

# Le Bulletin de la Comedims

Le journal

de la commission du médicament

et des dispositifs

médicaux

## P. 2/3 - COMEDIMS

- > Ordonnance de sortie : les 10 commandements
- > COMAI : protocoles antibiotiques AP-HP
- > Prescriptions hors référentiels hors GHS : analyse des indications par la COMEDIMS

## P. 4/5 - COMED

- > Reco Thromboses AP-HP : disponible sur smartphone ou tablette !!!!
- > Bureaux de la COMEDIMS du 01/02/2016 et 11/04/2016 – COMED du 07/03/2016 et 06/06/2016

## P. 6 - COMAI

- > Enquête anti-SARM un jour donné à l'AP-HP
- > Bureaux de la COMEDIMS du 01/02/2016 et 11/04/2016 – COMAI du 31/03/2016 et 27/06/2016

## P. 6/7 - CODIMS

- > L'essentiel du groupe d'experts « dispositifs d'expansion vertébrale et de vertébroplastie », 22/09/2016
- > CODIMS 21/03/2016, du 13/06/2016 et bureau du 11/04/2016

## P. 8 - INFOS ÉCONOMIQUES

- > Antibiotiques à l'AP-HP : consommation en 2015

## Plan Antibiotiques et premiers chiffres de consommation

### Édito



Pr Daniel Vittecoq  
Président de la COMAI AP-HP

La consommation Antibiotiques du premier semestre 2016 est importante car elle représente le premier bilan de consommation depuis la mise en place du plan Antibiotiques institutionnel voulu par le Directeur Général et la CME centrale.

Pour rappel, le plan Antibiotiques AP-HP nécessite l'implication de tous les médecins, des internes aux seniors, et repose sur trois axes :

- ne prescrire un antibiotique que quand cela est nécessaire ;
- réévaluer la pertinence de la prescription à la 48<sup>e</sup> heure ;
- et prôner des durées courtes de traitement qui ont fait l'objet d'un consensus des référents antibiotiques de l'AP-HP ;
- on peut y rajouter un quatrième point à l'heure d'ORBIS : la nécessaire traçabilité des prescriptions et de leur réévaluation.

La consommation globale des six premiers mois 2016 ne montre hélas qu'une stabilisation (voire une très légère décroissance : - 1,4 % DDJ/1000JH > 24 h). Toutefois ces chiffres méritent d'être analysés dans le détail. Pour l'association amoxicilline – acide clavulanique, la baisse est de 6,3 % par rapport au premier semestre 2015 et celle de l'amoxicilline de 2,6 %, la baisse des fluoroquinolones de 2,1 %. Nous pensons que la baisse de la consommation de ces trois antibiotiques très largement utilisés doit refléter un impact favorable des recommandations du plan.

En revanche, les antibiotiques utilisés pour le traitement des infections sévères à germes résistants survenant le plus souvent chez des sujets fragiles, polyopathologiques, chirurgicaux ou de réanimation, et qui sont l'apanage de notre institution, continuent à augmenter : l'association pipéracilline – tazobactam + 1,9 %, pénems + 5,2 %, glycopeptides + 4,1 %. Les premiers résultats de l'enquête anti-SARM un jour donné à l'APHP (confère infra – Rubrique « COMAI ») illustrent bien la complexité de l'interprétation des chiffres de consommation d'antibiotiques pour ces patients lourds : la cible principale des glycopeptides est devenue le Staphylocoque coagulase négative résistant à la méticilline et ceci certainement dans un souci de conservation des cathéters. L'augmentation des pénems et de l'association pipéracilline – tazobactam reste préoccupante et justifie la plus grande vigilance des COMAI locales, des référents et des prescripteurs.

Pr Daniel Vittecoq  
Président de la COMAI AP-HP

PRÉSERVONS  
LES ANTIBIOTIQUES,  
CHANGEONS NOS  
PRATIQUES



> 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.

## Ordonnance de sortie : les 10 commandements

La COMEDIMS de l'AP-HP a mis à jour le document « Ordonnance de sortie : les dix commandements ». Ces recommandations ont pour objet de rappeler aux prescripteurs les grandes règles à respecter pour l'établissement de l'ordonnance de sortie.

Ce document a été transmis aux présidents des COMEDIMS des GH pour diffusion au sein de leur GH auprès des services et praticiens concernés.

Ce document est également téléchargeable et consultable en ligne sur le site intranet de la COMEDIMS de l'AGEPS : <http://intranet-ageps.aphp.fr/>

### Les 10 commandements

#### 1. SE RÉSERVER DU TEMPS

Idéalement rédiger cette ordonnance la veille pour permettre éventuellement une analyse pharmaceutique, avec conseils de prise des médicaments, lors de la conciliation de sortie avec le pharmacien du service.

#### 2. RÉFLÉCHIR

Les traitements prescrits par l'AP-HP risquent d'être renouvelés en ville pour une durée indéfinie.

#### 3. FAVORISER LA PRESCRIPTION DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUÉS

- RÉDIGER VOS ORDONNANCES EN DCI AVEC OU SANS NOM DE SPÉCIALITÉ (avec nom des spécialités pour les médicaments biologiques<sup>[1]</sup>), en informant le patient que des génériques pourront être délivrés à l'officine sauf rares exceptions. S'aider de la fiche conciliation médicamenteuse, si elle existe (elle indique les médicaments que recevait le patient lors de son admission).
- FAVORISER LA PRESCRIPTION INFORMATISÉE (qui a l'avantage d'être toujours lisible et évite les erreurs médicamenteuses).

#### 4. RESPECTER LES CONDITIONS DE L'AMM

- Dans le cas contraire, indiquer la mention « prescription hors autorisation de mise sur le marché ». *Attention, dans ce cas, l'assurance maladie peut ne pas prendre en charge le traitement.*
- Penser à garder la justification dans le dossier médical du patient et à informer le patient.

#### 5. REPRENDRE LES MÉDICAMENTS UN À UN

- Peut-on les arrêter ? La pathologie est-elle traitée ? A-t-elle disparu ?
- Sont-ils adaptés à la ville ? (autres conditions de vie, d'alimentation, de sommeil, d'activité).
- Se méfier des doublons, penser aux interactions médicamenteuses, aux risques d'accumulation, aux effets indésirables.
- Bien diriger le patient : vérifier que le médicament prescrit est disponible en ville (attention aux médicaments réservés à l'usage hospitalier, sous ATU...). Lui indiquer les médicaments qui sont rétrocédables par une PUI.
- Adapter les traitements, les dosages et les formes galéniques au terrain du patient : âge, fonction rénale et hépatique, grossesse, allaitement.

#### 6. RESPECTER LES RÈGLES DE RÉDACTION

- Utiliser la bonne ordonnance (ordonnance bizona, ordonnance sécurisée...) où doit figurer le code FINESS de l'établissement et en y mentionnant le numéro RPPS (et son code-barres) du prescripteur.
- Écrire lisiblement (si ordonnance manuscrite).
- Préciser :
  - nom, prénom, âge du patient ;
  - poids pour les enfants ;
  - clairance de la créatinine en particulier pour le sujet âgé (Cockcroft) ;
  - forme et voie d'administration ;
  - dose par prise et fréquence des prises ;
  - durée du traitement.
- Dater et signer l'ordonnance avec le nom du prescripteur lisible.
- Pour les ordonnances bizonas, respecter la répartition des médicaments correspondants de l'ALD ou non.

#### 7. RENSEIGNER LE TRAITEMENT DE SORTIE DANS LE DOCUMENT DE SORTIE D'HOSPITALISATION

(favoriser l'utilisation du document HAS) qui permet d'informer le médecin traitant de toute modification de médicaments. Y préciser les modifications apportées par rapport aux traitements médicamenteux avant l'hospitalisation (suppression et/ou modification et le motif).

S'assurer de la présence d'une copie de l'ordonnance dans le dossier patient.

#### 8. EXPLIQUER LE TRAITEMENT AU MALADE (et vérifier qu'il l'ait compris).

#### 9. L'ORDONNANCE MÉDICAMENTEUSE N'EST PAS TOUT :

prévoir et renseigner dans le document de sortie les éventuelles prescriptions pour : RDV médicaux, examens complémentaires à faire, soins infirmiers, soins de rééducation, bon de transport, radiologie, arrêt de travail...

