

Le Bulletin de la Comedims

Le journal

de la commission du médicament

et des dispositifs

médicaux

P. 2/3 - COMEDIMS

- > Vous souhaitez demander le référencement d'un médicament ou d'un dispositif médical stérile (DMS) à l'AP-HP ?
- > Fiche Patient « Mes Médicaments à l'hôpital »
- > Le point sur les « thésaurus » COMEDIMS des indications prescrites hors référentiels

P. 4/6 - COMED

- > Bilan groupe d'experts en diabétologie du 26 avril 2016 et Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville (PHEV)
- > Médicament hors-GHS: radiations partielles d'indication
- > Bureaux de la COMEDIMS du 04/07/2016, du 04/10/2016 et du 12/12/2016, COMED du 29/11/2016

P. 7 - COMAI

- > Traitements anti-hépatite C: coûts des traitements et conditions de prise en charge - Situation au 11 avril 2017
- > Bureaux de la COMEDIMS du 01/02/2016 et 11/04/2016, COMAI du 31/03/2016 et 27/06/2016

P. 7/8 - CODIMS

- > Évaluation des besoins en endoprothèses coronaires: 10 ans de recul (l'essentiel du groupe d'experts, 01/12/2016)
- > L'essentiel du groupe de travail CODIMS « Traitement par Pression Négative (TPN) » (juin 2016 – février 2017)

- > NOUVEAUX AVIS CODIMS 12/09/2016 et 21/11/2016 et Bureaux de la COMEDIMS du 04/07/2016, 04/10/2016 et 12/12/2016

Dispositifs médicaux réellement innovants: comment y accéder ?

Édito

De plus en plus de dispositifs médicaux innovants font l'objet d'une évaluation, dans des délais raisonnables, par la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMETS). En effet, les exemples récents ne manquent pas: un stimulateur cardiaque sans sonde endocavitaire, le Micra® de Medtronic, à ne pas confondre avec le Mitra-Clip® d'Abbott, clip permettant la réparation par voie percutanée de la valve mitrale, ou encore le dispositif d'occlusion de l'appendice auriculaire gauche Watchman® (Boston Scientific) pour les patients atteints de fibrillation auriculaire et présentant une contre-indication aux anticoagulants.

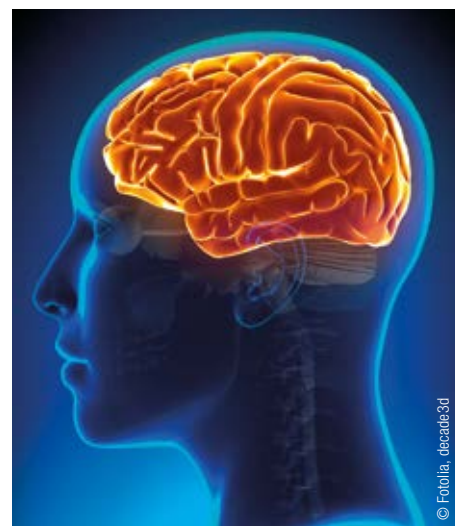
On ne peut que se réjouir de la mise à disposition relativement rapide de ces avis, qui permettent aux établissements de santé de fonder l'intérêt scientifique potentiel d'un nouveau dispositif médical. Hélas, ce n'est pas suffisant...

Car il n'en est pas de même pour les ultimes et indispensables étapes que représentent l'obtention du remboursement et la fixation du prix de ces produits de santé. Il est donc courant d'avoir un avis favorable de la CNEDiMETS (service attendu suffisant et amélioration du service attendu constaté), sans mode de financement effectif et ce, pendant de longs mois. Cette phase « d'entre-deux » place alors les établissements de santé dans une délicate situation: l'intérêt

scientifique est confirmé, mais sans prise en charge sur le plan financier. Que faire? Une solution est de consacrer de nouveau, sous une forme ou une autre, le principe de réserver un certain budget pour financer l'innovation, sous forme d'une enveloppe à dégager comme ils le peuvent par chacun de nos hôpitaux, voire globalement au niveau institutionnel.

Par ailleurs, on peut également s'interroger sur l'utilité pour nos hôpitaux de l'avis d'efficacité émis par la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) en matière de dispositifs médicaux, et ce en raison d'un périmètre trop restrictif. Pour mémoire, ces avis d'efficacité concernent les produits de santé pour lesquels une amélioration du service médical rendu (1 à 3) ou du service attendu majeure, importante ou modérée est revendiquée par le fabricant et qui sont susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie.

En pratique, très peu de dispositifs médicaux sont concernés par le volet économique, car la barre est fixée à plus de 20 millions d'euros de chiffre d'affaires à la deuxième année d'exploitation. Ces critères mériteraient d'être amendés afin de disposer de ces avis pour plus de dispositifs médicaux. Cela paraît envisageable car, parmi les rares avis d'efficacité disponibles concernant des dispositifs médicaux, ce seuil du chiffre d'affaires a déjà au moins une fois fait l'objet d'un assouplissement.



Restons optimistes: la meilleure évaluation des dispositifs médicaux tant attendue est en marche, espérons que les dispositions pour le financement des DM réellement innovants suivront!






Judith Pineau
Présidente CODIMS AP-HP
HEGP



> 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.





Vous souhaitez demander le référencement d'un médicament ou d'un dispositif médical stérile (DMS) à l'AP-HP ?

