Novembre 2017 / N°37

Le Bulletin de la Comedims

Le journal de la commission du médicament et des dispositifs médicaux

P. 2/3 - COMEDIMS
> Livret de bienvenue aux internes
> Application mobile DM de perfusion
> Affiches chlorure de potassium injectable : Nouvelles versions 2017
> Thésaurus indications hors référentiels
> Bonnes pratiques des demandes d'échantillons à l'AP-HP

P. 4/6 - COMED
> Phedra® Indications : nouvelles règles
> Bilan du groupe d'experts en ophtalmologie - 2/06/2017
> Bureaux de la COMEDIMS du 02/02/2017 et du 27/04/2017, COMED du 30/03/2017

P. 6/7 - COMAI
> COMAI du 02/03/2017 et du 15/05/2017
> Recommandations sur les nouvelles associations antibiotiques C3G/inhibiteurs de ß-lactamase

P. 7 - CODIMS
> NOUVEAUX AVIS (CODIMS du 16/03/2017 et du 30/05/2017 ; Bureau de la COMEDIMS du 27/04/2017)

P. 8 - INFOS ÉCONOMIQUES
> Médicaments et dispositifs médicaux à l'AP-HP

Information et Communication sur les médicaments : l'enfer est pavé de bonnes intentions !

Édito

S'assurer de la transmission d'informations facilement compréhensibles par les patients sur les médicaments est une préoccupation constante des autorités sanitaires. Deux exemples récents illustrent la difficulté de l'exercice : le Levothyrox® et le dispositif contraceptif Essure®.

Pour le Lévothyrox®, il s'agit d'une modification de la formulation galénique des comprimés leur assurant une meilleure stabilité de leur teneur en lévothyroxine. Des patients se sont plaints d'effets indésirables suite à ce changement de galénique, allant jusqu'à demander son retrait et incriminant les autorités pour le manque de communication sur le sujet. La survenue de ces effets indésirables apparaît comme la conséquence de la prise d'un comprimé en moyenne relativement moins dosé par rapport à un comprimé de l'ancienne formulation qui était moins stable et pour lequel la teneur en lévothyroxine diminuait au cours du temps. La nouvelle formulation de Lévothyrox® est donc un gain de qualité qui nécessite éventuellement un ajustement de posologie. La retirer apparaîtrait comme une régression ! Pourquoi ne pas l'expliquer simplement ? Seuls les professionnels de santé ont reçu de la part de l'ANSM (via le laboratoire), une lettre d'information sur le sujet. Mais celle-ci n'a manifestement pas suffisamment alerté les cliniciens sur les risques de déséquilibre du traitement, d'où une incompréhension des patients qui ont considéré ne pas avoir été suffisamment et correctement informés par leurs médecins, qui eux-mêmes ont estimé ne pas avoir été clairement informés non plus… Un régal pour les médias !

Pour le dispositif contraceptif ESSURE®, utilisé de longue date et pour lequel de nombreux « effets indésirables » ont été récemment rapportés, une remarquable étude de la CNAMTS avec les données du SNIIRAM a montré que les femmes qui avaient bénéficié de l'implantation du dispositif ne présentaient pas plus d'évènements indésirables (par rapport à une population témoin) nécessitant hospitalisation et/ou le retrait du dispositif. Rien n'y a fait pour calmer les esprits ! Et cerise sur le gâteau, l'organisme certificateur irlandais a suspendu l'attribution du marquage CE en août dernier, et ce pour des raisons apparemment purement administrativo-réglementaires… ? Cela arrange tout le monde (sauf peut-être les femmes elles-mêmes qui pourraient en bénéficier), mais allez comprendre !

Pour les professionnels de santé, l'une des questions qui se posent est celle de l'intégration dans leur pratique courante des informations de sécurité concernant les médicaments et pour lesquels, les laboratoires pharmaceutiques, sur demande de l'ANSM, leur adressent régulièrement des « lettres aux professionnels de santé » pour les informer de mesures de sécurité à prendre concernant un médicament (ou un dispositif médical). Plusieurs mois après avoir reçu ces lettres, combien de médecins concernés ont-ils mis en pratique ces instructions (à supposer qu'ils les aient lues !) ? Une majorité sans aucun doute (?…), mais comme pour les vaccins, des injections de rappel plusieurs mois après la première diffusion* s'imposent pour obtenir non pas une bonne application des mesures, mais une application à 100 % pour les cas où la vie et/ou la qualité de vie des patients est en danger. La prise de conscience de la difficulté à obtenir un tel résultat a été illustrée entre autres par l'affaire du Médiator® puis celle de la Dépakine®.

© Olivier Mauffrey

Dans cette optique, la COMEDIMS AP-HP avec la DOMU et le réseau des pharmacovigilants de l'AP-HP a institué une veille des alertes sanitaires diffusées (plusieurs par semaine) par l'ANSM et la DGS (alertes MARS), pour effectuer la sélection de celles pour lesquelles des relances de l'information s'avèrent nécessaires à effectuer, dans le souci d'obtenir l'application complète des mesures de sécurité à mettre en place. Il s'agira ainsi de relancer par différents canaux l'information à distance de l'alerte initiale.

Conclusion : En termes de sécurité sanitaire, communiquer c'est bien, s'assurer que les patients concernés sont correctement informés et que les mesures à prendre sont bien appliquées par les professionnels de santé, c'est encore mieux !

Professeur Philippe LECHAT
Président de la COMEDIMS - AP-HP
Hôpital Saint-Louis

* cf rubrique Actualités médicaments p.6.

AGEPS
AGENCE GÉNÉRALE DES ÉQUIPEMENTS ET PRODUITS DE SANTÉ

> Pour toute information exhaustive sur l'un ou l'autre sujet traité par la Comedims nous vous rappelons l'existence du site intranet de l'AGEPS, rubrique COMEDIMS.

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Livret « Bienvenue aux nouveaux internes : bien prescrire les médicaments à l'hôpital pour bien traiter »

La COMEDIMS de l'AP-HP avec l'aide du service de communication de l'AGEPS, a relooké et actualisé le Livret d'Accueil COMEDIMS AP-HP « Bienvenue aux nouveaux internes. Bien prescrire les médicaments à l'hôpital pour bien traiter ».

Ce document, pliable en 3 pour être facilement mis dans la poche, est **personnalisable en fonction de l'établissement concerné et/ou du GH** (noms, contacts et supports locaux utiles…).

Destiné à être diffusé auprès de tous les internes de l'AP-HP à chaque début de semestre, ce document est téléchargeable et consultable au niveau des recommandations du COMED sur le nouveau site intranet : **http://intranet-ageps.aphp.fr/**

Nous espérons que ce document vous sera utile dans votre communication interne d'établissement et en particulier à l'arrivée des nouveaux internes chaque semestre dans votre établissement.

[BS]

COMEDIMS AP-HP : une nouvelle application mobile sur le bon usage des DM de perfusion

Nous avons le plaisir de vous informer du lancement début septembre d'une seconde application mobile de la COMEDIMS AP-HP, mettant à disposition des professionnels de santé des informations utiles dans leurs pratiques quotidiennes de perfusion.

La perfusion est un acte fréquent souvent banalisé, alors qu'il peut être à l'origine d'incidents de matériovigilance. Le Comité des Dispositifs Médicaux Stériles (CODIMS) de l'AP-HP a rédigé dès 2007 des recommandations de bon usage des dispositifs médicaux de perfusion, recommandations qu'il a actualisées et enrichies en 2015 et qu'il a souhaitées rendre plus facilement accessibles aux professionnels de santé grâce à une application « Reco Perfusion ».

Ces recommandations sont fondées sur l'analyse de la littérature et sur des avis des experts (*via* un groupe d'experts pluridisciplinaire) et ont été validées par le CODIMS de l'AP-HP. Elles **excluent volontairement l'amont et l'aval de la « ligne de perfusion »,** à savoir les médicaments (modalités de reconstitution, d'étiquetage, etc.) et les dispositifs médicaux d'injection (aiguilles, cathéters, etc.).

Cette application, réalisée avec le secrétariat scientifique de la COMEDIMS et le siège de l'AP-HP, permet d'accéder à douze recommandations dont les principaux thèmes sont les modalités de mise en place d'une ligne de perfusion des produits conditionnés en poche, ou en flacon de verre, les modalités de réglage du débit, la fréquence optimale de changement des tubulures de perfusion, les modalités de manipulation des rampes et des robinets 3 voies, les **valves de perfusion,** le rinçage des voies d'abord périphériques et centrales et la **perfusion sous-cutanée.** Elle comporte également des recommandations sur les DM de perfusion spécifiquement utilisés pour **l'administration des médicaments anticancéreux,** dans l'objectif d'optimiser la sécurité du personnel soignant. Elle comporte de nombreux visuels (photos, schémas).

