie avec comme critère de choix, le prix (Bureau 03/02/2009).

- **Tamsulosine** : avis favorable pour ajouter le critère « gélule » aux critères de choix lors du prochain appel d'offres (2010) et dans l'attente, à la mise en place d'un marché négocié pour les gélules à libération prolongée de tamsulosine (intérêt chez les personnes avec des problèmes de déglutition par rapport au Mecir® LP comprimé matriciel actuellement en marché) (Bureau 26/05/2009).

SUITE D'ATU :

- **Beriner® 500 UI/10 mL** (inhibiteur de la C1 estérase humaine/CSL Behring), poudre et solvant pour solution injectable, flacon : est indiqué dans le traitement des poussées aiguës et la prévention à court terme, lors d'interventions chirurgicales ou dentaires, des manifestations pathologiques de l'angio-œdème héréditaire ou œdème angioneurotique héréditaire lié à un déficit congénital de l'inhibiteur du composant C1 du complément (C1-INH), **avis favorable temporaire à l'admission pour les suites de traitements et initiation de traitement**, dans l'attente de l'avis de la Commission de la Transparence, du dossier d'admission du laboratoire, de l'avis d'experts utilisateurs et du centre de référence (positionnement des deux produits Beriner®/Firazy® l'un par rapport à l'autre) (Bureau 26/05/2009).

- **Kuvan® 100 mg** (saproptérine/Merck) comprimé pour solution buvable, flacons de 30 et de 120 comprimés : **avis favorable** dans le traitement de l'hyperphénylalaninémie, **avis favorable définitif** compte tenu de la pathologie ; cependant le Bureau sollicite l'avis d'experts sur le positionnement de cette spécialité par rapport à des régimes spécifiques dans la prise en charge de patients atteints de phénylcétonurie (point en cours) (Bureau 07/04/2009).

- **Nplate® 250 µg** (romiplostim/Amgen), poudre pour solution injectable, 500 µg/mL, boîte de 1 flacon de 5 mL : indiqué dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun idiopathique (PTI), chronique, réfractaire, aux autres traitements, **avis favorable temporaire à l'admission pour les suites de traitement et initiations de traitement**, dans l'attente de l'avis de la Commission de la Transparence, du dossier d'admission du laboratoire et de l'avis d'experts (groupe IGIV de la Juste Prescription) (Bureau 26/05/2009).

- **Vidaza® 25 mg/mL** (azacitidine/Celgene), poudre pour suspension injectable 100 mg : est indiqué dans le traitement des patients adultes non éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et présentant un syndrome myélodysplasique de risque intermédiaire-2 ou élevé, une leucémie myélomonocytaire chronique avec 10-29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif ou une leucémie aigue myéloblastique avec 20-30% de blastes et dysplasie de lignées multiples, **avis favorable temporaire pour les suites de traitement et initiations de traitement**, dans l'attente de l'avis de la Commission de la Transparence et du dossier d'admission du laboratoire (Bureau 07/04/2009).

- **Vimpat®** (acosamide/UCB) comprimés de 50-100-150-200 mg ; sirop 15 mg/mL, solution pour perfusion : **avis favorable temporaire** d'admission de Vimpat® pour les suites de traitement et les initiations de traitement dans l'attente d'un dossier d'admission (Bureau 03/02/2009).

RADIATION

- **Amycor® poudre** (bifonazole) (Merck Lipha Santé) : radiation du fichier grossiste-répartiteur (alternatives thérapeutiques disponibles à l'AP-HP suffisantes pour le traitement des mycoses) (Bureau 03/02/2009).

- **Ephédrine ampoule non diluée 30 mg/mL** (Aguettant) : radiation des ampoules 30 mg/mL non diluées à l'AP-HP (substitution par les seringues pré-remplies diluées d'éphédrine à 30 mg/10mL : économie de produits, sécurité d'utilisation) et **avis défavorable pour les ampoules pré-diluées 30 mg/mL** (Bureau 03/02/2009).

- **Diacomit®** (stiripentol/Biocodex) capsule et poudre, indiqué dans le traitement des convulsions tonicoconvulsives généralisées lors d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson : radiation de la spécialité Diacomit® tous dosages (**très faible consommation, désormais disponible en ville**) avec inscription sur la liste du grossiste répartiteur en cas de suites de traitement (Bureau 03/02/2009).

- **Survanta®** (phospholipides extraits des poumons de bovins) flacon de 100 mg et 200 mg, suspension par voie endotrachéobronchique (Abbott) : indiqué dans le traitement des nouveau-nés prématurés présentant un syndrome de détresse respiratoire par déficit en surfactant pulmonaire : **radiation des dosages 100 mg et 200 mg (absence de consommation en 2007 et 2008, augmentation importante du prix)** (Bureau 03/02/2009).

AVIS DÉFAVORABLES :

- **Coversyl® 2,5-5 et 10 mg** (péridopril arginine/Servier) comprimés : changement de sel (erbumine > arginine), de dosage et de présentation (blister > vrac en flacon). Il existe des génériques sous blister de l'ancienne formulation de Coversyl aux dosages 2 et 4 mg : avis défavorable, **sans inscription** sur le fichier grossiste-répartiteur, en raison de la présentation vrac (inadaptée à l'hôpital), et deux dosages (2 et 4 mg : sel d'erbumine) sont suffisants à l'AP-HP (Bureau 26/05/2009 et 01/07/2009).

- **Infanrix Hexa®** (vaccins hexavalents : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, haemophilus, et hépatite B/GSK) : avis défavorable à l'admission de vaccins hexavalents à l'AP-HP avec une inscription sur la liste du grossiste-répartiteur (vaccins pentavalents déjà disponibles, la valence hépatite B supplémentaire est désormais recommandée, besoins ponctuels) (Bureau 07/04/2009).

- **Oxynorm® 50 mg/1mL et 10 mg/1mL** (oxycodone/Mundipharma) ampoule, indiqué dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible chez l'adulte : intérêt de la forme 50 mg dans la préparation des PCA mais conditionnement inadapté avec risque de confusion ; pas d'intérêt de la forme à 10 mg/1mL et risque de confusion. Maintien de la forme ampoule 10mg/2 mL (COMED 24/03/2009).