Voici comment saisir la COMEDIMS centrale de l'AP-HP




Étapes	Qui ?	Quoi / Comment ?
1	 PRATICIEN DEMANDEUR	Le besoin doit être exprimé par un médecin ou un chirurgien de l'AP-HP (demandeur).
2	 PRATICIEN DEMANDEUR	<ul style="list-style-type: none"> Remplir le formulaire de saisine avec l'aide du pharmacien responsable de l'unité des médicaments ou des DMS de votre établissement. 2 formulaires de saisine existent, un pour le médicament et un pour le DMS : → à télécharger sur le site intranet de l'AP-HP, http://intranet-ageps.aphp.fr/ (rubrique COMEDIMS/Comités).
3	 PRATICIEN DEMANDEUR	<p>Compléter le formulaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> Argumentez votre demande : besoin hospitalier, place dans la stratégie thérapeutique notamment par rapport aux autres médicaments ou DMS disponibles à l'AP-HP, indications retenues et populations cibles Estimez vos besoins prévisionnels (par an). Renseignez la déclaration d'intérêts simplifiée ou joindre à l'envoi une déclaration publique d'intérêt actualisée (modèle ANSM, HAS, ARS, COMEDIMS).
4	 PHARMACIEN RÉFÉRENT	<p>Envoyez le formulaire de saisine à la COMEDIMS centrale de l'AP-HP (AGEPS, Paris) par mail :</p> <ul style="list-style-type: none"> pour les médicaments : isabelle.fusier@aphp.fr ; secretariat.comedim.eps@aphp.fr ; pour les dispositifs médicaux : anne-laure.cordonnier@aphp.fr ; suzanne.haghighat@aphp.fr.
5	 COMEDIMS CENTRALE	<ul style="list-style-type: none"> Un accusé de réception sera envoyé au demandeur et au pharmacien par le secrétariat scientifique de la COMEDIMS centrale. Toute demande recevable (complète et argumentée) sera traitée par le secrétariat scientifique et présentée lors d'un Bureau de la COMEDIMS centrale AP-HP qui déterminera les modalités d'évaluation et les experts à solliciter. Vous serez alors informés de la date prévisionnelle de passage en Bureau*.

* Le calendrier des séances est disponible sur le site intranet, rubrique COMEDIMS.


Et ensuite ?

En fonction de l'intérêt thérapeutique hospitalier, l'évaluation d'un nouveau médicament ou DMS suivra :		Délai entre la saisine et l'évaluation
 PROCÉDURE STANDARD	Évaluation en comité plénier : COMED / COMAI / CODIMS (3 à 4 réunions/an).	3 à 4 mois
 PROCÉDURE ACCÉLÉRÉE	Évaluation en Bureau en cas d'intérêt hospitalier important ou d'urgence ou de complément de gamme justifié.	1 à 2 mois
 GROUPE D'EXPERTS	Évaluation selon une procédure synchronisée par thématique .	Délais plus longs
	<ul style="list-style-type: none"> Tous les avis rendus par les comités font l'objet d'une validation préalable par l'ensemble des membres. Après cette validation, l'avis émis est notifié par courrier à l'industriel concerné et / ou à l'établissement demandeur. 	

Quels sont les avis émis par la COMEDIMS centrale de l'AP-HP ?

	En cas d'avis favorable , les délais de mise à disposition du produit dépendent de la procédure d'achat à mettre en œuvre.
	En cas d'avis défavorable , il est possible de procéder à un recours, seulement s'il existe de nouveaux arguments scientifiques.
	En cas de sursis à statuer , la décision d'admettre ou non le produit est reportée dans l'attente d'éléments complémentaires (avis d'experts, nouvelles données cliniques...).

Et localement ?

	Les COMEDIMS locales prennent ensuite le relais pour établir leur livret thérapeutique , en général plus restrictif en fonction des besoins spécifiques de ses sites par GH.
--	---

[CT], [JS]

Fiche Patient « Mes Médicaments à l'hôpital »

Cette fiche, élaborée par la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) de l'AP-HP, a pour objectif d'informer le patient (ou l'un de ses proches) sur sa prise en charge médicamenteuse lors d'une hospitalisation (à l'admission, pendant l'hospitalisation et à la sortie) et d'aider à la conciliation médicamenteuse* lors d'une hospitalisation.

Elle comporte des réponses aux questions qu'ils peuvent se poser sur leurs médicaments lors d'une hospitalisation, par exemple :

- Dois-je apporter mes ordonnances en cours ?
- Si j'ai apporté des médicaments avec moi, que faire ?
- Que devient mon traitement habituel suite à mon hospitalisation ?
- Est-ce que je peux prendre les médicaments que mon entourage m'apporte ?
- Pourquoi les médicaments qu'on me donne à l'hôpital peuvent-ils être différents de ceux que je prends habituellement ?
- J'ai du mal à avaler mes médicaments, que faire ?
- Je sors aujourd'hui, mon ordonnance a-t-elle changé ?

Cette fiche est également téléchargeable sur le site internet de l'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé (AGEPS) (<http://ageps.aphp.fr>) rubrique PPHP/recommandations.

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



[ALC]

* La conciliation médicamenteuse consiste à l'identification de tous les médicaments pris régulièrement par un patient afin d'en tenir compte pour assurer la continuité des soins et la cohérence des prescriptions médicales.

Le point 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'action 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.

La méthodologie de travail, rappelée en tête de chaque document, consiste à partir des **données extraites des rapports CBUS** de l'ensemble des établissements de l'AP-HP d'identifier les **indications majoritaires (plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP) qui seront analysées** et feront l'objet d'une **recherche bibliographique**. Les **articles scientifiques pertinents** sont ensuite analysés, **classés selon le score HAS en niveau de preuve** et font l'objet d'un résumé. Un **avis est émis par indication par la COMEDIMS selon quatre catégories**: V (Indication validée); SAS (Sursis à statuer); NRC (Non recommandée); IdD (Insuffisance de données) (voir tableau ci-dessous).

Selon les cas, il est fait appel aux compétences d'experts spécialisés dans l'indication étudiée.

Le document de synthèse avec la bibliographie retenue en fin de document est ensuite soumis aux référents pharmaciens Juste Prescription des différents hôpitaux de l'AP-HP.

Ce **thésaurus**, une fois validé en COMEDIMS et/ou une de ses sous-commissions (COMAI, COMED), est 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**.

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

Les premiers thésaurus diffusés et mis en ligne fin 2016:

- **MABTHERA® (RITUXIMAB) première spécialité concernée car la plus prescrite hors référentiel en oncologie et hors oncologie (30 % de toutes les indications toutes spécialités confondues en 2015)**: 2 thésaurus pour le hors-cancérologie (données 2014 et données 2015) et 2 pour la cancérologie (données 2014 et données 2015).

– Indications hors cancérologie :

- en **2014, 16 indications** sélectionnées et analysées concernaient essentiellement les domaines suivants : **médecine interne et maladies auto-immunes, néphrologie, greffes et hématologie**;
- 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**; **autres lymphomes**; **LLC**; **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 (classée en Non recommandée en 2014)**, **lymphome de Burkitt en première ligne en association avec chimiothérapie**.