La conception éditoriale a été réalisée par le secrétariat scientifique de la COMEDIMS. Les développements informatiques ont été réalisés par l'équipe WIND de la DSI de l'AP-HP.

Cette application est disponible gratuitement sur Android® et iOs® (Google Play et App Store).

Rappelons que la COMEDIMS a publié il y a tout juste une année, une application sur **le bon usage des antithrombotiques « Recos Thromboses »** disponible également sous Android® et iOs®, toujours à destination des professionnels de santé. Les antithrombotiques peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves, dont des hémorragies pouvant être très sévères, voire mortelles. En permettant aux praticiens d'accéder directement sur leur smartphone, aux recommandations de bon usage des antithrombotiques, elle souhaite ainsi contribuer à réduire les accidents iatrogéniques de cette classe de médicaments.

Nous tenons à remercier vivement tous nos collègues des hôpitaux qui ont contribué à l'élaboration de ces recommandations, fruit d'un long travail de réflexion pluridisciplinaire et ceux qui ont aidé au développement de l'application.

La COMEDIMS souhaite poursuivre ses actions pour contribuer au bon usage des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) et rendre accessible plus facilement des informations aux professionnels de santé, en développant d'autres applications, à partir de recommandations de la COMEDIMS de l'AP-HP.

[ALC]

Affiches chlorure de potassium injectable : Nouvelles versions 2017

La COMEDIMS de l'AP-HP a récemment validé une nouvelle version 2017 des **recommandations de bon usage** pour le stockage, la prescription et l'administration du **chlorure de potassium injectable en solutions concentrées à diluer correspondant à deux affichettes** destinées aux postes de soins, l'une **concernant le patient adulte,** l'autre concernant **le patient enfant. Ces documents** ont été élaborés avec l'aide des membres de la COMEDIMS, du COMED de l'AP-HP et de certains collègues que nous tenons à remercier.

Cette nouvelle version a surtout consisté à modifier l'expression « intraveineuse **lente** » imprécise et subjective pouvant entraîner des administrations trop rapides. La notion plus précise ajoutée a été celle de **« sur au moins 1 heure à 4 heures selon la quantité de potassium à administrer ».**

Pour information des **recommandations longues sur « Quand et comment traiter une hypokaliémie ? »** intégrant d'une manière pédagogique les indications, les formes disponibles et les voies d'administration du Potassium sont en cours d'élaboration et intégreront les formes diluées prêtes à l'emploi disponibles maintenant à l'AP-HP.

Ces documents sont également consultables en ligne sur le site intranet AGEPS rubrique COMEDIMS à l'adresse suivante : **http://intranet-ageps.aphp.fr**

[BS]

Bonnes pratiques des demandes d'échantillons à l'AP-HP

La demande ou la remise d'échantillons de biens de santé dans les établissements hospitaliers sont des pratiques anciennes mais qui posent un certain nombre de problèmes, pour la plupart liés à l'inexistence ou à la méconnaissance des règles opposables… quand elles existent.

En 2004, le Collège des pharmaciens de l'AP-HP a proposé des recommandations qu'il est apparu nécessaire de réévaluer aujourd'hui pour mieux respecter l'évolution de principes de sécurité sanitaire (respect du circuit pharmaceutique, traçabilité…) ou juridiques (relations avec les industriels, règles opposables pour les médicaments). Il est également apparu que la définition du terme « échantillon » était loin d'être comprise par tous de la même façon, ce qui est source de confusion.

La COMEDIMS propose donc de nouvelles « Bonnes pratiques des demandes d'échantillons à l'AP-HP » (BP) pour répondre aux questions suivantes :

- définir ce que l'on entend (ou pas) par « échantillon » et par conséquent le champ d'application des bonnes pratiques,
- recenser les contraintes légales ou réglementaires (textes de référence),
- identifier les difficultés pratiques ou les situations particulières,
- adapter les bonnes pratiques à la nature du produit de santé (médicament ou dispositif médical - DM).

Un échantillon est défini par une **unité non commerciale d'un produit préalablement mis sur le marché en Europe, remise à un établissement de santé, gratuitement et ponctuellement, en petite quantité, à la demande d'un professionnel de santé** (prescripteur ou utilisateur habilité), dans le cadre de ses activités et préalablement à une éventuelle utilisation (donc hors demande à titre privé), avec l'un des objectifs suivants : connaissance plus approfondie, formation ou familiarisation (courbe d'apprentissage), vérification de l'adaptation à un usage particulier

ou promotion, notamment en cas de produit nouveau ou de substitution lors d'un changement de marché ou d'une rupture.

Sont exclus de la définition notamment les spécimens pour essai fournis dans le cadre d'une procédure d'appel d'offres, les « remises en nature » prévues par contrat ou l'usage « compassionnel », ainsi que les unités de démonstration non destinées à l'utilisation.

Tous les échantillons médicaux doivent être intégrés dans le circuit pharmaceutique de l'établissement, y compris ceux fournis dans le cadre des consultations ou par d'éventuels prestataires externes. **La demande doit être formalisée (cf. formulaire type)** et transmise à la pharmacie avant toute livraison.

Pour les médicaments :

- **il existe une limitation réglementaire :** remise d'échantillons interdite aux visiteurs médicaux ou pour les psychotropes et stupéfiants ; limitation aux médicaments commercialisés depuis moins de deux ans à raison d'un maximum de quatre unités par prescripteur et par an ;
- en pratique, **la COMEDIMS considère qu'il n'y a pas lieu de demander des échantillons de médicaments dans les établissements de l'AP-HP,** qu'ils soient référencés à l'AP-HP ou non, **sauf exception dûment motivée** (non équivalent ou innovant ou ASMR et validé si besoin par le bureau de la COMEDIMS).

Pour les dispositifs médicaux :

- faute de consensus, la COMEDIMS ne se prononce pas sur le champ de responsabilité pharmaceutique pour les échantillons de dispositifs médicaux non stériles ;
- l'ingénieur biomédical doit être impliqué pour les échantillons de son domaine de compétence (DM consommables liés ou captifs, stériles ou non).
- **en pratique, la COMEDIMS recommande de n'accepter la remise d'échantillons que dans certaines situations** (décrites précisément dans les Bonnes Pratiques).
- la traçabilité des dispositifs médicaux implantables (DMI) et l'intégration au système d'information restent de réels problèmes.

Dans tous les cas il est impératif de respecter :

- **les marchés en cours** (en cas de contournement, risque de délit de favoritisme),
- **la déontologie** (de la mesure dans les demandes, loi « anti-cadeaux », avantage injustifié).

La COMEDIMS locale peut être saisie si cela est jugé pertinent.

Tous ces éléments sont détaillés dans les BONNES PRATIQUES DES DEMANDES D'ÉCHANTILLONS À l'AP-HP accessibles par le lien suivant http://ageps.aphp.fr, site COMEDIMS, rubrique recommandations.

[PYC]

Actualités sur les « thésaurus » COMEDIMS des indications prescrites hors référentiels (hors AMM et hors RTU) des spécialités hors GHS

Rappel sur la démarche et la méthodologie

Dans le contexte du CBUS, le suivi du bon usage de l'utilisation des médicaments hors GHS est un axe prioritaire du plan d'actions de la COMEDIMS 2017. La COMEDIMS doit identifier et analyser les indications de prescriptions hors référentiels les plus courantes et élaborer des « thésaurus » afin d'établir des règles de prescription homogènes pour l'AP-HP et de mieux justifier de telles prescriptions auprès de nos instances, et en cas de contrôles par l'Assurance Maladie.

Le travail a débuté fin 2015 afin d'analyser les premières spécialités hors GHS ayant un nombre important de prescriptions hors référentiels.