#### 10. RENDRE AU PATIENT LES MÉDICAMENTS QU'IL A APPORTÉ AVEC LUI LORS DE SON HOSPITALISATION.

En cas d'arrêt définitif d'un ou de plusieurs médicaments, lui proposer que la PUI de l'hôpital se charge de la destruction de ces médicaments. Tracer ce rendu (et cette destruction éventuelle) dans le dossier du patient.

## Protocoles antibiotiques AP-HP

Dans le cadre du déploiement du système d'information institutionnel Orbis, la COMAI AP-HP a débuté un travail d'**harmonisation des pratiques** de prescription et administration des antibiotiques.

Son objectif est de construire une base commune de **protocoles « AP-HP »**, standardisés et sécurisés, connus et accessibles pour tous les établissements de l'AP-HP.

Chaque protocole correspond au pré-paramétrage des informations nécessaires à la prescription d'une **perfusion** d'antibiotique (courte ou continue), définie *a minima* par :

- une posologie (dose, fréquence d'administration) ;
- un véhicule de dilution (nature et volume) ;
- une durée de perfusion.

Les posologies proposées dans un premier temps sont celles du **patient adulte sans comorbidités** (insuffisance rénale, hépatique ou autres adaptations posologiques), les plus fréquemment prescrites (AMM ou hors AMM).

Les modalités de préparation et données de stabilité préconisées par le Groupe des Référents en Infectiologie d'Île-de-France – GRIF<sup>[1]</sup> (ou, à défaut, les RCP), ont été utilisées. En complément, et afin de rester cohérent avec les pratiques majoritaires dans les hôpitaux de l'AP-HP, une **enquête** auprès des COMAI/référents antibiotiques locaux a été réalisée.

L'ensemble des protocoles (environ 250) ainsi validés (COMAI du 27/06/2016) ont été intégrés dans Orbis et sont directement utilisables pour les services concernés par la prescription informatisée *via* Orbis.

De plus, la synthèse complète de ce travail est mise à disposition sur le site intranet de la COMEDIMS et peut servir de support pour la création de protocoles dans les autres Logiciels d'Aide à la Prescription (LAP) en vigueur.

Ce thésaurus de protocoles AP-HP sera complété prochainement avec les autres anti-infectieux (antifongiques, antiviraux), les adaptations posologiques (fonction rénale ou hépatique) et la pédiatrie.

Il sera également complété par les protocoles concernant l'ensemble des médicaments du livret AP-HP et notamment pour les injectables.

### [Comai AP-HP]

[1] Médicaments dérivés du sang, vaccins, biosimilaires, médicament de thérapie innovante.

[1] *Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God*, Longuet P, Lecapitaine A.L, Cassard B, Bastita R, Gauzit R, Lesprit P, Haddad R, Vanjak R, Diamantis S, Groupe des référents en infectiologie d'Île-de-France (GRIF), Med Mal Inf 2016;46 (5) : 242-68.

## Prescriptions hors référentiels hors GHS : analyse des indications par la COMEDIMS

### La démarche

Dans le contexte du CBUS, le suivi du bon usage de l'utilisation des médicaments hors GHS est un axe prioritaire du plan d'action COMEDIMS 2016. La COMEDIMS a identifié et analysé les indications de prescriptions hors référentiels (c'est-à-dire hors AMM, hors PTT et hors RTU) les plus courantes afin d'établir des règles de prescription homogènes pour l'AP-HP et de mieux justifier de telles prescriptions auprès de nos instances.

Le travail a débuté fin 2015 en établissant une méthodologie de travail, en créant un réseau de référents Juste Prescription (JP) de chaque établissement concerné et en commençant l'analyse sur les premières spécialités hors GHS ayant un nombre important de prescriptions hors référentiels.

### La méthodologie de travail est la suivante :

- à partir des **données extraites des rapports CBUS** des différents établissements de l'AP-HP, les indications ayant plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP sont identifiées ;
- chaque indication fait l'objet d'une **recherche bibliographique** ;
- les **articles scientifiques pertinents** sont ensuite analysés et **classés selon le score HAS en niveau de preuve A, B ou C** (cf. tableau I) ;
- chaque article fait l'objet d'un résumé succinct et d'un **avis émis par indication par la COMEDIMS selon quatre catégories** (cf. tableau II) ;

Tableau I. Niveaux de preuve HAS

Niveau de preuve	Définition
GRADE A	<b>Preuve scientifiquement établie</b> (méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, études de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, analyse médico-économique de décision fondée sur des études bien menées) ; NIVEAU DE PREUVE 1
GRADE B	<b>Présomption scientifique</b> (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ; NIVEAU DE PREUVE 2
GRADE C	<b>Faible niveau de preuve</b> (études de moindre niveau de preuve) : <ul style="list-style-type: none"> <li>cas témoin ; NIVEAU DE PREUVE 3 ;</li> <li>séries de cas, consensus d'experts NIVEAU DE PREUVE 4.</li> </ul>

Tableau II. Avis COMEDIMS

Stg	Avis COMEDIMS	Définition
V	Indication validée	<b>Niveau de preuve suffisant</b> (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un <b>rapport bénéfice-risque favorable</b>
SAS	Sursis à statuer	Avis non encore émis en attente de la publication d'autres études, d'avis d'experts spécialistes et collégiales concernées ou de conclusions de groupes experts dédiés
NRC	Non recommandé	<b>Ne pas prescrire</b> (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risqué défavorable, non-supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées
IdD	Insuffisance de données	<b>Niveau de preuve encore faible</b> avec seulement présomption de bénéfice (indications IV Juste Prescription)

- selon les cas, il est fait appel aux compétences d'experts spécialisés dans l'indication étudiée ;
- le **document de synthèse** avec la bibliographie retenue figurant en fin de document est ensuite soumis aux référents Juste Prescription des différents Hôpitaux de l'AP-HP. Son format est de ce type :

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Avis COMEDIMS	Grade HAS document	Références bibliographiques
Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche du justificatif JP IdF, rappel AMM si nécessaire)		Nb de cas AP-HP Année	Nom auteur, année (type de document)  Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) Posologie

- Ce document, après finalisation et nouveaux avis d'experts éventuels, est validé en COMEDIMS et/ou une de ses sous-commissions (COMAI, COMED) pour ensuite être mis à disposition comme thésaurus sur le site intranet de la COMEDIMS et ainsi aider à la documentation des dossiers patients en cas d'utilisation dans une indication hors référentiel.

### Les premières analyses

**MABTHERA® (RITUXIMAB) : c'est la première spécialité concernée car la plus prescrite hors référentiel en cancérologie et hors cancérologie** (cf. tableau III).

Tableau III. Nombre de patients traités par Rituximab (Mabthera®) pour une indication hors référentiels hors GHS

Nombre de patients avec prescriptions hors référentiels	2014	2015
TOUTES SPÉCIALITÉS CONFONDUES HORS GHS	4 472 (100 %)	4 863 (100 %)
RITUXIMAB (MABTHERA®)	1 185 (26 %*)	1 469 (30 %*)
CANCÉROLOGIE	594	708
HORS CANCÉROLOGIE	591	761

\* % prescriptions hors référentiels toutes spécialités confondues hors GHS.

### Indications hors cancérologie

- En **2014, 16 indications** sélectionnées et analysées concernaient essentiellement : **médecine interne et maladies auto-immunes** (*myopathies inflammatoires, LED, maladie de DEVIC, pemphigoïde, myasthénie, Gougerot Sjögren, pneumopathies interstitielles hors fibrose, vascularites à ANCA*) ; **néphrologie** (*glomérulonéphrites diverses, syndrome néphrotique*) ; **greffes** (*cœur traitement curatif rejet, rein en désensibilisation induction*) ; **hématologie** (*anémie hémolytique auto-immune*).
- En **2015, 3 nouvelles indications** sont apparues : **encéphalite auto-immune à anticorps anti NMDA** (*N-Méthyl-D-Aspartate*) ; **neuropathie démyélinisante à anticorps anti MAG** (*Myelin Associated Glycoprotéin*) ; **sclérodémie systémique**.

### Indications en cancérologie

- En **2014, 19 indications** sélectionnées et analysées concernaient essentiellement **l'hémato-oncologie** : **LNH divers** (*du manteau, cérébral, marginal, folliculaire, MALT, leucémie à tricholeucocytes, diffus à grandes cellules B, Burkitt*) ; **autres lymphomes** (*POPPÉMA, réactivation EBV*) ; **maladie de Waldenström**.
- En **2015, aucune nouvelle indication émergente n'était notée et 2 indications étaient redescendues en dessous du seuil des 10 cas sur l'AP-HP** : *leucémie à tricholeucocytes, lymphome de Burkitt*.