- **Stalevo® 200/50/200** (levodopa 200 mg/carbidopa 50 mg/entacapone 200 mg /Novartis), comprimé : avis défavorable à l'admission avec inscription auprès du grossiste répartiteur dans l'attente du groupe d'experts de l'AP-HP « Neurologie » (traitement de 2^{ème} intention) (Bureau 07/04/2009).

- **Titanoréine®** crème (recours hôpital) : avis défavorable à l'admission avec néanmoins inscription au fichier grossiste-répartiteur. Radiation des suppositoires Titanoréine® du fichier grossiste répartiteur (double emploi avec les suppositoires Proctolog® admis à l'AP-HP) (Bureau 07/04/2009).

CAS PARTICULIER

- **Rupture d'approvisionnement de Nodex® (unidose)** : avis favorable à l'inscription d'un sirop à base de dextrométhorphanne auprès du grossiste-répartiteur, **Bronchocalm® 0,2%** (Arrow) flacon de 150 mL (faible volume et concentration proche de celle de Nodex® 25 mg/mL) (Bureau 26/05/2009).

SUITE DE GROUPE D'EXPERTS : GROUPE EXPERTS COMED «RADIOLOGIE : PRODUITS DE CONTRASTE ET D'IRM» DU 13/11/2008 :

Avis favorable au maintien de **Omnipaque® 300**, flacon de 200 mL à l'AP-HP (besoin spécifique en neurochirurgie, procédure de microcathétérisme, risque majeur d'accident avec le Visipaque®, plus visqueux).

Groupes d'experts à venir :
4^{ème} trimestre 2009 :
Prévention Cardio-vasculaire

[SD], [ALC]



GRUPE D'EXPERTS : ÉRYTHROPOÏÉTINES

Il s'agit de la première réunion de ce groupe d'experts COMED sur le thème spécifique des «Érythropoïétines» (EPO). Deux autres groupes ont déjà traité des érythropoïétines (EPO) : «Néphrologie-Dialyse» du 08/12/2003 et du 11/12/2007, ainsi que «Traitements associés en cancérologie» du 12/06/2007. La mise en place de ce groupe spécifique EPO a été jugée nécessaire, notamment du fait de la commercialisation des biosimilaires.

LES OBJECTIFS DE CE GROUPE VALIDÉS PAR LE COMED DE L'AP-HP DU 23/06/2009 ONT CONSISTÉ À :

- Définir la position de l'AP-HP concernant l'interchangeabilité entre EPO et biosimilaires.
- Définir une politique de choix à l'AP-HP : listes des EPO disponibles, afin de répondre aux besoins des patients à l'hôpital, tout en rationalisant, si cela est jugé possible, les produits.
- Évaluer les nouveaux produits (Mircera® : EPO pegylée de longue durée d'action et biosimilaires d'Eporex®).
- Elaborer des recommandations de bon usage.

Les dépenses dues aux EPO correspondent à 1,4% (4,7 M€) des dépenses en hospitalisation à l'AP-HP en 2008, en légère diminution par rapport à 2007. Aranesp® correspond à 53,3% des dépenses, Neorecormon®, à 35,9% et Eprex®, à 10,8%.

> Position du groupe sur l'interchangeabilité des EPO :

Le groupe rappelle que les biosimilaires n'ont pas le statut de générique et ne sont donc pas substituables par le pharmacien. Le changement d'une EPO par une autre (biosimilaire ou non) est un **acte médical** qui doit prendre en compte l'évaluation du risque potentiel immunogénique, l'ajustement des doses et la pré-exposition à d'autres thérapeutiques biologiques. **Le groupe est défavorable à l'interchangeabilité entre EPO et biosimilaires** considérant l'augmentation du risque d'apparition de réactions immunogéniques en cas de substitutions répétées. Cette position pourrait être modifiée en fonction de l'acquisition de données supplémentaires sur l'immunogénicité des biosimilaires.

D'autre part, le groupe préconise, avec l'arrivée de nouvelles EPO, **une traçabilité rigoureuse de qualité** afin de pouvoir faire remonter rapidement les accidents immunoallergiques et les effets indésirables qui pourraient se déclarer.

> Politique de choix :

• EPO BIOSIMILAIRES (BINOCRIT®, RETACRIT®)

Compte tenu :

- des antécédents de réactions immunogéniques avec les EPO,
 - de l'absence de possibilité d'administration par voie SC en néphrologie,
 - d'indication en oncologie obtenue sur des études discutables, non comparatives,
 - de l'absence de forts dosages commercialisés à ce jour pour Binocrit®,
 - du manque de recul en l'état actuel,
 - du moindre intérêt de l'EPO α en néphrologie et en onco-hématologie (intérêt des EPO à longue durée d'action),
 - et de l'impossibilité de référencer toutes les EPO commercialisées (plus de 70 références),
- le groupe émet **un avis défavorable à l'admission des biosimilaires à l'AP-HP avec inscription sur la liste du grossiste-répartiteur pour éviter d'imposer une substitution pour les suites de traitement des patients hospitalisés traités avec un biosimilaire**. Le groupe propose de revoir sa position après une période de commercialisation plus longue (recul de 2 ans).

• EPO α ET β :

Le groupe estime les EPO α et β comparables et interchangeables : les principales indications en néphrologie et onco-hématologie sont jugées juxtaposables, il n'existe pas de données d'efficacité ou de tolérance en faveur de l'une ou l'autre. Le groupe a proposé **une mise en concurrence d'Eporex® et NeoRecormon®** (sur un critère prix) pour n'en retenir qu'une à l'AP-HP, et une **inscription chez le grossiste-répartiteur de la spécialité non retenue pour les indications «niches» spécifiques à la spécialité non retenue** (néonatalité et anémies chez les patients traités par la ribavirine pour l'hépatite C pour NeoRecormon® et chirurgie programmée en orthopédie pour Eprex®).