Ces **thésaurus,** une fois validés en COMEDIMS et/ou une de ses sous-commissions (COMAI, COMED), sont ensuite mis à disposition sur le site intranet de l'AGEPS à la rubrique COMEDIMS et sous rubrique « Bon usage hors référentiel » **pour aider à la documentation et à la justification de l'indication dans les dossiers patients en cas d'utilisation dans une indication hors référentiel.**

Thésaurus disponibles en ligne à ce jour :
rituximab, caspofungine, micafungine, infliximab, bortezomib et bendamustine

http://intranet-ageps.aphp.fr/

Nouveau thésaurus disponible = Thésaurus bendamustine (LEVACT®)

(établi sur les données 2015 et 2016 des rapports CBUS des hôpitaux de l'AP-HP) :

Sont observés :

- **pour 2015, 274 cas** en indications hors référentiel, **soit 8 % de toutes les indications hors référentiel de toutes les spécialités confondues,**
- **pour 2016, 214 cas** en indications hors référentiel, **soit 3,9 % de toutes les indications hors référentiel de toutes les spécialités confondues.**

Quatre grandes indications ont été identifiées en 2015 (avis COMEDIMS) :

- **LLC** en rechute (2e et énième ligne) en association avec l'idélalisib (non recommandée) ;
- **Lymphomes non hodgkiniens :**
  - **Lymphomes non identifiés et folliculaires indolents :**
    - en première ligne en association avec le rituximab (validée)
    - en rechute ou consolidation avec le rituximab (validée) ;
  - **Lymphomes du manteau :**
    1) en première ligne
    a) en association avec le rituximab (validée)
    b) protocole R-BAC (insuffisance de données)
    c) protocole BRBc ou RIBVD (Sursis à statuer, à réserver aux patients fragiles ne pouvant bénéficier d'une autogreffe)
    2) en rechute en association avec le rituximab (validée)
  - **Lymphomes T divers** en rechute en monothérapie (insuffisance de données)
  - **Lymphomes à grandes cellules** en rechute associé au rituximab (insuffisance de données)
  - **Lymphomes zone marginale**
    - en première ligne en association au rituximab (validée)
    - en rechute en association au rituximab (validée)
- **Myélome multiple en rechute (sauvetage)**
  - en monothérapie (insuffisance de données)
  - associé au bortezomib (insuffisance de données)
- **Maladie de Waldenström**
  - en première ligne associée au rituximab (validée)
  - en deuxième ligne associé au rituximab (insuffisance de données)

Une indication supplémentaire a été identifiée en 2016 :

Maladie de Hodgkin en rechute ou réfractaire en deuxième ou énième ligne en monothérapie *(insuffisance de données)*

Mises à jour du thésaurus rituximab sur la base des données 2016

MABTHERA® est toujours la première spécialité concernée car la plus prescrite hors référentiel en cancérologie et hors cancérologie (30 % de toutes les indications toutes spécialités confondues en 2016) : 1 658 cas traités en 2016 (1 469 cas traités en 2015) dont **827 en cancérologie et 831 en hors cancérologie.**

- **Indication nouvelle hors cancérologie :**

En **2016, 1 nouvelle indication** est apparue : ***Maladie de Castleman multicentrique (MCD) HIV +/HHV-8 + en première ligne ou en rechute :***

- *en mono*thérapie si pas de défaillance d'organe.
- en ass*ociation à l'étoposide si MCD agressive et avec défaillance d'organe (Insuffisance de données).*

- **Indication nouvelle en cancérologie :**

En **2016, 1 nouvelle indication** est apparue : ***Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) B CD20 + :***

- en première ligne (validée),
- e*n rechute (insuffisance de données)*

Les anciens thésaurus d'indications rencontrées depuis 2014 ont été enrichis bibliographiquement. Certaines indications en cancérologie, associant bendamustine et rituximab ont été rajoutées conjointement pour les deux médicaments.

Un tableau récapitulatif dans la mise à jour 2016 rappelle les indications et les avis Comedims des indications rencontrées depuis 2014 et 2015.

À venir :

les prochains principes actifs étudiés seront choisis parmi ceux non encore traités et se situant dans les dix premiers en fréquence d'indications 2016 (en nombre de cas) : bevacizumab, pemetrexed, antithrombine III, tocilizumab, trastuzumab, …

Pour information, hit-parade par DCI du nombre de patients en 2016 hors référentiels (source : données rapport CBUS 2016) (en rouge, ceux déjà analysés par la COMEDIMS).

CANCÉROLOGIE		HORS CANCÉROLOGIE	
Rituximab	**827**	**Ig IV et SC**	**884**
Bevacizumab	**506**	**Rituximab**	**831**
Bendamustine	**214**	**Infliximab**	**277**
Pemetrexed	**192**	**Caspofungine**	**175**
Bortezomib	**183**	**Tocilizumab**	**159**
Doxorubicine	**135**	**Micafungine**	**150**
Trastuzumab	**66**	**Antithrombine III**	**121**
Cetuximab	**33**	**Bevacizumab**	**95**
Pertuzumab	**38**	**Adalimumab**	**45**
Brentuximab	**34**	Abatacept	33
Azacitidine	29	PPSB	41
Clofarabine	22	Bortezomib	30
Panitumumab	18	Ig anti hepatite b	28
Cladribine	17	Etanercept	28
Eribuline	17	Golimumab	23
Dexrazoxane	13	Eculizumab	28
Cytarabine	12	Ustekinumab	21
Ipilimumab	12	Amphotericine	20
Arsenic trioxyde	10	Iloprost	13
Obinutuzumab	6	Epoprostenol	11
Pembrolizumab	5	Fibrinogene	10
Temsirolimus	4	Phénylbutyrate sodique	10
Nelarabine	3	Voriconazole	6
Ibritumomab	2	Alpha 1 antitrypsine	5
Trabedectine	2	Doxorubicine	4
Busulfan	1	Certolizumab	3
Idarubicine	1	Brentuximab	2
Aflibercet	1	Facteur VIIa	2
		Icatibant	2
		Dibotermine	1
		Natalizumab	1
		Ofatumumab	1
		Temsirolimus	1
		Velaglucerase	1

[BS]

Phedra® Indications : nouvelles règles

Depuis janvier 2014 (loi de financement de la sécurité sociale pour 2014), **l'inscription ou la non-inscription/radiation au remboursement des médicaments financés en sus des GHS est gérée indication par indication au sein des établissements de santé**. Ces modalités de remboursement ont complexifié l'information des prescripteurs quant au mode de remboursement de ces spécialités prescrites dans une indication bien précise pour un malade donné.

Le logiciel Phedra® est l'outil utilisé à l'AP-HP pour transmettre à l'Assurance Maladie les informations concernant la prescription des médicaments remboursés en sus des GHS.

L'AGEPS (Service Évaluations Pharmaceutiques et Bon Usage [SEPBU] – Unité Évaluation Scientifique, Bon Usage et Information [ESBUI]) intervient dans la mise à jour du référentiel concernant la création d'une fiche T2A pour un médicament remboursé en sus et pour la gestion du référentiel Indications (suivi d'indication en lien avec les modalités de remboursement).

L'Unité ESBUI gère la partie pharmaceutique des enregistrements des indications (terminologie médicale) liées aux modalités de prise en charge. Elle transmet à l'équipe Phedra® du siège (équipe CSS patient) les informations pour qu'elles soient adressées par la suite aux différents établissements de l'AP-HP.

Toute intervention de l'équipe ESBUI est répercutée sur le ou les établissements AP-HP *via* l'équipe CSS patient.

Afin d'optimiser l'information des professionnels de santé, un groupe d'experts COMED s'est réuni le 22 mars 2017 dans le cadre de la Juste Prescription, afin de proposer **des règles d'indexation dans Phedra®,** permettant ainsi d'informer avec plus de lisibilité les praticiens utilisateurs des **modes de remboursement des spécialités « hors GHS ».**

Ces règles ont été validées au COMED du 30 mars 2017 puis présentées à la COMEDIMS réunie en séance plénière le 22 mai dernier.

Les libellés des groupes « Juste Prescription » vont ainsi évoluer, d'ici la fin de l'année :

Dans le groupe I, sont réunies toutes les indications pour lesquelles une modalité de financement est prévue (en sus et dans les GHS) et d'y inclure les indications sous ATU de cohorte, post-ATU et RTU.

Le groupe II sera réservé aux indications hors AMM validées par la COMEDIMS.

Les indications AMM non agréées aux collectivités (SMR insuffisant, radiation, non demande d'inscription…) et donc non financées seront renseignées dans le groupe III. Les indications non validées par la COMEDIMS seront renseignées dans le groupe III également.

Ainsi, **les nouveaux libellés associés aux groupes vont évoluer** en conséquence dans Phedra® :

- **Groupe I : « Référentiel national »** (anciennement, indications AMM) ;
- **Groupe II : « Référentiel COMEDIMS AP-HP »** (anciennement, indications pertinentes (PTT, RTU…) ;
- **Groupe III : « Situations non acceptables »** (pas de changement) ; non cochable
- **Groupe IV : « Indications hors référentiels (à justifier dans dossier patient) » ;** (anciennement, indications complémentaires).

Outre les modalités de remboursement différencié indication par indication, ces nouvelles modalités d'indexation dans Phédra® permettent ainsi d'intégrer le thésaurus des indications hors référentiels validé par la COMEDIMS AP-HP.

L'ajout d'un champ spécifique définissant les modalités de prise en charge pour chaque indication est une évolution en cours de développement.