En conclusion, les avis Comedims pour les 38 indications du rituximab analysées ont été : 10 indications validées, 1 indication en sursis à statuer, 5 indications non recommandées et 22 indications en insuffisance de données.

### LES DEUX ANTIFONGIQUES MYCAMINE® ET CANCIDAS® : point sur l'analyse en cours

Deux indications majoritaires pour Mycamine® et Cancidas® ont été identifiées dont une commune aux deux.

- Cancidas® (casprofungine) : en 2015, 2 indications sélectionnées (107 cas au total).**

**La proportion de casprofungine qui était prescrite hors référentiel** par rapport à l'ensemble des consommations de casprofungine **était de 8 % en 2015** (source Opale).

Les deux indications hors référentiels étaient : *Prévention des infections fongiques chez un patient après transplantation organe solide (hépatique, grêle, rein-pancréas) à haut risque infectieux ou en cas d'infection du liquide de conservation d'organe par Candida (rein, foie, pancréas) ; Prophylaxie primaire en onco-hématologie chez le receveur de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte en l'absence d'alternative (contre-indications aux azolés).*

- Mycamine® (micafungine) : en 2015, 2 indications sélectionnées (114 cas au total).**

**La proportion de micafungine qui était prescrite hors référentiel** par rapport à l'ensemble des consommations de casprofungine **était de 41 % en 2015** (source Opale).

Les deux indications hors référentiels étaient : *Prévention des infections fongiques chez un patient après transplantation organe solide (hépatique, grêle, rein-pancréas) à haut risque infectieux ; infection du liquide de conservation d'organe par Candida (rein, foie, pancréas) ; Sepsis sévère avec colonisation à Candida en néonatalogie.*

- L'INFLIXIMAB (REMICADE®, INFLECTRA®)**

Une analyse des prescriptions hors référentiel est actuellement en cours et devrait être disponible prochainement. Les premiers résultats sont les suivants : **219 cas avec une indication hors référentiels en 2015** correspondent à **4,5 % de tous les cas d'indications hors référentiel toutes spécialités hors GHS confondues** (198 cas pour Remicade® et 21 cas pour Inflectra®), soit **11 % de toutes les indications hors référentiels hors cancérologie et 4,5 % de toutes les indications cancérologie et hors cancérologie confondues**.

**Le pourcentage de prescription hors référentiels pour l'infliximab (toutes spécialités confondues) était de 6 % en 2015** (source Opale). **6 indications sélectionnées représentaient 167 cas soit 76 %** de l'ensemble des indications hors référentiels de l'infliximab. Les indications identifiées (analyse bibliographique en cours) sont : *sarcoïdose (et neurosarcoïdose), maladie de Behcet aigüe érosive résistante, arthrite juvénile idiopathique, syndrome SAPHO résistant, maladie de Verneuil (hidrosadénite suppurante), maladie du greffon versus hôte aigüe corticorésistante.*

[BS]

## Reco Thromboses AP-HP : disponible sur smartphone ou tablette !



Afin de contribuer au bon usage des antithrombotiques par les internes et les praticiens de l'AP-HP, la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles de l'AP-HP (COMEDIMS) a souhaité rendre plus accessible les recommandations sur le bon usage des antithrombotiques *via* une application disponible sous android et iOS, sur smartphones et tablettes.

Les antithrombotiques, notamment les anticoagulants oraux, appartiennent à la classe de médicaments à l'origine de la première cause d'effets indésirables graves et la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables<sup>[1]</sup>. Ils peuvent entraîner des hémorragies pouvant être très sévères, parfois mortelles, auxquelles sont confrontés régulièrement les professionnels de santé de l'AP-HP. Ces situations peuvent être évitées en respectant des recommandations de bon usage parfois complexes selon le médicament prescrit.

En permettant aux praticiens de l'AP-HP d'accéder directement sur leur smartphone aux recommandations de bon usage des antithrombotiques, l'AP-HP souhaite ainsi contribuer à réduire les accidents iatrogéniques de cette classe de médicaments.

Cette application, réalisée avec des équipes de l'AGEPS, permet concrètement d'obtenir des précisions sur les différentes pathologies cardio-vasculaires, les maladies thrombo-emboliques vasculaires, les terrains particuliers identifiés, l'éducation thérapeutique sous anticoagulants oraux, la gestion des antithrombotiques et de leur arrêt pour procédure...

La COMEDIMS remercie le groupe de travail Thromboses du GH Cochin-Hôtel-Dieu-Broca à l'initiative de ces recommandations et pour leur aide dans la mise à jour, et l'équipe Wind de la DSI pour son accompagnement et réactivité dans ce projet.

**Cette application gratuite est disponible sur Google Play et App Store.**

[1] ANSM. Les anticoagulants en France 2014 : états des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014

[IF]



## Bureaux de la COMEDIMS du 01/02/2016 et 11/04/2016 COMED du 07/03/2016 et 06/06/2016

### AVIS FAVORABLES À L'ADMISSION À L'AP-HP

**Abilify Maintena® 400 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue pré-remplie (aripiprazole/Otsuka) :** *schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral*; remplacement de la forme en kit à reconstituer, administration facilitée (bureau 01/02/2016).

**Cosentyx® 150 mg/1 mL, solution injectable en stylo ou en seringue pré-remplie (secukinumab/Novartis) :** *psoriasis, rhumatisme psoriasique actif si réponse inadéquate aux traitements de fond antirhumatismaux antérieurs, spondylarthrite ankylosante active si réponse inadéquate au traitement conventionnel, chez l'adulte* (COMED du 07/03/2016).

**Cerdelga® 84 mg, gélule (éliglustat/Genzyme) :** *maladie de Gaucher chez les métaboliseurs lents, intermédiaires ou rapides du CYP 2D6*; intérêt de la voie orale, maladie rare, impact financier relativement modéré, médicament rétrocedé non disponible en ville (COMED du 06/06/2016).

**Elocta® 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI et 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable (efmorococog alfa/Sobi) :** *hémophilie A*; pour les suites de traitement, intérêt thérapeutique limité (COMED du 06/06/2016).

**Erwinase® 10 000 UI/flacon, poudre pour solution pour injection (crisantaspase/Eusa Pharma — Jazz Pharmaceuticals) :** *leucémie aigüe lymphoblastique lorsqu'une hypersensibilité à l'asparaginase native ou péglée dérivée d'E. coli est apparue, en pédiatrie principalement, en association à d'autres agents chimiothérapeutiques*; intérêt en 2<sup>e</sup> ligne chez les patients ayant eu une réaction allergique aux autres types d'asparaginase (COMED du 07/03/2016).

**Evicel® (Ethicon) et Tisseel® (Baxter) (colles biologiques) :** maintien de l'admission des 2 produits en raison du recul insuffisant sur l'expérience de leur utilisation ne permettant pas de les mettre en concurrence pour n'en retenir qu'un ou de choisir préférentiellement l'un des deux. Un groupe « Colles » est envisagé en 2017 au cours duquel les 2 médicaments seront réévalués (COMED du 07/03/2016).

**Fluorocholine (18F) Cis Bio International® 225 MBq/mL, solution injectable :** *tomographie par émission de positons chez l'homme adulte dans la stadification initiale des formes à haut risque de cancer de la prostate et la recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique*; besoin de 2 fournisseurs différents en raison de difficultés d'approvisionnement (bureau du 11/04/2016).

**Gammanorm® 165 mg/mL, solution injectable (Octapharma) (flacons de 12 mL et 24 mL) :** *traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs chez les adultes et chez les enfants*; complément de gamme (bureau du 11/04/2016).

**Gazyvaro® 1 000 mg, solution à diluer pour perfusion (obinutuzumab/Roche) :** *LLC non précédemment traitée, chez les adultes ayant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose, en association avec le chlorambucil*; ASMR III, intérêt thérapeutique versus alternatives disponibles limité aux patients en rechutes multiples, population cible très restreinte (COMED du 07/03/2016).

**Ikerbis® 1 mg/mL, collyre en émulsion (ciclosporine/Senten) [Suite d'ATU] :** *kératite sévère chez des patients adultes ayant une sécheresse oculaire non améliorée par l'instillation de substituts lacrymaux*; seule spécialité disposant d'une AMM (COMED du 06/06/2016).