• EPO DE LONGUE DURÉE D'ACTION :

Les EPO à longue durée d'action (Aranesp® et Mircera®) sont de plus en plus utilisées, notamment en néphrologie. L'intérêt d'Aranesp® n'est pas remis en cause, du fait de ses indications en néphrologie et onco-hématologie, de son utilisation chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an, de l'intérêt d'une forme à libération prolongée notamment en néphrologie pour espacer les prises, et enfin d'une gestion de stock facilitée. Le groupe a **proposé le maintien d'Aranesp® en seringues pré-remplies et en stylos Sureclick®**. Les stylos Sureclick® sont maintenus malgré leur faible consommation du fait de la sécurité d'emploi qu'ils apportent. De même Mircera®, nouvelle EPO pegylée à longue

durée d'action présente un intérêt pour les patients en néphrologie (espacement des administrations) ; cependant le groupe a souligné le manque de recul et les risques de surdosage. Le groupe est **favorable à son admission** à l'AP-HP (suite de traitement lors de dialyse, augmentation du nombre de patients sous EPO à longue durée d'action à venir, éviter d'imposer une substitution chez des patients équilibrés sous Mircera®) mais dans un **objectif de rationalisation**, de n'admettre **que 3 dosages** (75 μ g pour la pré-dialyse, 120 μ g et 150 μ g pour la dialyse) avec une ré-évaluation à 1 an.

[SD], [ALC]



BON USAGE DES ÉRYTHROPOÏÉTINES

L'analyse des prescriptions d'érythropoïétine à l'AP-HP dans des indications de groupe III (situations non acceptables) et de groupe IV (indications dites «émergentes») en 2007 et en 2008 incite le Comité de la Juste Prescription de l'AP-HP à diffuser de nouveaux (ou rediffuser d'anciens) messages figurant sur les référentiels correspondants (en particulier la fiche iatrogénie) des EPO sur le site de la JP, afin d'en améliorer le bon usage.

Les référentiels correspondants sont consultables sur le site de la Juste Prescription de l'AP-HP à l'adresse suivante : <http://jprescription.aphp.fr>.

BONNES PRATIQUES D'UTILISATION DE L'EPO DANS UN CERTAIN NOMBRE DE SITUATIONS CLINIQUES.

■ RAPPELS :

• HÉPATITE VIRALE C :

en association avec la ribavirine + interféron chez les patients ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl : **seule la spécialité Neorecormon® a obtenu auprès de l'AFSSAPS un PTT** (protocole thérapeutique temporaire) dans l'indication du traitement de l'anémie lors de l'hépatite C traitée par cette bithérapie. En effet, seul le laboratoire Roche s'est engagé à mettre en place un registre prospectif de suivi des patients dans cette indication et a mis au point un plan de gestion des risques.

• CANCÉROLOGIE ET INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

L'AFSSAPS RECOMMANDE LA PLUS GRANDE PRUDENCE DANS LA PRESCRIPTION DES EPO CHEZ DES PATIENTS DONT L'HÉMOGLOBINÉMIE EST \geq 12G/DL (INDICATION III NON ACCEPTABLE).

■ EN CANCEROLOGIE :

Risque thromboembolique chez le patient cancéreux et risque de progression tumorale chez les patients cancéreux (Mise en garde EMEA 26/10/2008 ; réévaluation de la sécurité d'emploi des EPO EMEA 23/10/2007, point d'étape AFS-SAPS 02/05/2007).

En 2008, l'EMA propose de préférer les transfusions sanguines en particulier chez les patients ayant une plus longue espérance de vie.

Delarue R, Varet B. Place des érythropoïétines dans le traitement des anémies en oncologie. Presse Med 2008 ;17 (9) :1334-40

■ DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Risques cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique :

Une réévaluation par l'EMA (23/10/2007) de la sécurité d'emploi des érythropoïétines à la suite de nouvelles données disponibles suggère une **augmentation du risque cardiovasculaire chez ces patients.**

Un point d'étape de l'AFSSAPS (2/05/2007) recommande **d'observer la plus grande prudence pour toute augmentation du taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l)** en raison de l'augmentation de la morbidité cardiovasculaire chez ces patients.

■ ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

3 méta analyses Cochrane (effectuées chez les prématurés de poids < 2500g et/ou d'âge gestationnel < 37 semaines, et traités par EPO en vue d'épargne transfusionnelle) ont été réalisées :

- En cas de traitement tardif (entre 8 et 28 jours après la naissance), est observée une réduction du nombre et du volume des transfusions sans effets indésirables notoires, en particulier en ce qui concerne la mortalité et la rétinopathie du prématuré¹.

- La comparaison d'un traitement «précoce» à un traitement tardif par l'EPO dans cette population ne montre pas de différence significative. Par contre, est relevée une augmentation statistiquement significative du risque de rétinopathie grade < 3 chez les patients traités par l'EPO à un stade «précoce»².

- L'article de Ohlsson A. et al³ indique qu'un traitement précoce (avant 8 jours) entraîne de faibles réductions du nombre de transfusions et du volume transfusé. Par contre, est observée une augmentation significative du risque de rétinopathie.

Références bibliographiques:

1-Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2006 Jul 19;3:CD004868

2-Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2006 Jul 19;3:CD004865

3-Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2006 Jul 19;3:CD004863



NOUVELLES RECOMMANDATIONS :

Au vu de l'analyse critique de la littérature, le Comité de Pilotage de la Juste Prescription de l'AP-HP a pris les décisions suivantes (relevé de décision 2008).

INSUFFISANCE CARDIAQUE NON ASSOCIÉE À UNE INSUFFISANCE RÉNALE :

CETTE INDICATION A ÉTÉ MISE EN GROUPE III OU INDICATION NON ACCEPTABLE (RAPPORT BÉNÉFICE RISQUE DÉFAVORABLE) DU FAIT D'UNE AUGMENTATION DE LA SURMORTALITÉ.