Dans l'attente de cette évolution, *les modalités de prise en charge sont précisées entre crochets à la fin du libellé de l'indication,* uniquement si la prise en charge est différenciée indication par indication pour un médicament remboursé en sus.

Les règles suivantes sont proposées :

Indication	Groupe	Libellé fin d'indication
AMM + En sus + Agréé	Groupe I	**[pris en charge en sus]**
AMM + Agréé	Groupe I	**[non pris en charge en sus]**
AMM + Financement spécifique (initiation et suite de traitement)	Groupe I	**[financement spécifique]**
ATUc	Groupe I	**[ATU]**
Post ATU de cohorte (initiation et suite de TRT)	Groupe I	**[Post ATU]**
RTU	Groupe I	**[RTU]**
Post RTU	Groupe I	**[Post RTU]**
Hors AMM + Indication validée par COMEDIMS	Groupe II	**[validé COMEDIMS AP-HP]**
Hors AMM + Ex PTT	Groupe II	**[validé COMEDIMS AP-HP], dans l'attente : [ex. : PTT]**
Hors AMM + Indications non pertinentes (ex groupe III)	Groupe III	**[Hors AMM-non pertinent]**
AMM + Indication non agréé aux collectivités (non inscription, SMR insuffisant, radiation ou refus laboratoire)	Groupe III	**[AMM-non financé]**
Hors AMM + Indication Non recommandée par COMEDIMS	Groupe III	**[Hors AMM-non recommandé COMEDIMS AP-HP]**

Ainsi, concernant l'actualisation de la base Phedra®, une liste de mises à jour est adressée mensuellement aux établissements et, ponctuellement si urgence de mise à jour pour un établissement demandeur (au cas par cas).

Pour plus d'informations :

- ESBUI AGEPS
  - esbui-phedraindic.ageps@aphp.fr
- CCS Patient : assistance Phédra®
  - Assistance Phédra : sap-n2-phedra@aphp.fr

[PhM]

Bilan du groupe d'experts en ophtalmologie - 2 juin 2017

Le contexte

Il s'agit de la 3e réunion de ce groupe d'experts, après celles de 1999 et de 2006. L'objectif était de **réévaluer et de rationaliser les besoins en spécialités en ophtalmologie** admises à l'AP-HP et d'émettre des **recommandations de bon usage.**

Le groupe a également examiné deux demandes d'admission de spécialités à l'AP-HP :

- Jetréa® (Ocriplasmine) solution injectable intra vitréenne *(traction vitréomaculaire) ;*
- Simbrinza® (Brimonidine + Brinzolamide) collyre en flacon (anti-glaucomateux).

Ce qui a été évalué

Ce groupe a réévalué **16 classes thérapeutiques,** représentant **68 DCI** et **92 références** de produits de santé.

En 2016, les dépenses des médicaments utilisés en ophtalmologie s'élevaient à 1,37 M€, soit une augmentation de + 25 % par rapport à 2015. Ces dépenses représentent ainsi 0,13 % des dépenses globales des médicaments à l'AP-HP en 2016.

Ikervis® arrive en première position des dépenses en ophtalmologie en 2016. Il représente 384 794 €, et est en augmentation de + 312 % par rapport à 2015. Le 2e poste de dépenses est représenté par la classe des mydriatiques avec 160 848 € (évolution de + 1 % par rapport à 2015). Concernant la classe des **médicaments de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA),** les dépenses hospitalières à l'AP-HP en 2016 sont de 125 980 €, en recul de 3 % par rapport à 2015.

Un point spécifique a été abordé lors de ce groupe d'experts sur les **dépenses liées aux PHEV (prescriptions hospitalières exécutées en ville).** Les données chiffrées fournies par l'Assurance Maladie pour l'année 2016 ont été présentées, avec un focus particulier sur les médicaments de la DMLA : en 2016, les dépenses globales générées par les PHEV à l'AP-HP étaient de 1 145 M€ (+ 5,3 % par rapport à 2015). Les dépenses liées aux PHEV pour

l'ophtalmologie ont été de 17,32 M€ en 2016 (+ 11,5 % par rapport à 2015), dont 14,75 M€ pour les médicaments de la DMLA (+ 11,9 %).

Ce qu'il faut retenir

5 admissions à l'AP-HP :

- **Eyléa® 40 mg/mL (Aflibercept) solution intra vitréenne** (pas de mise en concurrence envisageable avec Lucentis®, moins cher que Lucentis® en ville, donc impact sur les PHEV).

  Dont 4 spécialités auparavant disponibles chez le grossiste-répartiteur (consommations importantes) :
- **Quinofree® 1,5 mg (ofloxacine) collyre unidose ;**
- **Azyter® 15 mg/g (azithromycine) collyre unidose (attente validation COMAI) ;**
- **Lacrigel® 0,2 % (carbomère 980) gel ophtalmique tb 10 g** (en alternative à l'arrêt de commercialisation de Gelaser®) ;
- **Travatan® 40 µg/mL (travoprost) collyre fl 2,5 mL** (ou générique).

5 inscriptions sur la liste des médicaments disponibles chez le grossiste-répartiteur :

(consommations faibles, anciennement admis à l'AP-HP et/ou alternatives disponibles) :

- **Vismed® 0,3 % (acide hyaluronique) collyre unidose** (statut de dispositif médical) ;
- **Ozurdex® 0,7 mg (dexaméthasone) implant intra vitréen** (anciennement au marché AP-HP) ;
- **Simbrinza® (Brinzolamide + Brimonidine) collyre flacon 5 mL ;**
- **Ganfort® (Timolol + Bimatoprost) collyre unidose 0,4 mL ;**
- **Cacicol® (Polycarboxyméthylglucose) collyre unidose.**

4 radiations de l'AP-HP :

- **Refresh® collyre unidose** (rémanence insuffisante, pas d'intérêt hospitalier, alternative proposée : Celluvisc®) ;
- **Gelaser® gel ophtalmique** (arrêt de commercialisation, alternative retenue : Lacrigel® gel ophtalmique en tube) ;
- **Lucentis® 2,3 mg/0,23 mL sol inj flacon** (conditionnement moins pratique, alternative disponible : Lucentis® en seringue pré-remplie) ;
- **Betoptic® 0,25 % susp ophtalmique unidose** (arrêt de commercialisation).

3 radiations de la liste des médicaments disponibles chez le grossiste-répartiteur (consommations faibles et/ou alternatives disponibles) :

- **Virophta® 1 % préparation pour collyre fl** (après sollicitation du Pr Labetoulle – Bicêtre, point à poursuivre) ;
- **Larmes artificielles Martinet® 1,4 % collyre flacon 10 mL et collyre unidose** (alternative proposée : Celluvisc®).

3 avis défavorables au maintien des mises à disposition exceptionnelles :

- **Frakidex® et Maxidrol® collyre** (en pédiatrie, proposer Sterdex® en alternative) ;
- **Mydriaticum® (tropicamide) 0,5 % collyre en flacon multidose** (la Néosynéphrine® 2,5 % est désormais disponible en pédiatrie, les dilutions de Néosynéphrine® 5 % n'ont plus lieu d'être).

1 avis défavorable à l'admission à l'AP-HP :

- **Jetréa® 0,5 mg/0,2 mL (Ocriplasmine) solution injectable intra vitréenne** (absence de demandes, circuit logistique complexe, pas de financement, prix élevé, retour d'expérience de Lariboisière défavorable).

Pour en savoir plus, nous vous conseillons de consulter le compte rendu de la réunion et les recommandations de bon usage, sur le site intranet de la COMEDIMS.

[CM]

Seuls les avis sur les nouveaux médicaments évalués et sur quelques médicaments et décisions d'intérêts sont présentés ci-après. Pour connaître tous les avis sur les médicaments rendus par le COMED et le bureau de la COMEDIMS, rendez-vous sur l'intranet AP-HP.

BUREAUX DE LA COMEDIMS du 02/02/2017 et du 27/04/2017, COMED du 30/03/2017

AVIS FAVORABLES

Adrénaline Aguettant® sans sulfite 0,1 mg/mL, solution pour injection en seringue pré remplie de 10 mL (adrénaline tartrate/Aguettant) : unique alternative sans sulfites disponible à ce jour dans le cadre des rappels de lots d'Adrénaline Aguettant® sans sulfite 1 mg/1 mL et 5 mg/5 mL, solution pour injection en ampoule (bureau du 02/02/2017).