Les avis Comedims pour les 38 indications du rituximab analysées se sont répartis comme suit : 10 indications validées, 1 en sursis à statuer, 5 non recommandées (niveau de preuve insuffisant ou absence de données ou étude négative comme par exemple dans le syndrome néphrotique de l'enfant corticorésistant) et 22 en insuffisances de données.

- **Antifongiques Cancidas® et Mycamine®: deux indications majoritaires en 2015 pour Mycamine® et Cancidas® ont été identifiées dont une commune aux deux spécialités classée en « Insuffisance de données »**: **Prévention des infections fongiques chez un patient après transplantation d'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)**. (Validation COMAI octobre 2016) :

– **Cancidas® (caspofungine) : 107 cas au total**

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

L'autre indication classée en « Insuffisance de données » était : **Prophylaxie primaire en onco-hématologie chez le receveur de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte en l'absence d'alternative (contre-indications aux azolés)**. (Validation COMAI octobre 2016).

– **Mycamine® (micafungine) : 114 cas au total**

La proportion de micafungine qui était prescrite hors référentiel par rapport à l'ensemble des consommations de caspofungine était de **41 % en**

2015 (source Opale).

L'autre indication classée en « Non recommandée » était : **Sepsis sévère avec colonisation à Candida en néonatalogie. (pas de supériorité par rapport au placebo dans la seule étude contrôlée)** (Validation COMAI octobre 2016).

Deux nouveaux thésaurus sont en cours de validation

- **INFLIXIMAB (REMICADE®, INFLECTRA®) : 219 cas d'indications hors référentiels identifiés en 2015** et qui correspondent à **4,5 % de tous les cas d'indications hors référentiel pour toutes les 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 (toutes spécialités confondues) était de 6 % en 2015** (source Opale).

6 indications sélectionnées représentant 167 cas soit 76 % de l'ensemble des indications hors référentiels de l'infliximab. Les indications identifiées sont : **sarcoïdose (et neurosarcoïdose)**, **maladie de Behcet aiguë érosive résistante**, **arthrite juvénile idiopathique**, **syndrome SAPHO résistante**, **maladie de Verneuil (hidrosadénite suppurante)**, **maladie du greffon versus hôte aiguë corticorésistante**.

- **BORTEZOMIB (VELCADE®) : 208 cas d'indications hors référentiel en 2015 représentant 6,4 % de toutes les indications hors référentiels de toutes les spécialités confondues**.

Le **pourcentage global de prescription hors référentiel de cette spécialité est de 18 % en 2015 et de 21 % en 2016** (source OPALÉ).

2 indications majoritaires sélectionnées représentent 140 cas soit 67 % de l'ensemble des indications hors référentiel de cette spécialité: **Amylose** (cette indication en avril 2016 est devenue une recommandation temporaire d'utilisation et n'est plus à ce jour hors référentiel); **Myélome dans le cas d'associations non prises en compte dans l'AMM actuelle**: **6 associations hors référentiels sont citées**.

Les prochaines spécialités à être traitées seront choisies à partir de leur fréquence d'indications hors référentiels et à partir des données 2016 extraites du CBUS qui seront transmises fin du premier trimestre 2017: pour information, dans les spécialités non encore étudiées et qui ressortaient l'année dernière, on peut citer pemetrexed (ALIMTA®), trastuzumab (HERCEPTIN®), tocilizumab (ROACTEMRA®), bendamustine (LEVACT®)...

[BS]

Format type du thésaurus

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Avis COMEDIMS	Grade HAS document	Références bibliographiques pertinentes Nom auteur, année (type de document) et résumé de l'étude publiée	Commentaires et/ou informations complémentaires (rappel de l'AMM, RTU, justificatif Juste Prescription Omedit IdF...)	Nb de cas AP-HP année	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) Posologie
--	---------------	--------------------	--	--	-----------------------	--

Bilan groupe d'experts en diabétologie du 26 avril 2016 et Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville (PHEV)

Le contexte

Il s'agit de la 3^e réunion de ce groupe d'experts après celles de 2003 et de 2009. L'objectif était de **réévaluer et de rationaliser les besoins des spécialités en diabétologie admises à l'AP-HP et d'émettre des recommandations de bon usage**. Quatre demandes d'admission de spécialités à l'AP-HP ont également été examinées : Abasaglar[®] 100 UI/mL, solution injectable en stylo pré-rempli et en cartouche (insuline glargine, biosimilaire de Lantus[®]); Toujeo[®] 300 UI/mL, solution injectable en stylo pré-rempli (insuline glargine); Insuman Implantable[®] 400 UI/mL, solution pour perfusion (insuline humaine); Trulicity[®] 0,75 mg et 1,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli (dulaglutide).

Ce qui a été évalué

10 classes thérapeutiques ont été révisées (27 DCI auxquelles s'ajoutent 3 associations soit 94 spécialités au total contre 27 DCI et 78 spécialités en 2009). Les dépenses en médicaments utilisés en diabétologie en 2015 à l'AP-HP se sont élevées à 970 000 euros soit + 15,1 % par rapport à 2014. Ces dépenses ont représenté 0,1 % des dépenses globales des médicaments à l'AP-HP cette même année. La classe des insulines arrivait en 1^{re} position des dépenses médicamenteuses en diabétologie. À elles seules, les insulines représentaient 56,3 % des dépenses globales en diabétologie à l'AP-HP en 2015 (+ 12,7 %/2014).

Ce qu'il faut retenir

Politique générale de l'AP-HP en matière d'insuline

Le groupe propose de réduire le nombre de présentations d'insulines disponibles dans les services et de suivre les recommandations suivantes :

- **administration discontinue** : recommandation d'utiliser les stylos jetables chez les adultes et les enfants nécessitant une adaptation de 1 UI par 1 UI (1 stylo = 1 patient), pour favoriser l'apprentissage au maniement du stylo pendant l'hospitalisation (« vertu éducative »); recommandation d'utiliser les stylos rechargeables (cartouches) chez les enfants nécessitant une adaptation de 0,5 UI (plus coûteux que les stylos jetables) ;
- **administration continue** : recommandation d'utiliser des flacons pour les pompes et des flacons pour les injections IV à la seringue électrique (IVSE).