*Van Veidhulsen DJ, Dickstein K, Cohen-A, Lok DJ, Wasserman SM, Baker N, Rosser D, Cleland JG, Ponikowski P. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoietin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J.* 2007 Sep;28(18) : 2208-16*

■ UTILISATION DU NEORECORMON® CHEZ LE PRÉMATURÉ

IL EXISTE UNE AUGMENTATION DU RISQUE DE RÉTINOPATHIES CHEZ LE PRÉMATURÉ (POIDS < 2500 G ET/OU ÂGE GESTATIONNEL < À 37 SEMAINES) EN CAS DE TRAITEMENT PRÉCOCE PAR LE NEORECORMON®, SOIT AVANT 8 JOURS DE VIE. IL CONVIENT DONC DE NE PAS ADMINISTRER CHEZ CES PRÉMATURÉS AVANT 8 JOURS DE VIE (BÉNÉFICE LIMITÉ/ RISQUE AUGMENTÉ).



BRÈVES COMAI (02/06/2009)

Révision de la classe des éponges et compresses hémostatiques de collagène résorbables imprégnées de gentamicine (Collatamp G®/Eusa Pharma, Gentafleece®/Baxter et Septocoll® E/Biomet Merck) :

Indiquées dans l'hémostase locale des plaies chirurgicales et saignements capillaires.

■ Les données cliniques disponibles pour chacun d'entre eux sont disparates : inexistantes avec Gentafleece® ; peu nombreuses et avec un nombre de patients faible avec Septocoll® ; et nombreuses pour Collatamp G® mais parmi lesquelles, une seule étude¹ a été menée selon une bonne méthodologie (prospective, randomisée, en double aveugle, n=1950). Les résultats de cette dernière sont en faveur de Collatamp G® **avec une diminution significative des infections sternales à 2 mois** (4,3% contre 9%, p<0,001) **dans la chirurgie cardiaque.**

■ Le **risque écologique** dans l'indication en chirurgie cardiaque, semble faible ; il est en revanche, **majeur en chirurgie digestive** (des demandes d'admission ont été formulées par des équipes de l'AP-HP) **en raison de la flore bactérienne ren-**

contrée (bactéries anaérobies non couvertes par la gentamicine).

■ Le passage systémique est modéré dans un environnement opératoire stérile en chirurgie thoracique.

L'utilisation du Collatamp® G **en prévention des ISO en chirurgie cardiaque**, et uniquement dans cette indication semblant du point de vue théorique et au vu de l'essai clinique, **justifiée**, la COMAI émet :

• **un avis favorable** à l'admission de **Collatamp® G pour une utilisation limitée aux sternotomies pour les patients à risque d'infection. Il sera réservé aux hôpitaux disposant d'un service de chirurgie cardiaque (H.Mondor, HEGP, Pitié-Salpêtrière et Bichat) ;**

• des recommandations afin de limiter le nombre de compresses (risque accru de saignement) et

• **un avis défavorable** à l'admission de **Septocoll® E et Gentafleece® (manque de données cliniques).**

Avis défavorables :

Azyter® (azithromycine/Théa) collyre, 15 mg/goutte, unidoses de 250 mg, boîte de 6, indiqué dans le traitement local des conjonctivites bactériennes purulentes et des conjonctivites trachomatueuses dues à Chlamydia trachomatis : **avis défavorable à l'admission** (spectre azythromycine non adapté à la flore rencontrée à l'hôpital, alternatives disponibles à l'AP-HP).

Erythromycine base 500 mg gélule (EP-HP) : avis défavorable au maintien des gélules d'érythromycine base (comme prokinétique (absence de donnée) ou comme décontaminant digestif lors d'épidémies à EBLSE (résistance acquise), **sous réserve de possibilité de relancer une production** dans des délais acceptables, par l'EP-HP, en cas d'émergence d'une épidémie de bactéries contre lesquelles l'érythromycine serait un moyen thérapeutique de premier choix (point à poursuivre).

Ré-évaluation :

Gélules décontaminantes colistine/gentamicine EP-HP : l'AFSSaPS recommande de remplacer la tobramycine (actuellement associée à la colistine dans les gélules de Coli-Tobra) par la gentamicine. La COMAI est sollicitée sur les dosages et le nombre de présentations à retenir. **Deux dosages sont proposés par la COMAI dont un dosage pédiatrique :** gélules colistine/gentamicine : **40/50 mg** (enfant de moins de 2 ans : 1 gélule, enfant de plus de 2 ans : 2 gélules), avec 1 lot radiodécontaminé pour les patients immunodéprimés (sous réserve de stabilité de la gentamicine).

[SD], [ALC]

¹ Friberg O, Svedjeholm R, Soderquist B, Granfeldt H, Vikerfors T, Kallman J. Local gentamicin reduces sternal wound infections after cardiac surgery: a randomized controlled trial.



LES POINTS CLÉS DU GROUPE D'EXPERTS «DM DE BIOPSIE»

La **groupe de travail sur les « DM de biopsie » mis en place en 2006, s'est à nouveau réuni le 6 mars 2009. Trois catégories de DM pour biopsie sont concernées : DM pour biopsie de tissus durs, DM pour biopsie de tissus mous, et DM pour biopsie de tissus spécifiques.**

La première réunion de 2006 avait permis de préparer et mettre en place une procédure d'appel d'offres sur les dispositifs concernés (225 références, soit un montant annuel de 620 000 Euros TTC). Mais du fait de problèmes recensés en cours de marché (choix des produits, besoins non couverts, ...), une nouvelle réunion du groupe a été nécessaire en 2009 avec pour objectif de redéfinir les besoins pour les établissements de l'AP-HP et d'affiner les critères de choix.

L'ensemble des avis de ce groupe validé par le CODIMS du 30 juin 2009, ne pouvant être détaillé ici, nous vous en présentons une courte synthèse en quelques points :

■ **De nouveaux besoins ont été exprimés et validés** (système d'accès par aiguille « mousse », guide co-axial seul pour aiguilles semi-automatiques).

■ **Certains produits ont été proposés à la radiation** (trocart pour biopsie ostéo-médullaire en crête iliaque à extrémité biseautée et aiguilles à biopsie manuelle par guillotine).