HyQvia® 100 mg/mL, solution pour perfusion sous-cutanée (immunoglobuline humaine normale à 10 % + hyaluronidase humaine recombinante/ Baxalta Shire) : *déficits immunitaires primitifs (adulte et enfant de 0 à 18 ans), hypogammaglobulinémie secondaire sévères et infections récurrentes en cas de myélome ou LLC, hypogammaglobulinémie avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques ;* initiation des traitements à l'hôpital (COMED du 30/03/2017).

IASOglio® 2GBq/mL, solution injectable en flacons de 15 et de 25 mL (fluoroéthyl-L tyrosine (18F)/ Iason) : *utilisation dans le diagnostic du gliome* (bureau du 27/04/2017).

Kengrexal® 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (cangrélor/Chiesi) : *co-administré avec de l'acide acétylsalicylique, indiqué pour la réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques chez les patients adultes atteints de coronaropathie bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée, n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y12 avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable* (COMED du 15/06/2017).

Mydrane® 0,2 mg/mL + 3,1 mg/mL + 10 mg/mL, solution injectable (tropicamide + phénylephrine + lidocaïne/ Thea) : *chirurgie de la cataracte chez l'adulte afin d'obtenir une mydriase et une anesthésie intraoculaire au cours de l'intervention chirurgicale ; fort impact sur l'organisation des soins, mydriase réalisé au bloc et non plus avant le passage au bloc* (COMED du 30/03/2017).

NaF METATRACE® 2 000 MBq/mL, solution injectable (fluorure de sodium (18FNa)/Petnet Solutions) : *détection et localisation des métastases osseuses dans cancers prouvés, diagnostic de douleur dorsolombaire, détection lésions osseuses chez l'enfant maltraité ;* alternative au technétium-99M, sécurisation des approvisionnements pour couvrir les besoins en 18FNa du fait de l'arrêt de commercialisation de Iasoflu® et de la très faible production de CisNaF® (bureau du 27/04/2017).

Néofordex® 40 mg, comprimés (dexaméthasone/ CTRS) : *chez l'adulte, en association, dans le traitement du myélome multiple symptomatique ;* seule spécialité ayant un dosage de dexaméthasone adapté aux protocoles de prise en charge du myélome multiple (COMED du 15/06/2017).

Neurolite®, trousse pour la préparation de la solution injectable radiopharmaceutique de bicisate de technétium (99mTc/AAA) : *scintigraphie au (99mTc)-bicisate à usage diagnostique dans l'évaluation des anomalies de la perfusion régionale cérébrale chez les patients atteints d'affections du système nerveux central* (bureau du 02/02/2017).

Oncaspar® 750 U/mL, solution injectable pour perfusion (pegaspargase/Baxalta Shire) : *LAL aiguë chez l'enfant et l'adulte, en association ;* pour les patients non inclus dans l'étude pédiatrique post AMM dont l'AP-HP est promoteur (COMED du 30/03/2017).

Orkambi® 200/125 mg, comprimé pelliculé (lumacaftor + ivacaftor/Vertex) : *traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ;* couverture d'un besoin thérapeutique, absence d'alternative, consommations prévisionnelles faibles mais indisponibilité chez le grossiste-répartiteur (bureau du 02/02/2017).

Penthrox® 3 mL, liquide pour inhalation par vapeur (methoxyflurane/Mundipharma) : *soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients ;* sous réserve d'obtenir des données d'exposition du personnel soignant aux vapeurs du produit en salle, intérêt pour la prise en charge des douleurs traumatiques dans un contexte d'urgence, consommations attendues importantes d'après les experts, aucune donnée d'exposition du personnel en salle fournies par le laboratoire (COMED du 15/06/2017).

Procysbi® 25 mg et 75 mg, gélules gastro-résistantes (cystéamine/Raptor pharmaceutical/Horizon Pharma) : *cystinose néphropathique confirmée (réduction de l'accumulation de cystine dans certaines cellules et si le traitement est commencé tôt, retard de l'apparition d'une insuffisance rénale) ;* ASMR IV, médicament orphelin, rétrocédable et non disponible en ville, diminution du nombre de prise journalière à 2/j par rapport à l'alternative disponible Cystagon® (4/j) avec impact potentiel sur la qualité de vie et sur l'observance au traitement (bureau du 02/02/2017).

Regiocit®, solution pour hémofiltration de 5 L (chlorure de sodium et citrate de sodium/Baxter) : *solution de substitution pour la thérapie d'épuration extra-rénale continue (EERC) utilisant l'anticoagulation régionale au citrate y compris en pédiatrie à condition que l'équipement soit adapté au poids de l'enfant ;* le statut de médicament de Regiocit® est la seule différence avec Prismocitrate® 18/0 disponible à l'AP-HP qui est un DM (bureau du 27/04/2017).

Respreeza® 1 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion en flacon à 50 mg/mL (alpha-1 antitrypsine/CSL Behring) : *déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine chez les adultes afin de ralentir la progression de l'emphysème ;* médicament principalement utilisé en rétrocession ayant des modalités d'administration non équivalentes à celles de l'alternative Alfalastin® (bureau du 27/04/2017).

Sylvant® 100 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (siltuximab/Janssen Cilag) : *patients adultes atteints de la maladie de Castleman multicentrique, non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et l'herpès-virus humain 8 ;* médicament orphelin, réservé à l'usage hospitalier, sans alternative thérapeutique (bureau du 02/02/2017).

Taltz® 80 mg/1 mL, solution injectable en stylo prérempli (ixekizumab/Lilly) : *psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique ;* première injection à effectuer dans une structure de soins selon la commission de la Transparence, pour l'éducation thérapeutique et les suites de traitements. **Avis défavorable à l'admission de la forme en seringue préremplie** (COMED du 30/03/2017).

Zimino® 2,5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (lévosimendan/Orion) : *traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque chronique sévère en décompensation aiguë lorsque le traitement habituel est insuffisant et lorsque l'utilisation d'un agent inotrope est appropriée, chez les adultes ;* avis favorable et besoin exprimé par les experts. Des recommandations ont été émises par les experts (COMED du 15/06/2017).

MISES EN CONCURRENCE (MEC)

Metoject® 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, solution injectable en stylo prérempli et Nordimet® 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg et 25 mg, solution injectable en stylo prérempli (methotrexate/Nordic Pharma) : MEC sur la DCI methotrexate en stylo prérempli pour ne retenir qu'une seule gamme de spécialité. Dans le cas où la gamme Metoject® n'est pas celle retenue, le dosage à 30 mg pourra être mis à disposition chez le grossiste-répartiteur (utile pour certains patients de poids important notamment) (bureau du 02/02/2017).

AVIS DÉFAVORABLES AVEC INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Brintellix® 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, comprimé pelliculé (vortioxétine/Lundbeck) : *épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte ;* pour les suites de traitement, SMR modéré, existence d'alternatives thérapeutiques disponibles à l'AP-HP : ISRS, IRSN et les « autres antidépresseurs » (bureau du 02/02/2017).

Circadin® 2 mg LP, comprimé (mélatonine/Biocodex/Neurim Pharmaceuticals) : médicament non agréé aux collectivités. Mise à disposition dans le cadre d'une RTU en pédiatrie [indication : *enfants âgés de 6 à 18 ans et traités pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse ou des troubles du spectre autistique] (bureau du 27/04/2017).*

Lenvima® 4 mg et 10 mg, gélule (lenvatinib/EISAI) : *carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif et progressif, chez l'adulte ;* pas d'alternative thérapeutique mais faibles consommations prévisionnelles (COMED du 30/03/2017).

Otezla® 10 mg, 20 mg et 30 mg, comprimé pelliculé (aprémilast/Celgene) : *rhumatisme psoriasique actif en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance à un traitement de fond antérieur, psoriasis en plaques en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux autres traitements systémiques ;* pour les suites de traitement (COMED du 30/03/2017).

Spiolto Respimat® 2,5 µg/2,5 µg/dose, solution à inhaler [1 cartouche de 60 doses + 1 inhalateur] (tiotropium/olodatérol/Boehringer) : *traitement broncholdilatateur continu symptomatique chez les adultes atteints de BPCO ;* dans le cadre d'une contrainte réglementaire obligeant à disposer de toutes les spécialités inhalées à l'aide d'un dispositif pour assurer les continuités de traitements (bureau du 27/04/2017).

Trevicta® LP 175 mg, 263 mg, 350 mg et 525 mg, suspension injectable LP (palmitate de palipéridone/Janssen Cilag) : *traitement d'entretien de la schizophrénie, en injection trimestrielle, chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de palmitate de palipéridone ;* besoin hospitalier déjà couvert par les alternatives à base de palipéridone disponibles sous formes à injections mensuelles : gamme Xeplion®, absence de dosage de Trevicta® équivalent au dosage Xeplion® 25 mg, nécessité de stabilisation du patient sous Xeplion® avant un switch pour Trevicta® (COMED du 15/06/2017).