**Mestinon® LP 180 mg, comprimé LP (pyridostigmine/Meda Pharma) [suite d'ATU] :** *myasthénie grave non équilibrée avec la forme libération immédiate (LI)*; une réévaluation des consommations sera faite un an après sa commercialisation en ville (bureau du 01/02/2016).

**Nuwiq® 250 UI, 500 UI, 1000 UI et 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable (simococog alfa/Octapharma) :** *hémophilie A*; pour les suites de traitement, autres facteurs FVIII recombinants disponibles (COMED du 07/03/2016).

**Pédiaven® AP-HP nouveau-né sans oligo-éléments, solution pour perfusion, poche de 250 mL (mélange binaire pour nutrition parentérale: acides aminés + glucose/Fresenius Kabi) :** *nutrition parentérale du nouveau-né prématuré et du nouveau-né présentant une intolérance digestive, totale ou partielle*; relais de Pédiaven® NN1 et NN2, poches bi-compartmentées de formule équivalente à celle de NP 100® (flacons) (bureau du 01/02/2016).

**Rixubis® 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI et 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable (nonacog alfa/Baxalta) :** *hémophilie B*; pas d'intérêt par rapport à Benefix® mais avis favorable pour les suites de traitement (COMED du 07/03/2016).

**Tixtar® 550 mg, comprimé pelliculé (rifaximine/Alfa Wasserman) :** *prévention des rechutes d'encéphalopathies hépatiques clinique, chez l'adulte*; besoin thérapeutique hospitalier avec consommations prévisionnelles importantes, aucune alternative disponible, médicament antibiotique à utiliser dans le strict respect de l'AMM (COMED du 06/06/2016).

**Ultibro Breezhaler® 85 µg/43 µg, poudre pour inhalation en gélule (indacatérol + glycopyrronium/Novartis) :** BPCO ; radiation de la liste des médicaments disponibles chez le grossiste répartiteur car consommations annuelles importantes et admission à l'AP-HP (bureau du 11/04/2016).

**Votubia® 2,5 mg, 5 mg et 10 mg comprimé (évérolimus/Novartis) :** adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui présentent un risque de complications mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate ; astrocytome sous épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à STB nécessitant une intervention thérapeutique, mais non candidat à une résection chirurgicale de SEGA ; ASMR II et III, consommations prévisionnelles faibles mais non disponible auprès du grossiste (bureau du 11/04/2016).

**Zalviso® 15 µg comprimés sublinguaux en cartouches de 40 comprimés (sufentanil/Grunenthal) :** douleurs aiguës postopératoires modérées à sévères ; mise à disposition des appareils de contrôle par le laboratoire avec réévaluation à 1 an, utilisation réservée aux patients sans voie IV dans le cadre d'une analgésie multimodale, dans les situations cliniques qui seront définies par le CLUD (COMED du 06/06/2016).

**Zydelig® 100 mg et 150 mg, comprimé pelliculé (idelalisib/Gilead) :** association au rituximab dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) après au moins un traitement antérieur et en monothérapie dans le lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitements antérieures ; ASMR III dans la LLC (COMED du 06/06/2016).

**Zykadia® 150 mg, gélule (cécritinib/Novartis) :** traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé avec réarrangement du gène ALK-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib (COMED du 07/03/2016).

#### SUITES D'ATU :

#### AVIS FAVORABLES TEMPORAIRES POUR INITIATIONS ET/OU SUITES DE TRAITEMENTS

**Préambule :** seules les indications remboursées, en rétrocession et en hospitalisation, pendant la période transitoire des suites ATU sont précisées. L'indication AMM peut donc être plus large que l'indication remboursée en suite ATU. Ces indications remboursées sont renseignées dans le référentiel juste prescription AP-HP. Elles sont valables pour les initiations de traitement lorsqu'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques, ou en cas d'échec et/ou de contre-indications aux alternatives thérapeutiques.

**Blinicyto® 38,5 µg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (blinatumomab/Amgen SAS) :** chez l'adulte dans : 1/leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire, pour les initiations et les suites de traitement ; 2/LAL à précurseurs B en rémission hématologique complète, définie par un taux de blastes médullaires inférieur ou égal à 5 % après au moins trois cycles de chimiothérapie intensive, et avec présence d'une maladie résiduelle minimale à un taux supérieur ou égal à  $10^{-4}$ , uniquement pour les suites de traitement (bureau du 01/02/2016).

**Kyprolis® 60 mg, poudre pour solution pour perfusion (carfilzomib/Amgen) :** traitement du myélome multiple sans alternative thérapeutique, pour les suites de traitement ATU (bureau du 01/02/2016).

**Praxbind® 2,5 g/50 mL, solution injectable pour perfusion (idarucizumab/Boehringer Ingelheim) :** réversion spécifique du dabigatran chez les adultes traités par Praxada® (dabigatran éxétilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise : urgence chirurgicale ou procédures urgentes ; saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés ; encadrement nécessaire par des recommandations de bon usage (bureau du 01/02/2016).

#### MISES EN CONCURRENCE (MEC)

**Abasaglar® 100 UI/mL, stylo prérempli et cartouche (insuline glargine/Biogen) :** MEC sur la DCI insuline glargine avec Lantus®. Pour les patients déjà traités par l'insuline glargine non retenue à l'AP-HP, un lot supplémentaire sera mis à disposition (art L.5125-23-2 du CSP concernant les biosimilaires) (COMED du 06/06/2016).

**Adancor®, Ikorel® et génériques, 10 mg et 20 mg, comprimé (nicorandil/Merck Serono/Sanofi/Biogaran) :** MEC sur la DCI nicorandil (consommations importantes et création d'un groupe générique), restriction de l'indication en seconde intention dans l'angor (recommandations de l'EMA) avec augmentation de la posologie initiale (bureau du 01/02/2016).

**Lyrice® 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg, gélules (prégabaline/Pfizer) et ses génériques :** avis favorable à une MEC sur la prégabaline avec la participation de Lyrice® et de ses génériques en raison de l'équivalence scientifique entre l'ensemble des spécialités appartenant au groupe générique (bureau du 11/04/2016).

**Rotop-NAnoHSA® 0,5 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique (nanocolloïdes d'albumine humaine/Iba molecular) et de Nanocoll®, trousse pour préparation radiopharmaceutique (nanocolloïdes d'albumine humaine/Cis bio molecular) :** MEC sur les nanocolloïdes d'albumine humaine à marquer au technetium [99mTc] avec participation de Rotop-NAnoHSA® et Nanocoll® (COMED du 07/03/2016).

**Xeroquel LP® 50 mg, 300 mg et 400 mg, comprimés (quétiapine/AstraZeneca) et ses génériques :** avis favorable à une MEC sur la DCI quétiapine avec la participation de Xeroquel LP® et de ses génériques sous réserve de la décision de justice pour n'en retenir qu'un seul (équivalence scientifique) (bureau du 11/04/2016).

**Ydralbum® 200 g/L (20 %), solution pour perfusion en flacons de 50 mL et 100 mL (albumine humaine/LFB Biomédicaments) :** participation à la MEC sur l'albumine humaine 20 %, volumes 50 mL et 100 mL et entre les formes flacons et poches en privilégiant la forme poche pour ne retenir qu'une seule spécialité de volume 50 mL et qu'une seule spécialité de volume 100 mL avec le même fournisseur (effet gamme) (bureau du 11/04/2016).

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

**Levidcen® 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1 000 mg, granulés enrobés en sachet (lévétiracétam/Advicenne) :** épilepsie (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire à partir de 1 mois ; crises myocloniques et crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans) ; pour les suites de traitement, médicament non générique, impact négatif sur les PHEV, alternatives disponibles (bureau du 01/02/2016).

**Somatuline® LP 90 mg, solution injectable en seringue pré-remplie (lanréotide acétate/Ipsen) :** acromégalie ; symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes ; tumeurs neuroendocrines : ajustement posologique impossible avec les autres dosages disponibles car seringues non graduées, faibles consommations prévisionnelles (bureau du 11/04/2016).

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

**Flebogamma® DIF 50 mg/mL et 100 mg/mL, solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale en IV/Instituto Grifols) :** contre-indication chez l'enfant entre 0 et 2 ans avec risque d'erreurs et complexification de la gestion des Ig IV en particulier dans les hôpitaux pédiatriques, aucun avantage par rapport aux autres Ig IV (ASMR V) (COMED du 07/03/2016).