■ **Concernant les DM de vertébroplastie**, les marchés négociés sont maintenus car :

> un STIC sur la vertébroplastie versus Kyphoplastie est en cours.

> certaines références de **DM de biopsie osseuse** sont également utilisées lors de procédures de vertébroplastie.

> selon les fournisseurs, les caractéristiques des produits sont très différentes (longueur, diamètre, composition du set et forme de l'aiguille du trocart) et ces produits correspondent à plusieurs techniques.

Aucun consensus n'ayant pu être obtenu en réunion, **il est proposé de réunir ultérieurement un groupe d'experts spécifique pour évaluer les DM de biopsie osseuse, vertébroplastie et cémentoplastie.**

■ **Les critères de choix concernant les DM utilisés en pneumologie ont été révisés :**

Le caractère co-axial strict doit être respecté (congruence aiguille/guide) afin d'éviter tout passage d'air et risque de pneumothorax. La taille de prélèvement doit être <10 mm afin d'éviter tout risque d'hémoptyisie.

■ **De nombreuses réclamations ont été recensées en cours d'appel d'offres concernant les pistolets automatiques à usage unique** (problèmes d'ergonomie, de qualité de prélèvement, de résistance). Des besoins particuliers ont été mis en évidence en urologie (prélèvements de prostate). De plus, 2 besoins différents selon les spécialités et concernant le mode de déclenchement du pistolet ont été mis en évidence (déclenchement retard ou automatique).

Cette réunion a permis de recenser les réclamations ou problématiques soulevées à la suite de la première mise en concurrence et aura permis de mieux cibler les besoins et d'affiner certains critères de choix. En revanche, malgré un réajustement de la composition de ce groupe, **une faible représentativité des différentes disciplines et une absence de consensus de choix sur certains produits (disparité des pratiques), ont été observées.** De ce fait, certains points sont restés en suspens et ont du être poursuivis après la réunion, afin de répondre à l'ensemble des questions et d'interroger le plus d'experts possible (entretiens téléphoniques).

[ALC], [HJ]

Nouveaux avis

(CODIMS 17/03/09)

ÉVALUATION DES HÉMODIALYSEURS À MEMBRANES INNOVANTES

Hémodialyseurs à fibres greffées

• **Evodial® (Hospal)** est constitué d'une membrane AN69 pré-héparinée (héparine non fractionnée), prête à l'emploi (la membrane AN69 est la membrane du Néphral ST® retenu à l'AP-HP sur le lot des hémodialyseurs à membrane polyacrylonitrile). Ce dispositif médical de classe III possède les mêmes propriétés d'épuration que Néphral ST® mais engendrerait une faible thrombogénicité et une activité anticoagulante réversible, permettant de réduire les posologies d'anticoagulant. **Un avis défavorable** est émis dans l'attente de données comparatives publiées entre les deux membranes. En effet, ce produit présente un intérêt chez les patients présentant une contre-indication à l'héparine (risques hémorragiques importants) mais il existe un risque d'utilisation beaucoup plus large. En outre, il n'existe aucune étude publiée, en particulier aucune étude comparative avec Néphral ST, ni de données de tolérance à long terme.

• **Vitabrane® (Hemotech)** est un dialyseur composé d'une membrane polysulfone greffée à la vitamine E. La dose de vitamine E greffée sur la polysulfone visant à combattre les radicaux libres, a été optimisée in vitro : 100mg/m². Ce dispositif médical de classe IIb peut être utilisé pour de l'hémodialyse et de l'hémodiafiltration. Il présenterait une activité anti-oxydante permettant de diminuer les marqueurs de l'oxydation lipidique, le marqueur prédictif d'athérosclérose, la DiMéthyl Arginine Asymétrique, et également une activité anti-thrombotique visant une réduction de doses d'anticoagulants. **Un avis défavorable** a été émis. En effet, le stress oxydatif est corrélé à la morbi-mortalité cardiovasculaire et cela a été clairement démontré. En revanche, l'impact de la présence de vitamine E dans la membrane est moins évident. Les études cliniques montrent une réduction de certains marqueurs du stress oxydatif mais aucune étude clinique n'a pu montrer une réduction de la morbi-mortalité chez les patients dialysés avec cette membrane. De plus, les données cliniques à long terme sont insuffisantes.

Hémodialyseur PEPA FDx® (Théradiol)

Il s'agit d'un hémodialyseur de classe IIb dont la membrane en structure «trois couches» (copolymère synthétique de polyarylate et polyethersulfone, enrichie en PVP), présenterait des propriétés d'adsorption sélective contrairement aux autres membranes qui présentent des profils d'adsorption totale sans distinction de protéines ou autres molécules chargées positivement. Cette membrane posséderait des propriétés élevées d'épuration des petites et des moyennes molécules, en particulier de la bêta-2 microglobuline (athérosclérose, inflammations et amyloses aiguës). Elle éviterait la rétrofiltration des endotoxines vers le compartiment sanguin. **Un avis défavorable** a été émis : outre un manque des données cliniques à long terme, la pertinence des études cliniques fournies par la société est remise en cause. L'intérêt des membranes à propriétés de filtration élevée est également discuté. En effet, une étude parue dans le New England Journal of Medicine a montré que les propriétés de filtration des membranes, en particulier des propriétés élevées d'épuration de la bêta-2 microglobuline, n'entraînent pas de différence significative en terme de morbi-mortalité chez les patients en hémodialyse. Aucune membrane ne semble donc supérieure à une autre.

G Arabad and al. Effect of dialysis dose and membrane flux. NEJM 2002 ; 347(25) :2010-19.