Recommandation de bon usage des insulines : 3 documents

- « Règles pour une bonne utilisation des insulines chez l'adulte – recommandations de bon usage ».
- « Règles pour une bonne utilisation des insulines chez l'enfant – recommandations de bon usage ».
- « Liste des insulines disponibles et non-disponibles à l'AP-HP » et « Tableau d'équivalence entre insulines ».

2 admissions à l'AP-HP

- **Insuman Implantable[®] 400 UI/mL, solution pour perfusion en flacon (insuline humaine)** (pour une utilisation avec les pompes à insuline, fin de l'essai clinique avec le produit, besoin hospitalier et absence d'alternative).
- **Trulicity[®] 0,75 mg et 1,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli (dulaglutide)** (beaucoup d'initiations à l'hôpital, une injection par semaine, maniabilité du stylo bien meilleure que dans le cas de Byetta[®] et de Bydureon[®] et remplacera la prescription de tous les autres analogues de GLP-1 à court terme).

2 mises en concurrence

- Sur la DCI entre l'insuline glargine *princeps* Lantus[®] et son 1^{er} biosimilaire commercialisé Abasaglar[®] pour les solutions injectables en stylos pré-remplis d'une part et les solutions injectables en cartouches d'autre part (équivalence thérapeutique pour les patients naïfs et pour les patients prétraités par l'insuline glargine) et inscription au grossiste-répartiteur pour l'insuline glargine non retenue à l'issue de l'appel d'offres pour des besoins très ponctuels en cas de refus des patients d'être traités par le produit retenu.

Suite à la procédure d'appel d'offres mise en œuvre pour l'insuline glargine, la spécialité retenue en marché à l'AP-HP est la spécialité princeps Lantus[®], le laboratoire Sanofi ayant présenté l'**offre économiquement la plus avantageuse** sur la base des critères de choix pondérés, notamment la valeur technique, le coût et les prestations associées.

De plus, suite à la publication de la LFSS 2017, la législation sur les médicaments biologiques a évolué. Désormais, le prescripteur peut « interchanger » les médicaments biologiques princeps et les biosimilaires entre eux, à condition d'en informer le patient et de mettre en œuvre une surveillance clinique adaptée (article L.5125-23-2 du code de la santé publique).

Enfin, il est rappelé que dans le cadre de la maîtrise des dépenses d'assurance maladie en ville (dispositif PHEV), les prescripteurs peuvent être invités à prescrire sur les ordonnances de sortie d'hospitalisation ou de consultation une spécialité non retenue à l'AP-HP suite aux « procédures de passation des marchés », par exemple une spécialité biosimilaire qui peut bénéficier d'un prix ville plus intéressant que la spécialité princeps.

- Sur les DCI sitagliptine 50 mg/metformine 1 000 mg et vildagliptine 50 mg/metformine 1 000 mg avec la participation des spécialités Janumet[®] 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé, Velmetia[®] 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé, Eucreas[®] 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé et Iandra[®] 50 mg/1 000 mg, comprimé pelliculé pour ne retenir qu'une seule association (fortes consommations en ville).

2 avis défavorables à l'admission

Humalog[®] 200 UI/mL KwikPen, stylo pré-rempli et les insulines ultrarapides de concentration > 100 UI/mL (difficile de réserver l'utilisation de ce produit aux services d'endocrinologie – diabétologie, risque de surdosage en insuline pour les patients lié à certaines pratiques infirmières, possible intérêt chez un nombre très restreint de patients alors que le risque de mésusage et d'erreurs d'administration est majeur pour tous les patients hospitalisés; même nom de marque que les autres produits deux fois moins dosés de la gamme pour Humalog[®]).

4 radiations

- **Umuline Rapide[®] 100 UI/mL, solution injectable en cartouche** (consommations faibles et alternative d'une insuline ultrarapide en cartouche pour la pédiatrie).
- **Umuline Profil 30[®], 100 UI/mL, suspension injectable en cartouche et Umuline Profil 30 Pen[®], 100 UI/mL, suspension injectable en stylo pré-rempli** (consommations faibles et alternatives comme Novomix[®] 30 en stylo pré-rempli ou Humalog Mix 25[®] en stylo pré-rempli).
- **Levemir Innolet[®] 100 UI/mL, solution injectable en stylo pré-rempli** (consommations nulles).

9 inscriptions au grossiste-répartiteur

- **Toujeo[®] 300 UI/mL, solution injectable en stylo pré-rempli** (médicament de niche médicale et suites de traitement).
- **Umuline NPH[®] 100 UI/mL, suspension injectable en cartouche et Insulatard NPH Penfill[®] 100 UI/mL, suspension injectable en cartouche** (leur préférer l'insuline détémir en cartouche qui dispose d'une AMM chez l'enfant à partir de 2 ans).
- **Novomix 30 Penfill[®] 100 UI/mL, suspension injectable en cartouche, Humalog Mix 25[®] 100 UI/mL, suspension injectable en cartouche** et suspension injectable en cartouche (seuls les stylos rechargeables permettent un ajustement à la demi-unité près en pédiatrie, et consommations marginales).
- **Byetta[®] 5 µg/40 µL et 10 µg/40 µL, solutions injectables en stylos pré-remplis** (consommations faibles, dans l'attente que Victoza[®] le remplace, schéma d'administration contraignant).
- **Glucor[®] 50 mg et 100 mg, comprimés** (consommations faibles, efficacité faible, effets indésirables multiples avec 70 % d'arrêt pour intolérance; systématiquement réévaluer le bénéfice de prescrire ce produit chez les patients).

1 radiation du grossiste répartiteur

Glibénèse[®] 5 mg, comprimé sécable (alternative : gliclazide ou le glibenclamide).

Prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV)

En 2015, les dépenses générées par les prescriptions hospitalières de médicaments antidiabétiques exécutées en ville (PHEV) issues de l'AP-HP (prescriptions en consultations externes et en sorties d'hospitalisation, hors rétrocession) ont été présentées aux experts et s'élevaient à 17,22 M€, alors que les dépenses générées par la prescription de médicaments antidiabétiques pour les patients hospitalisés étaient de 0,97 M€. Les principales dépenses liées aux PHEV en diabétologie à l'AP-HP en 2015 ont été les suivantes : l'insuline glargine (5,7 M€ en 2015, en hausse de 3,8 % *versus* 2014); le liraglutide (2,9 M€ en 2015, en hausse de 7,5 % *versus* 2014); l'insuline détémir (1,2 M€ en 2015, en hausse de 1,9 % *versus* 2014); la metformine (1,2 M€ en 2015, en baisse de 11,0 % *versus* 2014).

Le prix de ville des médicaments et leur appartenance ou non à un groupe générique (hors génériques soumis à TFR) ont été pris en compte pour l'évaluation ou la réévaluation de chaque médicament, en essayant si possible de privilégier ceux qui, au sein d'une même classe thérapeutique, sont inscrits au répertoire des génériques et les moins onéreux.

À noter qu'en 2015, le taux de prescription de médicament générique à l'AP-HP a dépassé les 75 % pour l'ensemble des médicaments génériques utilisés en diabétologie.

Une comparaison de la part des prescriptions hospitalières dans les prescriptions globales par DCI au niveau national *versus* AP-HP a été effectuée à partir de données fournies par l'assurance maladie. Pour toutes les DCI, il apparaît que la part **des prescriptions hospitalières** dans les prescriptions globales par DCI **à l'AP-HP est similaire à la moyenne nationale**. Une analyse des dépenses liées au PHEV générées par l'insuline glargine, l'association **metformine + sitagliptine** et la **metformine** rapportées aux files actives de patients traités a été menée pour chaque hôpital de l'AP-HP. Selon le groupe, les disparités entre établissements peuvent en particulier s'expliquer par des durées de prescriptions plus ou moins longues, des différences en termes de posologies ou des différences concernant les profils des patients traités. Pour ces trois DCI (citées ci-dessus), les médianes de dépenses liées aux PHEV par patient étaient respectivement de 174 €, 130 € et 21 €.

En pratique le débat sur les PHEV est à ce jour plutôt limité en diabétologie dans la mesure où peu de produits sont génériques dans cette discipline et où une seule insuline est biosimilariée (Lantus[®]). Cependant, ces analyses seront à renouveler dans d'autres classes thérapeutiques pour lesquelles elles représentent bien plus d'enjeux. L'accès du service EPBU de l'AGEPS à ces données de l'assurance maladie est très récent et doit être systématisé pour qu'un effort de communication auprès des praticiens sur ce sujet soit effectué.

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.

[FB], [IF]

Médicament hors-GHS: radiations partielles d'indication

Le contexte

Suite à la radiation au 1^{er} septembre 2016 de la liste hors GHS de certaines indications thérapeutiques de médicaments anticancéreux, le COMED de l'AP-HP a été missionné par la DEFIP et la DOMU de l'AP-HP pour organiser un groupe d'experts « Myélome Multiple » et un groupe d'experts « Cancer du sein » pour proposer des recommandations de prise en charge thérapeutique adaptées pour les spécialités concernées dans ces deux pathologies : la doxorubicine liposomale pegylée (Caelyx[®]) et le bortézomib (Velcade[®]) dans le traitement du myélome multiple ; le bevacizumab (Avastin[®]) et le trastuzumab (Herceptin[®]) dans le cancer du sein. L'enjeu financier pour l'AP-HP a été estimé à environ 5,1 millions d'euros par an (données 2015).

Alors qu'avant le 1^{er} janvier 2014, la gestion de la liste était effectuée par produit, elle est désormais réalisée par indication thérapeutique (LFSS pour 2014). À noter qu'un décret du 25 mars 2016 a défini les critères permettant l'inscription et la radiation des médicaments sur la liste en sus.

Groupes d'experts d'octobre 2016 : ce qu'il faut retenir

Groupe myélome multiple (06/10/2016)

L'indication commune aux deux spécialités faisant l'objet de la radiation de la liste hors GHS est le **myélome multiple en progression à partir de la 2^e ligne associé à la doxorubicine liposomale pegylée chez les patients inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou en ayant déjà bénéficié. Les experts ont conclu que l'association Caelyx[®] et Velcade[®] n'étant aujourd'hui plus utilisée dans cette indication, cette radiation n'aura pas d'impact à l'AP-HP.**

En accord avec les recommandations de la Commission de la transparence sur les alternatives pouvant être utilisée dans l'indication radiée, le groupe d'experts préconise les alternatives suivantes : lénalidomide (Revlimid[®]) + dexaméthasone ; lénalidomide (Revlimid[®]) + dexaméthasone + carfilzomib (Kyprolis[®]) ou dexaméthasone + carfilzomib (Kyprolis[®]). À noter qu'à fin octobre 2016, le carfilzomib n'était pas disponible pour les initiations de traitement car la spécialité est en post-ATU nominative (attente de fixation de son prix par le CEPS et de son évaluation par le COMED pour son admission à l'AP-HP) ; bortézomib (Velcade[®]) monothérapie ; bortézomib (Velcade[®]) + dexaméthasone ; pomalidomide (Imnovid[®]) + dexaméthasone chez les patients adultes en rechute et réfractaire ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé

pendant le dernier traitement ; autres molécules disposant d'une indication dans le myélome multiple sans précision de ligne de traitement : melphalan et cyclophosphamide (décisions validées par le COMED du 29/11/2016).