**Instillagel® Lido 2 %, gel lubrifiant stérile en seringue pré-remplie (lidocaïne/Hepatoum) :** facilite l'insertion de cathéters et d'instruments dans les orifices corporels naturels avec prise en charge de la douleur, et durant les interventions chirurgicales dans la région urogénitale ; privilégier une action pharmacologique principale anesthésiante plutôt que lubrifiante en urologie, statut de DM et alternative disponible avec AMM (bureau du 01/02/2016).

**Noradrénaline Aguetant® 25 mg/50 mL (0,5 mg/mL), solution pour perfusion en flacon de 50 mL :** urgences hypotensives nécessitant des doses croissantes de noradrénaline chez les adultes pesant plus de 50 kg ; indication restrictive, absence de besoin, coût par mg 31 fois plus élevé que pour les ampoules à diluer actuellement en marché, risque de confusion, alternative disponible (bureau du 11/04/2016).

**Pixuvri® 29 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (pixantrone/Servier) :** monothérapie chez les adultes atteints d'un LNH agressif à cellules B, à rechute multiple ou réfractaire ; en 5<sup>e</sup> ligne ou supérieure, absence de bénéfice établi chez patients réfractaires au dernier traitement ; SMR faible, réévaluation après levée de l'AMM conditionnelle (rapport prévu fin 2016) (COMED du 06/06/2016).

**Respreza® 1 000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion (alpha-1 antitrypsine/CSL Bering) :** déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine chez les adultes afin de ralentir la progression de l'emphysème ; absence de présentation à 4 g pour laquelle il existe un besoin à l'AP-HP rendant impossible l'effet gamme (bureau du 11/04/2016).

**Signifor® 20 mg, 40 mg et 60 mg, poudre et solvant pour suspension injectable : acromégalie ;** autorisation pour d'éventuelles dérogations d'achat locales après recherche d'alternatives (médicament de ville non disponible chez le GRP, pas de caractère d'urgence, consommations prévisionnelles très faibles, risque de confusions avec la forme à libération immédiate, alternatives disponibles) (COMED du 07/03/2016).

#### RADIATIONS

**Abilify Maintena® 400 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée (aripiprazole/Otsuka) :** remplacement par la forme en seringue pré-remplie (bureau 01/02/2016).

**Nepressol® 25 mg, poudre et solvant pour préparation injectable (dihydralazine/Primus Lab) :** certaines pré-éclampsies ; consommations très faibles, maniement difficile, voire dangereux, exclu d'utilisation de la Recommandation Formalisée d'Experts de 2009 sur la pré-éclampsie (bureau du 11/04/2016).

**Prostine E2® 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (dinoprostone/Pfizer) :** déclenchement du travail à terme, déclenchement du travail pour raison médicale, mort fœtale in-utero ; arrêt de commercialisation, utiliser une des autres formes de dinoprostone commercialisées (bureau du 11/04/2016).

#### POUR INFORMATION

**Gutron® 2,5 mg, comprimé (midodrine/Takeda) :** restriction de l'indication au traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives avec dysautonomie avérée : réévaluation ANSM du rapport bénéfice/risque (bureau du 01/02/2016).

**Risperidone® mylan 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg, comprimé orodispersible (rispéridone/Mylan), Risperdal® 1 mg/1 mL, solution buvable et Risperdalconsta® 25 mg/2 mL, 37,5 mg/2 mL et 50 mg/2 mL (rispéridone/Janssen Cilag) :** risque d'effets indésirables plus importants chez l'enfant que chez l'adulte, utilisation de la forme injectable chez l'enfant non approuvée (bureau du 11/04/2016).

**Tachosil®, matrice pour collage tissulaire (fibrinogène et thrombine humains/Takeda) :** respecter les modalités d'administration du RCP afin de minimiser les risques d'adhérences gastro-intestinales susceptibles de provoquer une occlusion (bureau du 11/04/2016).

[CT], [IF]

## Enquête anti-SARM un jour donné à l'AP-HP

Cette enquête a permis d'analyser la prescription des anti-SARM à travers trois principaux critères : durée et pertinence du traitement, tenue du dossier médical. Comme pour l'enquête sur l'amoxicilline/acide clavulanique menée l'année précédente, le principe était celui d'une enquête un jour donné menée par les référents antibiotiques.

Un total de 37/39 hôpitaux a participé. **Les données de 196 patients** (162 adultes et 34 enfants) **ont été collectées dans les 26 hôpitaux** ayant eu au moins un patient traité par anti-SARM le jour de l'enquête.

L'analyse principale a porté sur un sous-groupe constitué de 179 patients (145 adultes et 34 enfants) ayant eu une infection documentée ou présumée à cocci Gram +. Les patients ayant reçu un traitement par vancomycine *per os* pour traiter une infection à *Clostridium difficile*, pour traiter une tuberculose ou les patients ayant un verrou sans anti-SARM systémique associé ont été exclus. La vancomycine a été prescrite chez 121 patients, la teicoplanine chez 21 patients, la daptomycine chez 18 patients et le linézolide chez 19 patients. Les 5 indications les plus fréquentes ont été les infections de cathéter (27 %), les infections ostéo-articulaires (19 %), les neutropénies fébriles (17 %), les infections de la peau et des parties molles (11 %), les pneumopathies (9 %). Le traitement anti-SARM était probabiliste dans 52 % des cas, avec une durée médiane de 9 jours (0-56) ; la durée médiane a été de 13 jours (2-69) pour

les infections documentées. Une forte fréquence des staphylocoques coagulase négative Méti-R (SConMR) a été notée parmi les infections documentées (44 %).

Parmi les 196 dossiers de l'enquête, **l'indication était renseignée dans 88 % des cas, la réévaluation du traitement à 48/72 h dans 41 % des cas et la réévaluation à 7 jours dans 27 % des cas.** L'évaluation par le référent antibiotique a abouti à au moins une remarque dans 41 % des cas. La prescription a été jugée non pertinente dans son indication chez 12 % des patients, et dans sa durée chez 19 % des patients.

En conclusion, **la cible principale des anti-SARM est le SConMR.** Le nombre relativement important de pneumopathies traitées pose question, ainsi que les durées prolongées de traitement des pneumopathies et des neutropénies fébriles. Il s'agit d'un point d'amélioration majeur identifié. Des marges de progression existent également sur la tenue du dossier et sur la durée du traitement, qui paraît plus génératrice de la variation des consommations d'antibiotiques que le choix de l'antibiotique lui-même.

*Pour en savoir plus, consulter les comptes rendus de la COMAI du 31 mars et du 27 juin 2016 sur le site de la COMEDIMS.*

[CT] [IF]

## Bureaux de la COMEDIMS du 01/02/2016 et 11/04/2016 COMAI du 31/03/2016 et 27/06/2016

### AVIS FAVORABLES

**Sirturo® 100 mg, comprimé (bédaquilline/Janssen) [Suite d'ATU] :** tuberculose pulmonaire multirésistante chez les patients adultes, lorsqu'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible ; avis obligatoire du CNR, prescription à partir de fiches d'initiations ou fiche de réévaluation à 6 mois (COMAI du 27/06/2016).

**Bactiseptic Orange® en flacon de 40 mL, de Bactiseptic Incolore® en flacon de 40 mL, de Bactiseptic Orange® en flacon de 250 mL et de Bactiseptic Incolore® en flacon de 250 mL :** avis favorable temporaire par défaut (seuls produits de même gamme disponibles en colorées et incolores, dans un volume ≤ 40 mL). La COMAI regrette la mauvaise qualité de l'étiquetage (COMAI du 27/06/2016).

**Cresemba® 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et 100 mg gélules (isavuconazole/Basilea pharmaceutica) [suite d'ATU] :** aspergillose invasive ; mucormycose chez les patients pour lesquels l'amphotéricine B est inapproprié ; place dans la stratégie thérapeutique, notamment en traitement de 2<sup>e</sup> ligne de la mucormycose, utilisation d'une fiche de prescription préconisée (COMAI du 27/06/2016).

**Norvir® 100 mg, poudre pour suspension buvable en sachets (ritonavir/Abbvie) :** remplacement de la solution buvable, les patients doivent disposer d'une prescription initiale hospitalière de cette forme pour la poursuite du traitement (bureau du 11/04/2016).