AVIS DÉFAVORABLE

• Penumbra® (MedPass International)

Penumbra® est un dispositif de thrombectomie mécanique sur artères intracrâniennes agissant par **thrombo-aspiration**. Il comprend un cathéter de reperfusion, un séparateur (morcellement du thrombus), une pompe d'aspiration reliée au patient via un raccord tubulaire d'aspiration (stérile) et du matériel non stérile (patient unique). Ce dispositif médical de classe III a pour indication de marquage CE : **traitement de l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ischémique consécutif à l'occlusion d'un gros vaisseau intracrânien (artère carotide interne, segments M1 et M2 de l'artère cérébrale moyenne, artères basilaire et vertébrale) par désobstruction mécanique dans les 8 heures suivant l'apparition des symptômes.** Deux autres dispositifs ayant l'indication dans la thrombectomie mécanique sont disponibles à l'AP-HP mais agissent en position distale du thrombus (contrairement à ce système qui agit par aspiration proximale) : **Merci® (Concentric medical)** admis à l'AP-HP depuis novembre 2007, en forme de boucles hélicoïdales et **Catch® (Balt)** admis à l'AP-HP depuis mars 2006, en forme de panier rétractable.

Ces systèmes de thrombectomie mécanique manquent tous d'évaluation clinique. Les dispositifs Catch® et Merci® avaient été admis pour combler un vide thérapeutique (seuls recours face à l'urgence vitale, et en cas d'échec ou de contre-indication à la thrombolyse). L'utilité d'un 3^{ème} dispositif de thrombectomie est discutée d'autant

qu'un échec est relevé dans les avis d'experts. De plus, il n'existe aucune étude comparative apportant la preuve d'une supériorité du système Penumbra® par rapport aux autres dispositifs alors qu'il présente un important surcoût par rapport à ceux-ci (du à l'achat des 2 kits).

Le CODIMS émet un avis défavorable à l'inscription du Système Penumbra®, principalement en raison de son **coût important sans preuve de supériorité clinique par rapport aux systèmes existants** et un avis favorable au maintien des dispositifs Catch® et Merci® sur la liste des dispositifs médicaux admis à l'AP-HP (CODIMS 17/03/09).

SURSI À STATUER :

• **Hémostase MPH®** : il s'agit du nouveau nom commercial du dispositif ARISTA® (dont la commercialisation avait été suspendue par le distributeur), **agent hémostatique d'origine synthétique** de nature polysaccharidique, obtenu par polymérisation de l'**amidon de pomme de terre**, et indiqué dans l'hémostase au cours d'interventions chirurgicales : la poudre est utilisée en seconde intention lorsque la maîtrise des hémorragies capillaires, veineuses et artérielles par pression, ligatures et autres procédures conventionnelles, est inefficace ou non réalisable. De nouveau distribué en France, le bureau a émis un **sursis à statuer** en attendant le prochain groupe d'experts sur les colles et hémostatiques à usage peropératoire, et en l'absence de besoins exprimés (Bureau 03/02/2009).

• **Silk® (Balt extrusion) endoprothèse intracrânienne auto-expandable en nitinol**, indiquée dans le traitement endovasculaire des anévrysmes intracrâniens à large collet sans recours aux coils. Le laboratoire positionne cette endoprothèse dans des indications limitées : anévrysmes fusiformes, ou en absence d'alternative thérapeutique. Pour rappel, le Bureau du 9 octobre 2008 avait rendu un avis sur l'ensemble des endoprothèses intracrâniennes : il estimait ne pas disposer de suffisamment d'arguments en faveur d'une possible substitution, du fait de leur caractère innovant et de l'absence de recul d'utilisation. Il avait souligné que la mise en marché central permettrait un meilleur suivi et avait émis un avis favorable mais uniquement pour les endoprothèses bénéficiant d'un avis HAS et d'un prix de remboursement, et inscrites sur la liste des DMI hors GHS : **Leo® (Balt)**, **Neuroform3® (Boston scientific)** et **Enterprise® (Cordis)**. **Le Bureau décide de suivre la procédure appliquée aux autres endoprothèses et a émis un sursis à statuer en attendant l'avis de la HAS et l'inscription de ce dispositif sur la liste des DMI hors GHS (Bureau 07/04/2009).**

• **Spirus Endoase® (Life Partners Europe)** indiquée dans les **endoscopies par voie haute de l'intestin grêle**. Ce dispositif est un over-tube stérile à usage unique en polyéthylène, recouvert d'une gaine à spires en PVC, s'adaptant sur un endoscope et permettant la rétraction de l'intestin grêle, de façon à étendre l'exploration à sa totalité. Il se positionne en concurrence des méthodes existantes (entéroscopie double ballon et simple ballon). Un STIC étant en cours depuis 2006 incluant l'évaluation de ce dispositif, **le Bureau propose un sursis à statuer en attendant les résultats du STIC. En attendant, l'utilisation de ce dispositif sera limitée aux centres participant au STIC (Bureau 07/04/2009).**

• **Neuron® (MedPass International)** est le nom de marque d'une gamme de cathéters Neuron® indiqués dans les **procédures interventionnelles périphériques, coronaires et neuro-vasculaires**. La demande porte sur la partie de la gamme destinée à la neuro-radiologie. Le diamètre du microcathéter Neuron® est plus important que celui des autres microcathéters, ce qui permet une meilleure progression dans l'arbre vasculaire, et la possibilité de faire progresser des systèmes rigides tels que des dispositifs de thrombectomie. Pour rappel, les cathéters d'angiographie sélective avaient fait l'objet d'une évaluation lors de la réunion du groupe « Angiographie-Angioplastie », en novembre 2003. Le groupe n'avait pas réussi à obtenir de consensus. Aucune possibilité de substitutabilité n'avait pu être établie. Plusieurs DM sont donc disponibles à l'AP-HP et font donc l'objet de marchés négociés. L'intérêt de disposer d'un aussi grand nombre de références de microcathéters est discuté. **Une évaluation sera menée lors d'une commission technique préparatoire lors d'un prochain appel d'offres (afin de rationaliser le nombre de produits disponibles) (Bureau du 07/04/2009 et du 26/05/2009).**

• **Système Magellan® (Medtronic)** : il s'agit d'un système de séparation de plaquettes autologues, composé d'une pompe centrifuge contrôlée et d'un kit captif de consommables à usage unique contenant la chambre de séparation, les tubulures (marquage CE de classe IIa) et la seringue de dispensation (marquage CE de classe IIb). Il permet la préparation automatisée d'un plasma autologue riche en plaquettes (PRP) destiné à assurer l'hémostasie et l'accélération de la cicatrisation des plaies chirurgicales. Le laboratoire revendique des utilisations en chirurgie cardiaque et vasculaire (plaies sternales, chirurgie de la veine saphène, pied diabétique) ainsi qu'en chirurgie maxillo-faciale. Un système équivalent avait été expertisé par le CEDIT en 2006 : **Vivostat® (Vivolution)** dont le procédé est identique, puisque relevant d'une extraction automatisée à partir du sang total du patient, mais permet d'obtenir un produit fini différent : colle de fibrine autologue.