Xultophy® 100 UI/mL + 3,6 mg/mL, solution injectable en stylo prérempli (insuline degludec + liraglutide/Novo Nordisk) : *diabète de type 2 chez les adultes en association avec des antidiabétiques oraux lorsque ceux-ci, seuls ou associés à un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou à une insuline basale, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat ;* pour les suites de traitement, alternatives disponibles (COMED du 30/03/2017).

AVIS DÉFAVORABLES SANS INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Amiped® 100 et 250 mL, solution pour perfusion (acides aminés essentiels et semi-essentiels pour l'enfant/BBRAUN Medical SAS) : formulation non équivalente et non substituable à celle de Primene®, composition en acides aminés de Primene® mieux adaptée à la néonatalogie, absence de besoin exprimé par les hôpitaux, absence de recul sur la stabilité (bureau du 02/02/2017).

Pecfent® 100 µg/pulvérisation, solution pour pulvérisation nasale en flacon de 2 pulvérisations (bi-doses) (citrate de fentanyl/Kyowa Kirin Pharma) : *traitement des accès douloureux paroxystiques chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ;* ne permet pas de couvrir l'ensemble des posologies recommandées notamment le 400 µg qui existe uniquement sous forme multidose (bureau du 27/04/2017).

RADIATIONS

Altim® 3,75 mg/1,5 mL, suspension injectable en seringue pré-remplie (cortivazol/Sanofi) : *corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale, dont les radiculalgies avec administration possible par voie épidurale ;* arrêt de commercialisation. ***Hydrocortancyl® 2,5 %,*** suspension injectable en flacon de 5 mL est **la seule spécialité utilisable dans les injections épidurales en respectant les restrictions d'utilisations validées par l'ANSM :** ne pas pratiquer l'injection épidurale par voie foraminale quel que soit le niveau (rachis cervical ou lombaire), par voie épidurale postérieure au niveau du rachis cervical, par voie épidurale sur rachis antérieurement opéré (bureau du 27/04/2017).

Compensal® 15G 10, solution injectable pour perfusion en flacons de 250 mL et de 500 mL (polyionique B45/BBraun) : *apports en électrolytes et en glucides ;* arrêt de commercialisation ; en remplacement, admission à l'AP-HP de Dextrion G10 Lavoisier®, solution injectable en flacon, formulation la plus adaptée d'après les utilisateurs (bureau du 27/04/2017).

Xylocaïne® 400 mg/20 mL + Adrénaline 0,005 mg/mL et Xylocaïne® 200 mg/20 mL + Adrénaline 0,005 mg/mL, solution injectable en flacon de verre (lidocaïne et épinéphrine/AstraZeneca) : *solution anesthésique locale destinée à l'anesthésie par infiltration, l'anesthésie régionale et l'anesthésie par blocs nerveux ;* arrêt de commercialisation à l'hôpital, alternatives disponibles à l'AP-HP avec concentrations équivalentes : gammes Lidocaïne adrénaline Aguettant® (bureau du 02/02/2017).

Zolpidem 10 mg, comprimé pelliculé sécable (groupe générique) : *insomnie occasionnelle et/ou transitoire chez l'adulte ;* alternative : zolpiclone, toutefois le bureau du 27/04/2017 a autorisé les mises à disposition chez le grossiste répartiteur (arrêt progressif des prescriptions) (COMED du 30/03/2017).

[CT], [IF]

Actualités médicaments

Seule une sélection de quelques informations de sécurité sanitaire utile à rappeler est présentée ci-après. Pour plus d'information, se référer aux informations de sécurité (lettres aux professionnels de santé) et les points d'information de l'ANSM **http://ansm.sante.fr.**

Aclotine® 100 UI/mL, poudre et solvant pour solution injectable (antithrombine humaine/LFB) : ne pas utiliser chez les prématurés ayant un syndrome de détresse respiratoire en raison du risque accru d'hémorragie intracrânienne et de mortalité et du **bénéfice clinique non démontré** (situation hors AMM) (bureau du 27/04/2017).

Herceptin® 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et Herceptin® 600 mg/5 mL, solution injectable (trastuzumab/Roche) : rappel de l'importance des mesures de surveillance cardiaque pendant le traitement pour réduire la fréquence et la sévérité des dysfonctionnements ventriculaires gauches et des insuffisances cardiaques congestives (bureau du 27/04/2017).

Levact® 25 mg et 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (bendamustine/Mundipharma) : augmentation de la mortalité observée sous bendamustine en association non approuvée ou dans des indications non approuvées dans des études récentes essentiellement dus à des infections opportunistes mais également à des évènements cardiaques, neurologiques et respiratoires (bureau du 27/04/2017).

Groupe générique Docetaxel - Taxotere® 20 mg, 80 mg, 160 mg, solution injectable : 5 cas, dont 4 d'issue fatale, d'entérocolite sur terrain neutropénique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable traitées par docétaxel. Dans un premier l'ANSM a recommandé de ne pas utiliser le docétaxel dans le cancer du sein mais cette recommandation a été levée le 5 juillet 2017. Une surveillance régulière et une vigilance accrue de la survenue de troubles digestifs précoces et/ou fièvre chez des patients traités par un taxane sont recommandées. Prophylaxie par G-CSF à systématiquement considérer (bureau du 27/04/2017).

[IF]

COMAI du 02/03/2017 et du 15/05/2017

AVIS FAVORABLES

Genvoya® 150 mg / 150 mg / 200 mg / 10 mg, comprimé pelliculé (emtricitabine + cobicistat + elvitégravir + tenofovir alafénamide/Gilead) : *traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le VIH-1 dépourvu de toute mutation de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir ;* médicament à base de ténofovir alafénamide, molécule attendue ayant un moindre effet d'altération de la fonction rénale (COMAI du 15/05/2017).

Zavicefta® 2 g/0,5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion (ceftazidime + avibactam/Pfizer) : *chez les adultes, infections intra-abdominales compliquées, infections des voies urinaires compliquées, dont les pyélonéphrite, pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique et traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées ;* nouvelle association C3G/inhibiteur de ß-lactamase à spectre étendu, intérêt pour certaines infections à EBLSE sans alternative microbiologique et pour les infections à entérobactéries productrices de carbapénémases notamment KPC et oxa-48. Des recommandations de bon usage ont été émises (COMAI du 15/05/2017).

Zerbaxa® 1 g/0,5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion (ceftolozane + tazobactam/MSD) : *traitement des infections intra abdominales compliquées, pyélonéphrites aigües, infections urinaires compliquées, chez les adultes ;* réponse à un besoin hospitalier. Des recommandations de bon usage ont été émises (COMAI du 02/03/2017).

Zepatier® 50 mg/100 mg, comprimés pelliculés (elbasvir + grazoprevir/MSD) : *traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes. Non recommandé dans les génotypes 2, 3, 5 et 6 car efficacité non démontrée ;* ASMR IV, traitement le moins cher pour une durée de 12 semaines pris en charge à ce jour. La COMAI recommande que les prescripteurs précisent sur l'ordonnance si le patient relève ou non d'une RCP (COMAI du 02/03/2017).

Recommandations sur les nouvelles associations antibiotiques C3G/inhibiteurs de ß-lactamase

Zavicefta® (ceftazidime + avibactam) et **Zerbaxa®** (ceftolozane + tazobactam) :

- **Ne constituent pas une stratégie d'épargne des carbapénèmes,** en raison de l'absence, à ce jour, de données comparatives *versus* pénèmes en termes de rapport bénéfice/risque ainsi que de l'absence de données sur le microbiote fécal, et du trop petit nombre de patients présentant des sepsis graves inclus dans les études cliniques.
- **Ne doivent pas être prescrits en traitement probabiliste.**
- **Prescription uniquement sur documentation microbiologique** et selon la valeur de la CMI, **en l'absence d'alternative et après avis du référent antibiotique, qui appréciera l'opportunité d'une association.**
- **Une dispensation nominative contrôlée** mise en place par la PUI est indispensable.
- **Zavicefta®** présente un intérêt en particulier **chez certains patients infectés par une EBLSE** et pour lesquelles les autres thérapeutiques sont limitées sur le plan microbiologique, ainsi que **chez des patients ayant une infection par une entérobactérie productrice de carbapénémase de type OXA 48.** Dans ces cas une **bithérapie est recommandée** lorsque celle-ci est possible (risque d'émergence de résistance).
- **Zerbaxa®** présente un intérêt en particulier en cas d'infection par ***Pseudomonas aeruginosa*** **multirésistant** (MDR) **voire totorésistant** (XDR). Selon les études, entre 40 et 80 % des souches MDR ou XDR peuvent être sensibles à cet antibiotique. Zerbaxa® peut être une alternative de traitement en cas d'infection à EBLSE mais uniquement sur documentation microbiologique car environ 20 % des E. coli BLSE et 50 % des *K. pneumoniae* BLSE sont résistants à cet antibiotique.
- L'impact de ces deux médicaments sur les flores commensales n'est pas déterminé à ce jour, mais **des résistances acquises ont été décrites,** imposant une prudence dans le maniement et un **usage raisonné afin de limiter l'émergence de résistances.**
- **En pédiatrie,** compte tenu de l'absence de données le recours à ces antibiotiques pourrait être discuté dans certaines situations exceptionnelles, avec les mêmes recommandations d'utilisation que chez les adultes ET, en plus :
  - le recours impératif préalable à un avis d'expert en infectiologie pédiatrique ;
  - la réalisation systématique de dosages pharmacocinétiques.
- **Le coût des traitements est important :** 3 507 € pour 7 jours avec Zavicefta® et 1 922 € pour 7 jours avec Zerbaxa®.