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

**Sivextro® 200 mg, comprimé pelliculé (tédizolide/MSD) :** infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte ; absence de besoin, données très limitées sur un éventuel avantage en termes de

tolérance par rapport au comparateur disponible à l'AP-HP, risque d'utilisation hors AMM avec une durée de traitement prolongée, prix élevé (COMAI 31/03/2016).

### RADIATIONS

**Norvir® 80 mg/mL, solution buvable :** remplacement par la forme en sachets de poudre pour suspension buvable (bureau du 11/04/2016).

**Trobicine® 2 g, poudre et solvant pour solution injectable (spectinomycine/Pfizer) :** blennorragies gonococciques aiguës chez l'homme et cervicites gonococciques chez la femme ; arrêt de commercialisation, consommations quasi nulles et alternatives disponibles (ceftriaxone et céfixime) (bureau du 01/02/2016).

### RECOMMANDATIONS

**Mycamine® 50 mg et 100 mg, poudre pour solution pour perfusion (micafungine/Astellas pharma) :** tenir compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques, à n'utiliser que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée, utiliser les documents de minimisation des risques et les conserver dans le dossier patient (bureau du 11/04/2016).

**Vaccin rabique pasteur®, poudre et solvant pour suspension injectable (vaccin rabique inactivé/Sanofi Pasteur MSD) :** il est obligatoire de contacter les centres antirabiques (CAR) ; il est exceptionnellement possible d'obtenir une délégation au médecin hospitalier pour le début de la prise en charge post-exposition rabique dans les cas urgents et pour la vaccination uniquement (car seuls CAR détiennent les immunoglobulines antirabiques) (bureau du 11/04/2016).

[CT], [IF]

## L'essentiel du groupe d'experts « dispositifs d'expansion vertébrale et de vertébroplastie », 22/09/2016

La vertébroplastie (avec ou sans expansion vertébrale) est réalisée pour la réduction de fractures d'origine ostéoporotique, **traumatique ou tumorale**, mais aussi dans certains cas de cyphose (notamment chez la personne âgée où l'indication est croissante du fait du vieillissement de la population).

Trois techniques peuvent être effectuées : une expansion vertébrale avec un **dispositif médical (DM) non implantable** (ballon/lamelle) ou **implantable** (DMI) (de type « cric », stent ou ballon restant à demeure) **suivie d'une injection de ciment**, ou une **simple cimentoplastie** sans expansion vertébrale au préalable. Les objectifs sont la recherche de l'**antalgie** (fractures d'origine cancéreuse), la **restauration de hauteur** ou la **correction d'angle** (chirurgie orthopédique). Les **risques** associés à la vertébroplastie sont notamment les **fuites de ciments** que les experts cherchent à limiter au maximum selon les indications.

Des experts en chirurgie orthopédique et en neuroradiologie interventionnelle ont été réunis pour l'évaluation des **besoins à l'AP-HP** pour ces 3 techniques identifiées.

Depuis la dernière évaluation en novembre 2014, 5 nouveaux dispositifs d'expansion non implantables et 6 nouveaux ciments ont été identifiés. Un **bilan des consommations** à l'AP-HP montre une stabilité des ballons depuis 2014 mais une croissance des dispositifs implantables, portée par le DM de type « cric » SpineJack® (Vexim).

### Dispositifs d'expansion vertébrale non implantables

Au total, 10 dispositifs (8 fournisseurs) ont été identifiés dont 9 ballons et un nouveau système en forme de lamelle. En ce qui concerne les **données cliniques**, seule la société Medtronic dispose d'études prospectives, comparatives, randomisées pour sa gamme Kyphon®.

Selon les experts présents, les différents **ballons d'expansion vertébrale** commercialisés sont **équivalents ou proches** : un **avis favorable à une mise en concurrence** est donc émis pour retenir 2 dispositifs afin d'assurer la sécurité d'approvisionnement.

La lamelle **Tektona®** (Spineart) dispose d'un **faible recul clinique** (commercialisation récente). Le groupe émet un **sursis à statuer** pour son référencement en central dans l'attente de résultats de nouvelles études.

### Dispositifs d'expansion vertébrale implantables

À ce jour, 3 dispositifs sont actuellement commercialisés, et tous ont déjà été évalués par le CODIMS en 2014. Depuis, **aucun changement majeur** n'a été identifié, **5 nouvelles études** ont été publiées, dont 2 études prospectives multicentriques et concernent le « cric » **SpineJack®**. **Des études sont en cours ou sont à venir pour les 3 dispositifs.**

Selon les experts présents, ces dispositifs ne sont pas équivalents et ne peuvent pas être mis en concurrence. Le « **cric** » **SpineJack®** est utilisé principalement en orthopédie pour sa capacité satisfaisante de redressement de la vertèbre mais pas dans les situations où le risque de fuites de ciment est augmenté ou lorsqu'il existe un risque de perforation du plateau

vertébral (personne âgée, cancérologie). Le **stent VBS®** est utilisé en cas de risque de rupture du mur postérieur vertébral ou de fuites (fractures d'origine ostéoporotiques et traumatiques). Le groupe **maintient son avis favorable** au référencement en central de ces 2 DMI.

Le **ballon implantable VesselX®** a un réel intérêt en cas de **métastases**: un **avis favorable** à son référencement est donc émis dans cette indication. Pour les fractures d'origine **ostéoporotique**, une étude comparative *versus* ballon va démarrer prochainement, un **sursis à statuer** est émis dans cette dernière indication, dans l'attente des résultats de l'étude à venir. Une réévaluation dans 1 an sera réalisée.

### Ciments de vertébroplastie

Sur les 16 ciments identifiés (11 fournisseurs), 8 ciments sont de **haute viscosité**, 3 ciments sont de **moyenne viscosité** et 5 ciments sont de **faible viscosité**.

Selon les experts, **pour les 3 dispositifs d'expansion implantables**, il est préférable d'utiliser le ciment proposé par la société et qui est associé au dispositif (caractéristiques techniques et propriétés mécaniques adaptées au DMI). En revanche, **pour les dispositifs non implantables**, les ciments n'étant pas captifs, le groupe propose une mise en concurrence. Un avis défavorable est émis pour le référencement du **seul ciment de vertébroplastie contenant un antibiotique** actuellement sur le marché (manque de preuves cliniques).

### Conclusion

La consommation en dispositifs de vertébroplastie et ciments tend à augmenter, cette croissance s'explique par le vieillissement de la population et la prise en charge précoce de la cyphose. Les ballons non implantables sont les plus nombreux sur le marché actuel, mais les 3 dispositifs d'expansion implantables offrent de nouvelles spécificités permettant des utilisations ciblées.

*Pour en savoir plus, consultez le compte-rendu de cette séance sur le site intranet (rubrique COMEDIMS/CODIMS/Compte-Rendu Groupe Experts/Septembre 2016).*

[JS], [ALC]

## CODIMS 21/03/2016, du 13/06/2016 et bureau du 11/04/2016

### AVIS FAVORABLES

**Enterra II® (Medtronic)**, **neurostimulateur gastrique** indiqué dans le *traitement des nausées et vomissements chroniques rebelles (pharmaco-résistants) des gastroparésies*. Avis favorable au référencement en central AP-HP de la génération II du neurostimulateur gastrique Enterra®, sous réserve d'une substitution de référence sans incidence financière sur la procédure d'achat en cours (prix identique à la version précédente) (CODIMS 21/03/2016).

**Coupler® (Peters Surgical)**, **implant pour anastomoses termino-terminales et termino-latérales des vaisseaux** de 0,8 mm à 4,3 mm de diamètre et d'une épaisseur égale ou inférieure à 0,5 mm lors des procédures de microchirurgie. Avis favorable au référencement en central AP-HP (besoin exprimé par les services de chirurgie esthétique/reconstructrice et ORL/maxillo-faciale), sous réserve d'une négociation du prix (de l'ancillaire notamment) et de la mise en œuvre de la procédure d'achat. Un bilan du suivi des consommations sera effectué lors d'un prochain CODIMS 1 an après le début du marché (CODIMS 13/06/2016).