Infos économiques



CONSOMMATION DES PRODUITS SOUS AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU) A L'AP-HP : OU EN EST-ON EN 2008 ?

Erratum Bulletin N°18

Un bilan synthétique des consommations des médicaments 2008 a été diffusé dans le précédent numéro du Bulletin (n°18). Nous vous prions de bien vouloir noter que des modifications ont été depuis apportées aux chiffres de consommations des ATU 2008. Ces modifications ne changent pas les chiffres globaux des dépenses, mais entraînent des changements dans la répartition ATU/hors ATU des dépenses en hospitalisation des médicaments inclus dans les GHS.

Le bilan présenté dans ce numéro sur les ATU inclut ces modifications.

Né en France en 1994, le système d'octroi des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) a pour objectif de permettre, lorsqu'il existe un réel besoin de santé publique (pathologie grave, impasse thérapeutique), l'accès à certains médicaments n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché en France. Le nouveau mode de financement des hôpitaux (tarification à l'activité) prévoit le financement des produits sous ATU dans le cadre des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC).

Il existe deux types d'ATU :

- L'ATU dite nominative, délivrée pour un patient désigné, à la demande et sous la respon-

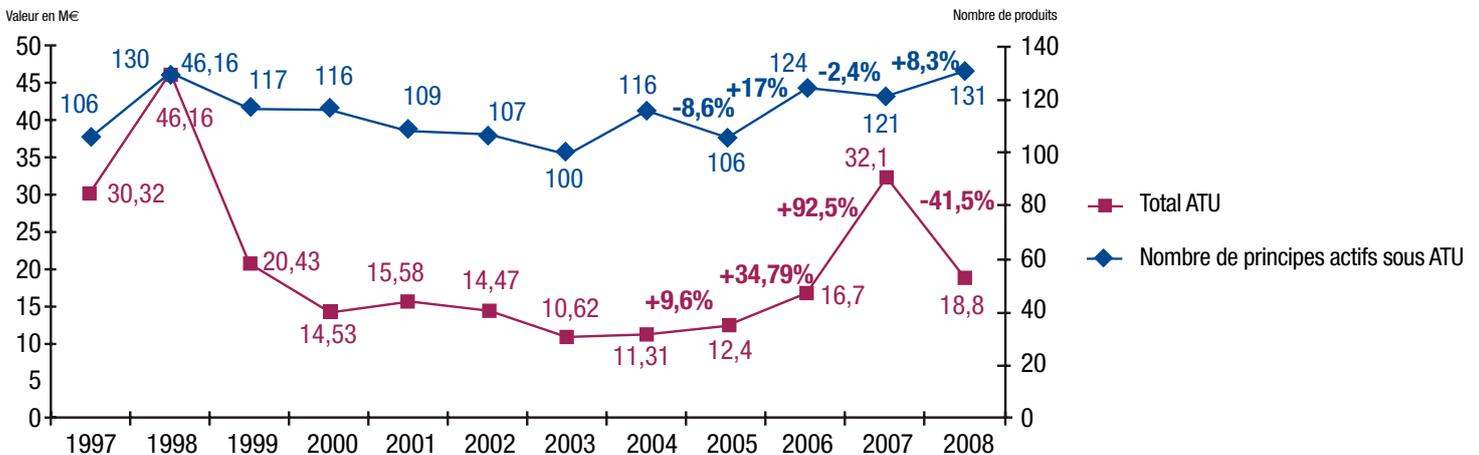
sabilité du médecin prescripteur.

- L'ATU dite de cohorte, concernant une population de patients traités pour une même indication et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Elle est dans ce cas, délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, après avis de la commission d'A.M.M. quand l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées.

Ce bilan présente l'évolution de la consommation des médicaments sous ATU nominative ou de cohorte, facturés aux hôpitaux de l'AP-HP par l'AGEPS de 1997 à 2008. Il n'inclut donc pas les produits sous ATU qui sont délivrés directement aux hôpitaux.

LES DÉPENSES

Evolution des Produits sous ATU 1997 à 2008



Depuis 1997, l'évolution du nombre de principes actifs sous ATU disponibles à l'AP-HP présente deux grandes phases, une diminution jusqu'en 2003, puis une tendance à la hausse ; ils sont 131 en 2008. Les dépenses diminuent jusqu'en 2004 puis augmentent jusqu'en 2007. Cette année là, alors que le nombre de principes actifs diminue légèrement (-2,4%), les dépenses ont presque doublé.

En 2008, le nombre de principes actifs augmente de 8,3% et les dépenses chutent de 35%. En 2008, les dépenses liées aux ATU ne représentent plus que 2,8% du budget (18,8 M€) contre 5,3% en 2007 (32,1 M€).

Le pic de 2007 est dû à la mise à disposition sous ATU de trois spécialités coûteuses et fortement consommées (12,4 M€) qui ont obtenu leur AMM dans le courant de l'année 2007 : Revlimid® (lénalidomide) (traitement du myélome multiple), Isentress® (raltégravir) (antirétroviral, traitement anti-VIH) et Soliris® (eculizumab) (traitement de l'hémogloburie paroxystique nocturne).

La part des dépenses en rétrocession diminue légèrement en 2008, 52% des dépenses d'ATU concernent la rétrocession contre 60% en 2007 ; Revlimid® et Isentress® étaient fortement rétrocedées en 2007 respectivement 88 et 77% (soit près de 9,4M€ au total).