[CT] [IF]

NOUVEAUX AVIS (CODIMS du 16/03/2017 et du 30/05/2017 ; Bureau de la COMEDIMS du 27/04/2017)

AVIS FAVORABLES :

- **Micra® (Medtronic), pacemaker sans sonde :** avis favorable, sous réserve d'obtention du remboursement effectif (inscription sur la LPPR) et de la mise en œuvre de la procédure d'achat. La mise en place d'une fiche de prescription nominative est souhaitée pour le suivi des indications (CODIMS 16/03/2017).
- **MicroPlug® (MVP®) (Medtronic), système obturateur microvasculaire** *indiqué dans l'occlusion ou diminution du flux sanguin dans le système vasculaire périphérique :* avis favorable pour son intérêt dans des indications ciblées où le besoin est non couvert, sous réserve d'obtention d'un remboursement effectif (inscription sur la LPPR) et de la mise en œuvre de la procédure d'achat. Dans l'attente, des achats locaux peuvent être envisagés si besoin (CODIMS 16/03/2017).
- **Isiris® alpha (Coloplast), cystoscope souple à usage unique avec pince intégrée,** *indiqué pour le retrait de tuteurs urétéraux double crosse :* avis favorable (transition progressive vers le matériel à usage unique), sous réserve d'une négociation du prix et de la mise en œuvre de la procédure d'achat (CODIMS 16/03/2017).
- **Magnetic Black-Star® (Asept In Med), kit composé d'un tuteur urétéral double crosse et d'un système aimanté de récupération de la sonde** : avis favorable pour son intérêt dans certaines indications ciblées de pose de sonde de courte durée < 30 jours : patients transplantés rénaux et extraction de calculs urinaires notamment, sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat (CODIMS 16/03/2017).
- **KPro® (MEEI), kératoprothèse Boston de type I,** indiquée *en chirurgie ophtalmologique/ opacité cornéenne sévère, en deuxième intention après échec d'une greffe de cornée ou lorsque les chances de succès d'une telle greffe seraient faibles :* avis favorable (avec demande d'un retour du centre utilisateur dans un an), en privilégiant les patients avec une atteinte bilatérale (CODIMS 30/05/2017).
- **BeGraft® Aortic (Biovas/Bentley), endoprothèse vasculaire aortique abdominale couverte, expansible par ballonnet de gros diamètre,** *indiquée dans des situations de coarctation de l'aorte native et/ou récurrente chez les patients adolescents ou adultes ainsi que dans la restauration ou l'amélioration de la perméabilité des artères iliaques :* avis favorable pour son intérêt dans des indications ciblées, notamment en pédiatrie, dans les coarctations natives ou récurrentes chez les enfants de plus de 15 kg, sous réserve d'obtention d'un remboursement effectif (inscription sur la LPPR) et de la mise en œuvre de la procédure d'achat (CODIMS 30/05/2017).
- **Channel RFA® (Medtronic), cathéter d'ablation par radiofréquence** (suite à l'avis favorable du CODIMS du 24/11/2014, émis sous réserve d'un retour par les utilisateurs des résultats de l'étude menée à l'AP-HP) : maintien de l'avis favorable (besoin confirmé pour le traitement des rectites radiques chroniques hémorragiques réfractaires), sous réserve des conditions de renouvellement du marché négocié en 2018 et des évolutions de gamme en cours (CODIMS 30/05/2017).

AVIS DÉFAVORABLES :

- **Y-Strut® (Hyprevention), implant de prévention de la fracture de hanche,** indiqué en oncologie (seule indication évaluée par le CODIMS) *pour la fixation interne percutanée des fractures pathologiques imminentes au niveau de la partie proximale du fémur (acte de dernier recours).* Avis défavorable : manque de preuves cliniques actuellement sans aucun nouvel élément attendu à court terme, faible nombre de patients concernés, besoin couvert par une alternative (ostéosynthèse par clou gamma), surcoût *versus* clou gamma sans preuve de valeur ajoutée, avis défavorable de la CNEDiMTS (CODIMS 16/03/2017).
- **HawkOne® (Medtronic), système d'athérectomie directionnelle pour artères périphériques.** Avis défavorable : faible nombre d'expertises reçues reflétant l'absence de besoin identifié à l'AP-HP, alternatives actuellement en marché central (CODIMS 16/03/2017).

SURSIS A STATUER :

- **Dispositifs de récolte et traitement de cellules autologues pour suspension épithéliale régénératrice (Viticell® (Genevrier) et Recell® (ZBiotech/Avita)) :** sursis à statuer au référencement en central AP-HP des deux dispositifs dans l'attente d'une réévaluation ultérieure par le CODIMS, au vu de nouvelles données cliniques (notamment des résultats de l'étude en cours menée avec Viticell® prévus en avril 2018) (CODIMS 30/05/2017).
- **Eluvia® (Boston Scientific), endoprothèse périphérique à élution de paclitaxel,** indiquée en cas de sténose d'une artère périphérique : sursis à statuer pour le référencement en central, dans l'attente des résultats de l'étude IMPERIAL (résultats prévus au printemps 2018) (CODIMS 30/05/2017).

(RE) ÉVALUATIONS DE CLASSE :

- **Implants de réfection de paroi** (membranes biologiques) en chirurgie de reconstruction mammaire (CODIMS 16/03/2017) : **confirmation de l'intérêt** de disposer des membranes biologiques (amélioration du résultat esthétique et du confort, permet des gestes secondaires dans de meilleures conditions) ; sous réserve de la mise en place d'un **registre commun AP-HP** piloté par un expert utilisateur. Le CODIMS souhaite un retour des résultats de ce registre lors d'un prochain CODIMS.
- **Avis favorable à une mise en concurrence** de celles-ci lors d'un prochain appel d'offres, en ne retenant qu'un seul dispositif, sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat.

Le CODIMS recommande qu'une **fiche de prescription nominative** soit mise en place dans les centres utilisateurs pour un suivi des indications.

[JS] [ALC]

Médicaments et dispositifs médicaux à l'AP-HP
Consommations et tendances en 2016

LES CHIFFRES CLEFS :

Médicaments

- Montants des livraisons de médicaments aux PUI relativement stable en 2016 :
  – près de **1 milliard d'euros** (**+ 1,5 %** *versus* 2015)
- Une **décroissance** du montant des livraisons **d'anti-VHC AAD** déjà amorcée dès le 1er trimestre 2015 en raison d'un effet quantité et un effet prix négatifs liés à l'arrivée de nouvelles associations fixes :
  – AAD anti-VHC : 170 millions d'euros (**- 21 %** *versus* 2015)
- Une **forte progression** des médicaments **hors anti-VHC AAD** portée principalement par les dépenses des médicaments en post-ATU notamment en oncologie-hématologie :
  – 847 M€ (**+ 8 %** *versus* 2015).

Partie 1 : Consommation en médicaments en 2016

A. Livraisons de médicaments aux établissements de l'AP-HP (analyses de données logistiques)

Le montant des livraisons (cessions ou transferts) a fortement augmenté en 2014 lié majoritairement à l'arrivée sur le marché des antiviraux à action directe contre le VHC (AAD anti-VHC) passant de 712,9 M€ à 1 050,3 M€ ; soit **+ 47,3 %** par rapport à 2013 **(+ 337,5 M€).** En 2016, le montant des livraisons s'est stabilisé par rapport à 2015 (+ 1,5 %) après avoir eu une phase de décroissance en 2015 (**- 4,5 %** en 2015 *versus* 2014).