**Cova+ Card (Biom'up)**, **antiadhérentiel** indiqué dans la *prévention de la formation des adhérences post-chirurgicales*. Avis favorable au référencement en central AP-HP en **chirurgie cardiothoracique** (besoin confirmé de disposer d'un anti-adhérentiel dans cette discipline chirurgicale, seul dispositif ayant le marquage CE en chirurgie cardiothoracique à ce jour), sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat. Une réévaluation de ce dispositif en chirurgie cardiothoracique est prévue dans 2 ans, avec retour des utilisateurs. Pour remarque, l'évaluation est réalisée uniquement en chirurgie cardiothoracique, dans un contexte de retrait de l'indication de l'antiadhérentiel **Seprafilm®** (Sanofi Aventis) en chirurgie cardiothoracique (à l'occasion du renouvellement du marquage CE). Seprafilm® est maintenu en marché central pour son indication en *chirurgie hépatique* (CODIMS 13/06/2016).

### RÉÉVALUATION DE DISPOSITIF APRÈS RETOUR D'EXPIRIENCE DES UTILISATEURS

**Licox®**, sonde de surveillance de la pression partielle en oxygène réservée à des indications ciblées: *surveillance de la vascularisation des lambeaux libres enfouis et des lambeaux sur phototype foncé* (CODIMS 24/11/2014). Maintien de l'avis favorable au référencement en central AP-HP sous réserve que le protocole de l'étude initiée prochainement en chirurgie reconstructrice et esthétique à l'HEGP soit présenté dès que possible aux membres du CODIMS et sous réserve que le dispositif soit réévalué en tenant compte des résultats à 1 an de cette étude. La réévaluation ne concernait que le domaine de la **chirurgie esthétique et plastique, reconstructrice et chirurgie maxillo-faciale** (CODIMS 21/03/2016).

### SURSIS À STATUER

**EscarProtect® (Métanoia Santé)**, mousse en spray, flacon de 60 mL, indiqué pour la *protection et soin cutané des dermatites d'irritation et de contact sur peaux saines et peaux altérées réactives à très réactives du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte (corps et visage)*: sursis à statuer pour le référencement en central AP-HP **dans l'attente du renouvellement des**

**marchés des produits dermatologiques** (à l'occasion d'un prochain appel d'offres « Médicaments ») (aucun consensus sur la place de la mousse EscarProtect® dans la stratégie thérapeutique, alternatives nombreuses (médicaments ou dispositifs médicaux), absence d'étude comparative publiée) (CODIMS 21/03/2016).

### RÉÉVALUATIONS DE CLASSE

**DISPOSITIFS DE THROMBECTOMIE MÉCANIQUE (STENTS RETRIEVERS) ET DISPOSITIFS DE THROMBOASPIRATION** indiqués pour la *restauration du débit sanguin dans le système neurovasculaire par extraction de thrombus, chez des patients ayant subi un accident vasculaire cérébral ischémique (patients non éligibles au traitement par l'activateur tissulaire du plasminogène par voie intraveineuse (tPA IV) ou chez lesquels ce traitement échoue)* (CODIMS 21/03/2016).

La réévaluation de cette classe de dispositifs fait suite notamment à la **publication de 5 études en 2015**, toutes en faveur de la thrombectomie mécanique associée à la thrombolyse IV lors de la phase aiguë d'un AVC ischémique sur le critère de l'évolution fonctionnelle.

### Dispositifs de thrombectomie mécanique (stents retrievers)

Compte tenu de l'intérêt de la technique de thrombectomie, de son développement (résultats positifs de 5 études) et des retours des neuroradiologues, le CODIMS est favorable au maintien en marché central AP-HP de plusieurs dispositifs :

- **maintien de l'avis favorable** au référencement en central AP-HP des dispositifs de thrombectomie **Solaire 2® (Medtronic)** (recul d'utilisation et dispositif le plus évalué à ce jour), **Capture LP® (Medtronic)** (intérêt pour les caillots distaux), **pREset® (Phenox)** (intérêt du 3 x 20 mm pour les caillots distaux), **TrevoProVue XP® (Stryker)**, **Eric® (Microvention)** sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat;
- **avis favorable** au référencement en central AP-HP du dispositif de thrombectomie **Embotrap® (Neuravi)** (essais souhaités par les centres), sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat et sous réserve d'un prix proposé du même ordre que le dispositif le moins coûteux déjà en marché actuellement;
- **avis défavorable** au référencement en central AP-HP des dispositifs de thrombectomie **Catch +® (Balt)** et **Revue SE® (Codman)** (absence de demandes des centres de neuroradiologie de l'AP-HP).

### Dispositifs de thromboaspiration

Compte tenu du développement de cette technique, notamment en cas d'échec de la thrombectomie et de l'élargissement de l'offre (4 fournisseurs *versus* 1 en 2014), le CODIMS est favorable au référencement en central AP-HP de plusieurs dispositifs :

- **maintien de l'avis favorable** au référencement en central AP-HP des dispositifs de thromboaspiration **3 MAX®, 5 MAX ACE® et 5 MAX ACE 064® (Penumbra)**, sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat;

- **avis favorable** au référencement en central AP-HP du dispositif de thromboaspiration **SOFIA® et SOFIA +® (Microvention)** sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat;

- **avis de radiation** du marché central AP-HP des dispositifs de thromboaspiration **4 MAX®, 5 MAX® (Penumbra)** (absence de consommations des centres de neuroradiologie de l'AP-HP);

- **avis défavorable** au référencement en central AP-HP des dispositifs de thromboaspiration **ARC® et ARC Mini® (Medtronic)** et **AXS Catalyst® (Stryker)** (absence de demandes des centres de neuroradiologie de l'AP-HP).

Le CODIMS souhaite une **réévaluation des dispositifs de thrombectomie et de thromboaspiration dans un an**.

**DISPOSITIFS POUR CURES DE PROLAPSUS PAR VOIE BASSE AVEC INCISION VAGINALE UNIQUE** indiqués dans le *traitement du prolapsus vaginal antérieur (cystocèle), apical (hystérocèle) et/ou postérieure (rectocèle)* (CODIMS 13/06/2016).

La réévaluation de la classe des dispositifs pour cure de prolapsus par voie basse à incision vaginale unique fait suite à l'**arrêt de commercialisation du dispositif Elevate® (AMS – Astora)** (03/2016) qui était le seul de cette classe à être référencé en marché central AP-HP.

Compte tenu du **besoin exprimé par certains chirurgiens en gynécologie** de référencer ces dispositifs mais considérant que les quantités prévisionnelles sont **globalement faibles** à l'AP-HP et qu'**aucun de ces dispositifs ne dispose de données cliniques de haut niveau de preuve**, le CODIMS émet :

- **avis favorable** au référencement en central AP-HP du dispositif **Uphold® (Boston Scientific)** (voie antérieure) (dispositif le plus évalué de sa classe, disposant d'un recul d'utilisation suffisant et d'études en cours), sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat;
- **avis défavorable** au référencement en central AP-HP du dispositif **Surelift® (AB Medica)** (en raison de la fixation de 2 des bras de la prothèse par voie TOT);
- **sursis à statuer** pour les 10 autres dispositifs de cure de prolapsus par voie basse, à incision vaginale unique (**MIPS®/Surelift® Link (AB Medica)**, **Ingynious®/BSC® (AMI)**, **Nuvia SI® (Bard)**, **Pinnacle® (Boston Scientific)**, **Restorelle direct fix® (Coloplast)**, **Endofast Reliant® (Cousin Bioserv)**, **Calistar® (A/S/P)/Splentis® (Surgynal)**), dans l'attente de leur évaluation par les centres de l'AP-HP qui le souhaitent *via* des essais et/ou des marchés locaux (manque de données cliniques actuellement).

Une nouvelle **réévaluation de la classe des dispositifs pour cure de prolapsus par voie basse, à incision vaginale** sera envisagée avant le renouvellement de l'appel d'offres « Tuteurs urétéraux, guides et implants de renfort pour cure d'incontinence urinaire d'effort féminine » (dans 1 an), afin d'éviter une mise en concurrence.

Le CODIMS rappelle que la pose de ces dispositifs pour cure de prolapsus par voie basse, à incision vaginale unique, nécessite une **formation obligatoire**.

[JS] [ALC]

## Antibiotiques à l'AP-HP : consommation en 2015

En 2015, la consommation des antibiotiques (J01) avec les imidazoles *per os* ainsi que la rifampicine (en DDJ/1 000 JH > 24 h), est restée relativement stable par rapport à 2014 (- 0,8 %) après une progression positive observée en 2012 et en 2013.