(CODIMS 17/03/09) suite

Le produit fini peut être utilisé dans de nombreuses applications cliniques et le Bureau regrette qu'il n'y ait pas d'indication de marquage CE spécifique. Ce système se rapproche du système Vivostat®, pour lequel le CEDIT avait conclu à un manque de données d'évaluation, à la nécessité de mettre en œuvre des essais. L'évaluation qui devait être menée par les équipes de l'HEGP n'ayant pas encore débuté à ce jour, le Bureau encourage l'équipe médicale du service demandeur à mettre en place un Programme Hospitalier de Recherche Clinique pour évaluer le bénéfice clinique du système Magellan® en chirurgie cardiaque et vasculaire.

Groupe d'experts à venir
au cours du dernier trimestre 2009 :

Endoprothèses coronaires pharmacoactives

[ALC] [HJ]

Infos économiques

LES PRINCIPALES CLASSES CONCERNÉES

La cancérologie est largement prépondérante, les dépenses d'anticancéreux sous ATU représentent 33,7% des dépenses d'ATU, soit 6,2 M€. Elle est suivie par les facteurs de coagulation (4,1 M€, 22,4% des dépenses

d'ATU) et par la classe intitulée «dermatologie par voie générale» (comprenant le thalidomide, également utilisé en hématologie, rhumatologie) (2,5M€, 13,3% des dépenses). Les «médicaments des fonctions hépatobi-

liaires et pancréatiques» et les «enzymes» représentent respectivement 8 et 5,5% des dépenses. La part des autres classes est inférieure à 4%.

LISTE DES PREMIERS MÉDICAMENTS EN VALEUR

Principe actif (rang 2007)	Valeur 2008 en M€	Valeur 2007 en M€	% Rétrocession		Type d'ATU	Année octroi ATU
			2008	2007		
AZACITIDINE (VIDAZA®) (5)	4,0	2,7	22%	47%	Nominative et Cohorte	2004
FACTEUR VIII PLASMATIQUE (HAEMATE P®) (4)	2,8	2,7	83%	41%	Nominative	2007 (1 ^{er} trimestre)
THALIDOMIDE (3)	2,5	2,8	99%	96%	Nominative et Cohorte	1994
CHOLIQUE ACIDE (ORPHACOL®) (32)	1,4	0,1	81%	44%	Nominative	2007 (4 ^{ème} trimestre)
DECITABINE (DACOGEN®) (14)	1,3	0,5	1%	1%	Nominative	2007 (2 ^{ème} trimestre)
FIBRINOGENE (CLOTTAGEN®, HAEMOCOMPLETAN®)	1,0	0,9	9%	14%	Cohorte	1995 et 2002
PEGADEMASE (ADAGEN®) (8)	1,0	1,1	98%	90%	Nominative	2000
INOLIMOMAB (LEUKOTAC®) (9)	0,6	0,9	0%	0%	Nominative	1994
CARBOXYPEPTIDASE (VORAXAZE®) (18)	0,4	0,1	0%	0%	Nominative	2004
CERTOLIZUMAB (CIMZIA®) (21)	0,3	0,1	28%	38%	Nominative	2006
Total des 10 premiers	15,3	11,8	53%	52%		

Les dix premiers produits sous ATU représentent 82% des dépenses liées aux ATU.

En tête, figure l'azacitidine (Vidaza®) avec une dépense de 4 M€. Vidaza® est indiqué dans le traitement des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloblastiques. Il a obtenu l'AMM en mars 2009 pour ces deux indications et aussi dans le traitement de la leucémie myélomonocytaire chronique.

Viennent ensuite les facteurs VIII plasmatiques (Haemate P®) (2,8 M€ principalement en rétrocession), et le thalidomide (2,5 M€).

Deux médicaments ayant obtenu récemment le statut d'ATU sont dans les cinq premiers médicaments sous ATU en terme de dépenses : Orphacol® (acide cholique) (ATU depuis 2007, 1,4 M€ dont plus de 80% rétrocédés), indiqué dans le traitement des anomalies de la synthèse des acides biliaires et Dacogen® (Decitabine)

(ATU en 2007, 1,3 M€), indiqué dans le traitement des syndromes myélodysplasiques.

Les dépenses liées aux ATU peuvent être très variables. Alors que la consommation d'anciennes ATU est relativement stable, la mise à disposition de nouveaux produits sous ATU peut être de courte durée mais représenter de fortes dépenses, produits coûteux qui obtiennent rapidement l'AMM.

En France en 2008, 222 spécialités ont le statut d'ATU nominatives principalement en cancérologie, infectiologie, parasitologie, neurologie et métabolisme ; parmi elles 19 ont obtenu le statut d'ATU au cours de l'année et 9 ont obtenu l'AMM. Dix spécialités font l'objet d'une ATU de cohorte (Source Afssaps).

L. Bisseux, pharmacien et **E. Decool**, biostatisticienne
UF Etudes Médico-Economiques et Référentiels
du Service EPBU

le Bulletin de la Comedims

© AP-HP 2009



Directeur de la Publication :
Jean-François Bergmann (Lariboisière).

Rédacteur en chef :
Agnès Brouard [AB], Service EPBU, AGEPS.

Comité de Rédaction :
Anne-Laure Cordonnier [ALC], Sylvie Coulon [SC],
Stéphane Desjardins [SD], Helga Junot [HJ],
Bernard Sarrut [BS] (Service EPBU, AGEPS),
Sophie Albert (Directrice AGEPS).

Comité de Lecture :
Christian Brun-Buisson (Henri Mondor), Jacques
Chiras, Robert Farinotti (Pitié-Salpêtrière), Bruno
Fantin (Beaujon), Pierre Faure (Saint-Louis), Eric
Singlas (Necker).

Secrétariat de rédaction :
Sylvie Le Bouffant (Service EPBU, AGEPS).

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

Conception :
Agence Linéal : 03 20 41 40 76