Groupe cancer du sein (20/10/2016)

Avastin[®] :

Les trois indications faisant l'objet de la radiation de la liste hors GHS sont : **le cancer du sein avancé et/ou métastatique, en 1^{re} ligne, en association à l'interféron alpha ; le cancer du sein métastatique, en 1^{re} ligne, associé au paclitaxel ; le cancer du sein métastatique, en 1^{re} ligne, en association à la capécitabine, chez des patients ne pouvant pas recevoir de chimiothérapie par taxanes ou anthracyclines. L'utilisation d'Avastin[®] en 1^{re} ligne du cancer du sein avancé et/ou métastatique en association à l'interféron alpha est très marginale et des alternatives existent dans cette situation clinique. Concernant les deux indications dans le cancer du sein radiées pour Avastin[®], les experts précisent qu'environ 20 % des patientes recevant de l'Avastin[®] sont triples négatifs (HER 2 négatif et RH négatif) mais que cette indication continue d'être prise en charge en sus des GHS selon une modalité similaire aux ATU.**

Les experts mentionnent toutefois l'existence de situations cliniques pour lesquelles il serait préjudiciable de ne pas traiter les patientes par Avastin[®] en 1^{re} ligne : **en association avec le paclitaxel** : cancer du sein HER2 négatif et peu hormonosensible (RH faiblement +), progressant rapidement avec atteinte viscérale ; **en association avec la capécitabine** : cancer du sein triple négatif chez des patientes en rechute précoce après traitement adjuvant ou néo-adjuvant comportant un taxane (rechute dans l'année de la fin du traitement par taxane), ou chez des patientes ayant une contre-indication aux taxanes (ex neuropathie...) (ces deux indications ont été validées par la Collégiale d'oncologie en décembre 2016).

En accord avec les recommandations de la Commission de la transparence, les alternatives proposées dans les indications radiées sont :

- **cancer du sein avancé et/ou métastatique en 1^{re} ligne associé à l'interféron alfa-2a** : inhibiteurs de tyrosines kinases, notamment sunitinib (Sutent[®]) et pazopanib (Votrient[®]) ;
- **cancer du sein métastatique, en 1^{re} ligne, associé au paclitaxel** :
 - HER2 positif : trastuzumab (Herceptin[®]) (associé à un taxane + pertuzumab) et pertuzumab (Perjeta[®]) (associé au docétaxel),

- **HER2 négatif** : chimiothérapies seules ou en association à base d'anthracyclines et/ou taxanes. Autres polychimiothérapies (capécitabine, vinorelbine, gemcitabine) et/ou hormonothérapie (l'ajout de bévacizumab est une alternative mais a montré un effet modeste sur la survie sans progression et sans aucun impact sur la survie globale),
- **triple négatif (HER2 Négatif et RH négatif)** : bevacizumab + paclitaxel ;
- **cancer sein métastatique, en 1^{re} ligne, en association à la capécitabine, chez des patients ne pouvant pas recevoir de chimiothérapie par taxanes ou anthracyclines** :
 - HER2 positif : trastuzumab (Herceptin[®]) et pertuzumab (Perjeta[®]),
 - HER2 négatif : autres polychimiothérapies (capécitabine, vinorelbine, gemcitabine) et/ou hormonothérapie.

Herceptin[®]

La seule indication faisant l'objet d'une radiation de la liste hors GHS est l'indication dans le **cancer du sein, métastatique HER2+, en 3^e ligne, en monothérapie, après échec d'au moins 2 protocoles de chimiothérapie (incluant au moins une anthracycline et un taxane) pour leur maladie métastatique et échec à l'hormonothérapie sauf si elle ne leur convient pas, indication ayant reçu par ailleurs un SMR insuffisant. Les experts expliquent qu'Herceptin[®] n'est plus utilisé dans cette indication. En accord avec les recommandations de la Commission de la transparence sur les alternatives pouvant être utilisées dans les indications radiées pour chacune des deux spécialités, le groupe d'experts préconise les alternatives suivantes dans cette indication :**

- monothérapie par trastuzumab emtansine (Kadcyla[®]) préconisée sinon utilisée en 2^e ligne ;
- lapatinib (Tyverb[®]) / capécitabine (Xeloda[®]) ;
- lapatinib (Tyverb[®]) / trastuzumab ;
- trastuzumab / capécitabine (Xeloda[®]) (PTT 2008). (Décisions validées par le COMED du 29/11/2016).

Pour en savoir plus, nous vous conseillons de consulter le compte rendu de ces groupes d'experts sur le site intranet de la COMEDIMS.

[FB], [IF]

Bureaux de la COMEDIMS du 04/07/2016, du 04/10/2016 et du 12/12/2016, COMED du 29/11/2016

AVIS FAVORABLES

Benepali[®] 50 mg, stylos préremplis (étanercept/Biogen), biosimilaire d'Enbrel[®] : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale, psoriasis en plaques ; impact positif des biosimilaires sur les PHEV (COMED du 29/11/2016).

Blincyto[®] 38,5 µg, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion (blinatumomab/Angen) : leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Ph-) en rechute ou réfractaire (COMED du 29/11/2016).

Chlorure de potassium 0,3 % et chlorure de sodium 0,9 % KABI[®] flacons de 500 mL et de 1 000 mL, solution pour perfusion (Fresenius Kabi) : déplétion potassique et/ou hypokaliémie, dans des conditions de pertes en chlorure de sodium et en eau ; forme de KCl dilué permettant de sécuriser l'utilisation « Nevers events » du KCl (bureau du 12/12/2016).

Cotellic[®] 20 mg, comprimé pelliculé (cobimetinib/Roche) : mélanome non résecable ou métastatique, porteur d'une mutation BRAF V600 associée au vémurafenib (bureau du 04/07/2016).

Cyramza[®] 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (ramucirumab/Lilly) : cancer gastrique ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne, cancer colorectal métastatique, cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique (COMED du 29/11/2016).

Dopaview[®] 222 MBq/mL, solution injectable en flacon de 15 mL (fluorodopa (18F)/ Advanced Accelerator Applications) : à usage diagnostique uniquement, chez l'adulte et l'enfant pour la tomographie par émission de positons (maladie de parkinson et en oncologie) ; remplacement à terme d'lasodopa[®] (bureau du 04/07/2016).

Dynastat[®] 40 mg, poudre pour solution injectable (parécoxib/Pfizer) : traitement multimodal de la douleur en chirurgies, épargne morphinique, intérêt pour la réhabilitation rapide post-opératoire et/ou chez les malades à risque respiratoire (bureau du 04/10/2016).

Entresto[®] 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés (sacubitril/valsartan/Novartis) : insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (classe NYHA II ou III, avec une FEVG ≤ 35 %) restant symptomatiques sous IEC ou sartan (COMED du 29/11/2016).