Les faits marquants hors AAD anti-VHC :

- La forte croissance des livraisons des médicaments pris en charge au titre du dispositif pérenne post-ATU (+ 175 % soit + 54,2 M€ *versus* 2015)
  – **pembrolizumab** (Keytruda®) et **nivolumab** (Opdivo®) (respectivement 8,2 M€ et 18,1 M€ en 2016) représente 31 % des dépenses réalisées au titre du dispositif pérenne post-ATU. Ces anti-PD1 ont été inscrits sur la liste en sus et leur prix a été publié respectivement en janvier 2017 et en décembre 2016 ;
  – **vedolizumab** (Entyvio®) (9 M€ en 2016, +65 % *versus* 2015 désormais inscrit partiellement sur la liste hors GHS) ;
  – **ibrutinib** (Imbruvica®) (13 M€ en 2016, +71 % *versus* 2015) (circuit ville probablement à venir courant 2017) ;
  – **daratumumab** (Darzalex®) (10 M€ en 2016) est le second médicament le plus contributeur à la croissance en 2016 (AMM en mai 2016).
- La poursuite de la croissance en quantité et de la **décroissance en valeur** pour **l'infliximab**, suite à l'arrivée en septembre 2015 des premiers biosimilaires de ce médicament.

B. Rétrocessions de médicaments (analyses des remontées des logiciels de rétrocession)

Globalement les dépenses de médicaments rétrocédés par les PUI de l'AP-HP et par l'AGEPS diminuent légèrement entre 2015 et 2016 (492,0 M€ en 2016 *versus* 512,6 M€ en 2015 soit une baisse de **-4 %** correspondant à **-20,7 M€**). L'évolution des montants de médicaments rétrocédés est directement liée à celle suivie par les AAD anti-VHC. Les rétrocessions de l'AGEPS (17,7 M€) augmentent de +8 % en valeur entre 2015 et 2016 avec une progression constante des rétrocessions d'ADDFMS (aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales) qui représentent 80 % des rétrocessions de l'AGEPS en valeur.

C. Demandes de remboursement des dépenses engagées pour les médicaments hors GHS (analyses des données e-PMSI)

L'analyse des premières remontées dans e-PMSI montre une faible baisse (-1 %) des dépenses demandées en remboursement pour un montant de 295,5 M€ tandis que les dépenses accordées relatives aux médicaments hors GHS restent stables.

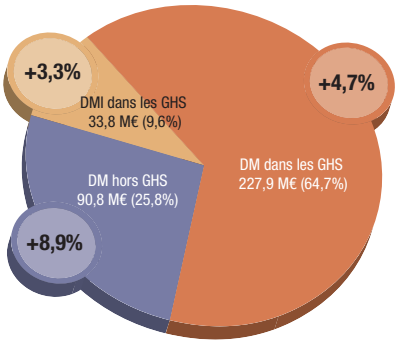
Les immunoglobulines humaines polyvalentes IV sont les médicaments hors GHS pour lesquels les dépenses demandées en remboursement sont les plus importantes avec 33,9 M€ en 2016 (suivies de près par l'infliximab : 33,4 M€ demandés en remboursement en 2016 en décroissance en raison de l'arrivée sur ce marché des biosimilaires).

Partie 2 : Consommation des dispositifs médicaux en 2016

En 2016, le montant total des réceptions de DM ayant une classification CLADIMED a atteint une valeur de 352,4 M€, soit une évolution de +5,6 % par rapport à 2015.

Les **DM non implantables financés dans les GHS** représentaient la majorité des réceptions en valeur en 2016 : 227,9 M€ soit 64,7 % du montant des réceptions. Leur consommation est en augmentation de 4,7 % par rapport à 2015. Les **DM implantables (DMI) financés dans les GHS** représentaient 33,8 M€ de dépenses soit 9,6 % des réceptions en 2016, soit une augmentation de +3,3 % par rapport à 2015. En 2016, les **DM financés hors-GHS** représentaient 90,8 M€ de dépenses soit 25,8 % des réceptions. Leur consommation est en augmentation de 8,9 % par rapport à 2015 (**Graphique 1**).

Graphique 1 : Montants réceptionnés en 2016 par type de DM (en M€ ; %)



Quelles évolutions en 2016 pour les DM ?

Comme en 2015, en 2016 les DM du système cardiovasculaire occupent la première place du classement des familles de DM en valeur (hors-GHS et intra-GHS cumulés). En 2016, le montant des dépenses de DM lié à cette classe s'élevait à **112,6 M€**. Ils enregistrent une augmentation de **+8,6 %** (+9,0 M€) et contribuent ainsi à **47,9 %** à l'évolution des dépenses en DM entre 2015 et 2016 (2,7 points de croissance sur 5,6 points de croissance de l'ensemble des DM (financés en hors-GHS et en intra-GHS) en 2016 par rapport à 2015). À noter que les DM de prélèvements-injection-exploration sont en deuxième position de ce classement avec seulement 0,6 points de croissance.

Au sein des DM financés en intra-GHS, les DM du système cardiovasculaire occupent la première position en contribution à la croissance (+2,7 M€ soit 4,4 % d'augmentation en 2016 par rapport à 2015) en lien notamment avec :

- une systématisation de l'utilisation des stents retrievers SOLITAIRE et TREVO **(DM inscrits au titre 5 de la LPPR)** dans les établissements assurant une activité en neuroradiologie interventionnelle prenant en charge des AVC ischémiques à la phase aiguë ;
- une forte augmentation de l'utilisation des MICROSPHÈRES RÉSINE MARQUÉ À L'YTTRIUM-90 indiquées dans le traitement des tumeurs hépatiques (primaires et secondaires) non résécables.

Les DM de prélèvements-injection-exploration se positionnent en 2e place du classement des DM financés intra-GHS en 2016 (+1,9 M€ soit 5,8 % d'augmentation par rapport à 2015). Ces derniers sont suivis par les DM de soins (+1,4 M€ soit 2,4 % d'augmentation).

Au sein des DM financés hors-GHS, ce sont également les **DM du système cardiovasculaire** qui génèrent le plus de dépenses entre 2015 et 2016 (+6,31 M€ soit 14,7 % d'augmentation), suivi par les **DM du système musculaire et squelettique** (+0,62 M€ soit 3,0 % d'augmentation) et les **DM du système nerveux** (+0,41 M€ soit 7,4 % d'augmentation en valeur). Parmi les DM financés hors-GHS, ce sont **les valves aortiques percutanées** qui contribuent le plus à la croissance en valeur entre 2015 et 2016 : évolution de 11,4 M€ en 2015 à 13,6 M€ en 2016 soit une augmentation de 19,1 %.

Il est intéressant de relever que les réceptions des DM du système cardiovasculaire sont les plus élevées en valeur de toutes les classes de DM et que ce constat est vrai à la fois en intra-GHS et en hors-GHS. Cette corrélation est liée au fait que de nombreux DM du système cardiovasculaire financés hors-GHS (ex. : sondes) sont utilisés avec d'autres DM financés eux en intra-GHS (ex. : défibrillateurs). À noter qu'au niveau global les dépenses relatives au DM du système musculaire et squelette augmentent de 3,0 % entre 2015 et 2016, celles des DM du système nerveux de 7,4 % et celles des DM des organes sensoriels de 1,8 %.

F. Bocquet, A. Degrassat-Théas, O. Parent de Curzon, pharmaciens
F. Rouibah, biostatisticienne
Service Evaluations Pharmaceutiques et Bon Usage (EPBU), Pôle PH-HP
Unité Fonctionnelle Etudes Médico-Economiques et Référentiels (EMER)

Le Bulletin de la Comedims

© AP-HP 2017

AGEPS
AGENCE GÉNÉRALE DES ÉQUIPEMENTS ET PRODUITS DE SANTÉ

Directeur de la publication: Philippe Lechat (Saint-Louis)
Rédacteur en chef: Pascal Paubel [PP], Service EPBU, AGEPS.
Comité de rédaction: Claire Biot (directrice AGEPS) ; Pierre-Yves Chambrin [PYC] , Anne-Laure Cordonnier [ALC], Isabelle Fusier [IF], Céline Magneux [CM], Philippe Mougenot [PhM],Bernard Sarrut [BS], Julie Steelandt [JS], Carole Therasse [CT] (Service EPBU, 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: Patricia Liger (Service EPBU, AGEPS).
Coordination:
Direction AGEPS – Brigitte Goulet (Communication).
Téléphone: 01 46 69 12 83
Réalisation: www.kazoar.fr
Pictos: CC 3.0 BY, Flaticon Basic License.
ageps.aphp.fr
pharmacie-hospitaliere-ageps.aphp.fr