Par rapport à 2011, cette consommation représente une évolution de + 3,3 %. Cette progression reste plus importante que celle de l'activité d'hospitalisation. Le nombre de journées d'hospitalisation complètes évolue de + 1,6 % par rapport à 2011. L'amoxicilline utilisée seule contribue fortement à l'évolution des consommations depuis 2011 (+ 14 % en 2015 par rapport à 2011 soit 91 % de contribution).

### Consommation en DDJ/1 000 JH > 24 h par famille d'antibiotiques

En 2015, la consommation de l'**amoxicilline** et de l'**acide clavulanique** augmente de + 2 % pour atteindre 126,4 DDJ/1 000 JH > 24 h. Cette augmentation fait suite à deux années de diminution en 2013 (- 2,8 %) et en 2014 (- 7 %).

La consommation de la **pipéracilline** au global AP-HP est de 21,7 DDJ/1 000 JH > 24 h soit une progression de +7,9 % en 2015. Il est intéressant de remarquer que la consommation de la pipéracilline est en augmentation continue sur les cinq dernières années pour atteindre une évolution de + 41,7 % par rapport à 2011. Cette consommation est essentiellement concentrée sur l'association avec l'inhibiteur de l'enzyme. En 2015, cette consommation représente 20 DDJ/1 000 JH > 24 h alors que la pipéracilline toute seule représente 1,7 DDJ/1000JH > 24h.

La consommation des **céphalosporines** 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations a augmenté légèrement en 2015 avec + 1,3 %. Cette consommation, au global AP-HP, s'élève à 44,7 DDJ/1 000 JH > 24 h. La céftriaxone reste l'antibiotique le plus consommé de cette classe. Sa consommation continue de diminuer depuis 2012 et connaît ainsi une baisse en 2015 de - 12 %. À noter la progression de la consommation de céfotaxime qui progresse de + 14 % en 2015. La cefepime connaît une progression continue depuis 2011. En 2015, l'évolution de la cefepime est de 7,7 % par rapport à 2014 et + 110 % depuis 2011.

Au global, la consommation des **fluoroquinolones** poursuit sa diminution en 2015 avec - 8,4 % par rapport à 2014 cumulant ainsi une baisse globale de - 17,3 % depuis 2011 (37,2 DDJ/1 000 JH > 24 h en 2015). Cette baisse de la consommation porte sur toutes les fluoroquinolones sauf celle de la levofloxacine qui augmente en 2014 de + 5,9 %. La ciprofloxacine reste la fluoroquinolone la plus utilisée devant l'ofloxacine.

Au global, la consommation des **anti-SARM** diminue de - 2,2 % pour atteindre 21,5 DDJ/1 000 JH > 24 h. Néanmoins, la consommation de 2015 reste supérieure de + 5 % par rapport à la consommation enregistrée en 2011. La vancomycine reste l'antibiotique le plus consommé avec 11,3 DDJ/1 000 JH > 24 h en 2015, soit une légère baisse de - 3,4 %. La consommation de la daptomycine paraît se stabiliser en 2015 par rapport à 2014 (+ 6,6 % ; soit 3,2 DDJ/1 000 JH > 24 h). Il convient de rappeler que la consommation de cette molécule est en augmentation continue depuis 2011 (+ 120 % par rapport à 2011).

Au global, la consommation des **carbapénèmes**, diminue en 2015 avec - 3,6 % pour atteindre 15,7 DDJ/1 000 JH > 24 h. Cette consommation reste supérieure de + 15,2 % à la consommation enregistrée en 2011. La consommation de l'imipénème diminue en 2015 avec - 9,8 % (8,3 DDJ/1 000 JH > 24 h). La consommation du méropénème poursuit sa progression en 2015, avec + 9,4 % soit une consommation de 5,8 DDJ/1 000 JH > 24 h. La consommation du méropénème augmente ainsi de + 152 % par rapport à 2011.

**A. Cherichi, A. Degrossat-Théas, O. Parent de Curzon**  
Service Évaluations Pharmaceutiques et Bon Usage (EPBU),  
Pôle PH-HP  
Unité Fonctionnelle Études Médico-Économiques et  
Référentiels (EMER)

### TOP 10 des antibiotiques les plus utilisés en 2015

DDJ/1 000 JH > 24 H _ AP	2011	2012	2013	2014	2015	EVO 2015/2014	EVO 2015/2011	Points de contribution 2015/2011
AMOXICILLINE + INHIBITEUR D'ENZYME	134,4	136,9	133,1	123,7	126,4	2,1 %	- 5,9 %	- 1,6
AMOXICILLINE	108,8	117,5	120,7	120,1	124,0	3,2 %	14,0 %	3,0
PIPERACILLINE + INHIBITEUR D'ENZYME	14,3	15,6	17,0	18,6	20,0	7,8 %	39,7 %	1,1
SULFAMÉTHOXAZOLE + TRIMÉTHOPRIME	14,9	16,1	16,1	16,5	17,5	6,3 %	17,8 %	0,5
CIPROFLOXACINE	19,1	18,4	17,7	16,3	15,9	- 2,3 %	- 16,5 %	- 0,6
CEFTRIAZONE	16,9	19,0	18,9	16,7	14,7	- 11,7 %	- 12,9 %	- 0,4
CLOXACILLINE	12,4	14,1	14,3	15,5	14,6	- 5,8 %	18,3 %	0,4
CEFOTAXIME	10,0	9,9	9,8	12,7	14,5	13,5 %	44,9 %	0,9
VANCOMYCINE	13,1	12,2	11,6	11,7	11,3	- 3,4 %	- 13,7 %	- 0,4
DOXYCYCLINE	8,8	7,7	8,2	8,8	11,2	26,8 %	27,2 %	0,5
TOTAL DDJ/1 000 JH > 24 H _ AP	512,7	530,4	532,8	525,3	529,6	0,8 %	3,3 %	3,3

### Classement par familles d'antibiotiques (J01 + P01AB) en 2015

DDJ/1 000 JH > 24 H _ AP	2011	2012	2013	2014	2015	EVO 2015/2014	EVO 2015/2011
BÉTALACTIMINES : PÉNICILLINES	276,4	290,2	291,8	284,3	290,9	2,3 %	5,3 %
CÉPHALOSPORINES (& AZTRÉONAM)	48,5	53,8	53,6	55,4	56,5	1,9 %	16,5 %
QUINOLONES	45,0	42,8	42,5	40,6	37,2	- 8,5 %	- 17,3 %
MACROLIDES & LINCOSAMIDES	29,5	29,5	27,7	26,0	25,5	- 1,9 %	- 13,8 %
GLYCOPÉPTIDES, DAPTOMYCINE, LINÉZOLIDE, FOSFOMYCINE	20,5	20,0	20,4	22,0	21,5	- 2,2 %	5,3 %
SULFAMIDES + TRIMÉTHOPRIME	16,5	17,4	18,3	18,4	19,7	7,4 %	19,5 %
IMIDAZOLES, NITROFURANTOÏNES COLISTINE, ACIDE FUSIDIQUE	16,8	16,7	16,5	16,6	15,9	- 4,3 %	- 5,2 %
PENEMES	13,6	14,3	15,5	16,3	15,7	- 3,6 %	15,2 %
AMINOSIDES	16,2	16,8	16,0	15,8	15,3	- 3,1 %	- 5,4 %
TÉTRACYCLINES	9,2	8,2	8,6	9,2	11,4	24,2 %	24,4 %
PHÉNICOLS	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	15,1 %	- 3,7 %
TOTAL DDJ/1 000 JH > 24 H _ AP	512,7	530,4	532,8	525,3	529,6	0,8 %	3,3 %

## Le Bulletin de la Comedims



© AP-HP 2016

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

**Rédacteur en chef :** Pascal Paubel [PP], Service EPBU, AGEPS.

**Comité de rédaction :** Anne-Laure Cordonnier [ALC], François Bocquet [FB], Isabelle Fusier [IF], Bernard Sarrut [BS], Julie Steelandt [JS], Carole Therasse [CT] (Service EPBU, AGEPS), Claire Biot (directrice AGEPS).

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

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

**Coordination :**  
Direction AGEPS – Brigitte Goulet (Communication).  
Téléphone : 01 46 69 12 83  
Réalisation : www.kazoar.fr

ageps.aphp.fr  
pharmacie-hospitaliere-ageps.aphp.fr