Fluorochoil[®] 222 MBq/mL, solution injectable en flacon de 15 mL (fluorochole (18F)/ Advanced Accelerator Applications) : à usage diagnostique uniquement, chez l'adulte pour la tomographie par émission de positons (cancer de la prostate et carcinome hépatocellulaire) ; remplacement à terme de lasocholine[®] (bureau du 04/07/2016).

Iclusig[®] 30 mg, comprimé pelliculé (ponatinib/Incyte Biosciences) : LMC en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique chez l'adulte, avec résistance ou intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui exprime la mutation T315I ; LAL Ph+ qui présente une résistance ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I (bureau du 12/12/2016).

Jinarc[®] 15 mg, 30 mg, 15 mg + 45 mg, 30 mg + 60 mg et 30 mg + 90 mg, comprimés (tolvaptan/Otsuka) : polykystose rénale autosomique dominante chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique de stade 1 à 3 à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide (COMED du 29/11/2016).

Keytruda® 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (pembrolizumab/MSD): mélanome avancé, cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie (COMED du 29/11/2016).

Kyprolis® 60 mg, poudre pour solution pour perfusion (carfilzomib/Amgem): myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement, en association (COMED du 29/11/2016).

Nucala® 100 mg, poudre pour solution injectable (mépilizumab/GlaxoSmith Kline): traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez l'adulte (COMED du 29/11/2016).

Numetax G13% E Prématurés®, émulsion pour perfusion en poche tricompartimentée (mélange ternaire de nutrition parentérale/Baxter): nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés (bureau du 04/10/2016).

Opdivo® 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (nivolumab/BMS): mélanome, cancer bronchique non à petites cellules, carcinome à cellules rénales (COMED du 29/11/2016).

Praxbind® 2,5 g/50 mL, solution injectable pour perfusion (idarucizumab/Boehringer Ingelheim): antidote du dabigatran (COMED du 29/11/2016).

Proinuline SERB® 25 % 20 mL, solution injectable (polyfructosan/Serb): usage diagnostique, utilisé dans l'exploration fonctionnelle rénale et l'étude de la clairance glomérulaire; test de référence (bureau du 04/10/2016).

Ropivacaine Kabi® 50 mg/10 mL (5 mg/mL), solution injectable en ampoule (ropivacaine/Fresenius Kabi): rachianesthésie; dosage intermédiaire permettant de limiter la toxicité du médicament (bureau du 04/10/2016).

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 (bureau du 04/07/2016).

Darzalex® 20 mg/mL, flacons de 100 mg/5 mL et de 400 mg/20 mL, solution à diluer pour perfusion (daratumumab/Janssen Cilag): myélome multiple en rechute et réfractaire à partir de la 3^e ligne en monothérapie (bureau du 04/07/2016).

Galafold® 123 mg, gélule (migalastat/Amicus Therapeutics): maladie de Fabry (déficit en alpha-galactosidase A), et porteurs d'une mutation sensible (bureau du 04/10/2016).

Lenvima® 4 mg et 10 mg, gélule (lenvatinib/EISAI): cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif en progression et ayant reçu un traitement par sorafénib (bureau du 04/10/2016).

Likozam® 1 mg/mL, suspension buvable (clobazam/Advicenne): traitement symptomatique à court terme (2 à 4 semaines) de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable et traitement des états d'anxiété associés à des troubles affectifs, en association (bureau du 04/07/2016).

Néofordex® 40 mg, comprimé (dexaméthasone/Laboratoires CTRS): myélome multiple symptomatique de l'adulte, en association (AMM); certaines formes de lymphome et de leucémie aiguë lymphoblastique, en association (hors AMM) (bureau du 04/10/2016).

Oncaspar® 750 U/mL, flacon de 5 mL, solution injectable pour perfusion (pegaspargase/Baxalta): leucémie lymphoblastique aiguë chez l'enfant et l'adulte en association (bureau du 04/10/2016).

Orkambi® 200/125 mg, comprimé pelliculé (lumacaftor/ivacaftor/Vertex Pharmaceuticals): mucoviscidose à partir de 12 ans, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR (bureau du 04/07/2016).

Tagrisso® 40 et 80 mg, comprimés pelliculés (osimertinib/Astrazeneca): cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M, 1^{er} à partir de la 3^e ligne après progression pendant ou après un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase anti-EGFR et par une chimiothérapie à base de sels de platine ou en cas d'intolérance à celle-ci, pour les initiations et les suites de traitement; 2^e en 1^{er} et en 2^e ligne pour les suites de traitement uniquement (bureau du 04/07/2016).

Translarna® 125 mg, 250 mg et 1000 mg, granulé pour suspension buvable (ataluren/PTC Therapeutics): dystrophie musculaire de Duchenne résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, de l'adulte et l'enfant ≥ 5 ans (bureau du 04/07/2016).

Wakix® 4,5 mg et 18 mg, comprimé pelliculé (pitolisant/Bioprojekt Pharma): narcolepsie avec ou sans catalepsie chez l'adulte (bureau du 12/12/2016).

Zimino® 2,5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (levosimendan/Orion Pharma): défaillance cardiaque (en attente de greffe et/ou en post-chirurgie cardiaque et/ou afin d'éviter la mise sous ECMO ou pour la sevrer), en association concomitante avec d'autres drogues vasoactives afin d'assurer un relai sur le plan de la contractilité cardiaque (bureau du 04/10/2016).

MISES EN CONCURRENCE (MEC)

Eurobiol® 2500 U/dose, granulés gastro-résistants (GR) et Eurobiol® 12500 U/dose, granulés non GR et Eurobiol® 12500 U, 25000 U et 40000 U, gélules GR (poudre de pancréas d'origine porcine/Mayoly Spindler): MEC sur les enzymes pancréatiques avec la participation de la gomme Créon® (tous dosages) et de la gamme Eurobiol® (tous dosages) (bureau du 12/12/2016).

Flixabi® 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (infliximab/Biogen): MEC sur l'infliximab. La COMEDIMS recommande d'utiliser dans la majorité des cas, l'infliximab retenu à l'issue de l'appel d'offres. Toutefois pour des besoins ponctuels (refus de patient, intolérance au produit ayant remporté l'appel d'offres, pédiatrie, etc.), des marchés seront établis pour les spécialités non retenues. Le moins cher entre Inflectra® et Remsima® sera référencé car strictement identiques et complètement interchangeables (même fabricant: Celltrion) (bureau du 12/12/2016 et COMEDIMS du 16 janvier 2017).

AVIS DÉFAVORABLES AVEC INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Circadin® LP 2 mg, comprimé à libération prolongée (mélatonine/Biocodex): à réserver aux utilisations en pédiatrie (RTU) et chez les adultes spécifiquement dans le traitement des insomnies des patients ayant des atteintes neurologiques présentant un risque de dépression respiratoire avec l'administration de sédatifs du SNC (bureau du 12/12/2016).

Incruse® 55 µg, poudre pour inhalation en récipient unidose (umeclidinium/GSK): BPCO (bureau du 04/07/2016).

Mekinist® 0,5 mg et 2 mg, comprimé pelliculé (trametinib/Novartis): mélanome non résecable ou métastatique avec mutation BRAF V600, en monothérapie ou en association au dabrafénib (bureau du 04/10/2016).

Novorapid Pumpcart® 100 U/mL, solution injectable en cartouche (insuline asparte/Novo Nordisk): pour enfants déjà sous pompe à insuline Accu-Chek® (bureau du 04/10/2016).

Stimol®, solution buvable en sachet (L-citrulline/Biocodex): déficits des enzymes du cycle de l'urée; pour palier rupture de stock de Citrulline AP-HP (bureau du 12/12/2016).

AVIS DÉFAVORABLES SANS INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Farydak® 10 mg, 15 mg et 20 mg, gélules (panobinostat/Novartis): myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement en association; SMR modéré, faible efficacité, mauvaise tolérance, avis d'experts peu probants (COMED du 29/11/2016).

Raxone® 150 mg, comprimé pelliculé (idébénone/Inresa): neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL); SMR insuffisant, pas d'agrément aux collectivités, pas de prise en charge. Aucun traitement ne doit désormais être initié (bureau du 04/07/2016).

Velphoro® 500 mg, comprimé à croquer (oxyhydroxyde sucro-ferrique/Viifor Fresenius Medical Care Renal Pharma): contrôle de la phosphatémie chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale; non indiqué dans le traitement de l'hyperphosphatémie chez l'IRC non dialysé, risque de surcharge en fer, moins bon profil de tolérance et prix supérieur par rapport à l'alternative disponible à l'AP-HP (bureau du 04/07/2016).

RADIATIONS

Belgen®, poches de 1 L (solution de conservation d'organes/IGL): alternatives thérapeutiques: Celsior®, IGL-1® (bureau du 12/12/2016).

Kinurea-H® 36, 2 mg/5,4 mg (50 mg/mL), solution injectable (chlorhydrate de quinine/urée/Neitum): sclérose des hémorroïdes et fissures anales; pas d'agrément aux collectivités (bureau du 04/07/2016).

Nitrite® 50 mg/4 mL, poudre lyophilisée et solvant pour solution injectable (nitroprussiate de sodium/SERB): urgence hypertensive de l'HTA maligne, encéphalopathie hypertensive, dissection aortique, décompensation ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire, en anesthésie dans l'hypertension artérielle péri-opératoire, l'hypotension contrôlée, en cardiologie dans certaines insuffisances cardiaques aiguës; arrêt de production (bureau du 04/10/2016).

Prépacol® sans et avec nécessaire de lavement, solution buvable + comprimé pelliculé (bisacodyl + phosphate mono et disodique/Guerbet): préparation colique en vue de lavement baryté ou endoscopie colique; arrêt de commercialisation (bureau du 04/10/2016).

Syncortyl® 10 mg, solution pour injection IM (desoxycortone/HAC Pharma): substitution minéralo-corticoïde de l'insuffisance surrénale aiguë; arrêt de commercialisation (bureau du 04/10/2016).

Thiocolchicoside ARW® 4 mg, comprimé (thiocolchicoside/Arrow): SMR insuffisant (bureau du 12/12/2016).

Trobat® 50 mg, 100 mg et 200 mg, comprimé pelliculé (rétigabine/GSK): épilepsies partielles résistantes avec ou sans généralisation secondaire en association; arrêt de commercialisation (bureau du 04/10/2016).

[CT], [IF]

Traitements anti-hépatite C : coûts des traitements et conditions de prise en charge - Situation au 11 avril 2017

Schéma thérapeutique	Génotype	Durée de traitement Sans / Avec cirrhose	Coût de traitement €HT	RCP Obligatoire	Prise en charge
HARVONI® SOFOSBUVIR/ LEDIPASVIR	1	Sans: 8 à 12 S	28 729 - 43 093	Uniquement pour les patients complexes #	Tous les patients sans distinction des stades de fibrose
		Avec: 12 S	43 093		
	4, 5 et 6	12 S	43 093		
SOVALDI® + DAKLINZA® SOFOSBUVIR + DACLATASVIR	1 et 4	12 S	45 912		
		Sans: 12 S	45 912		
VIEKIRAX® + EXVIERA® OMBISTAVIR/PARITAPREVIR /RITONAVIR + DASABUVIR	3	Avec: 24 S + RBV	92 749		
		Sans: 12 S + RBV	29 192		
VIEKIRAX® + EXVIERA® OMBISTAVIR/PARITAPREVIR /RITONAVIR + DASABUVIR	1a	Avec: 24 S + RBV	58 384		
		12 S	28 730		
VIEKIRAX® OMBISTAVIR/PARITAPREVIR /RITONAVIR	4	12 S + RBV	26 894		
		12 S	28 732 ◊		
ZEPATIER® ELBASVIR/GRAZOPREVIR	1a et 4	16 S + RBV si CV > 800 000 UI/mL et/ou polymorphisme NSSA	38 926 ◊		
		12 S	28 732		
SOVALDI® + OLYSIO® SOFOSBUVIR + SIMEPREVIR	4	12 S	44 345		
SOVALDI® SOFOSBUVIR	2	Sans: 12 S + RBV	29 162		
EPCUSA® SOFOSBUVIR/VELPATASVIR	1,2,4,5,6	12 S	43 093		
		Sans: 12 S	43 093		
	3	Avec: 12S + RBV	43 555		

S: semaines. RBV: traitement associé à la ribavirine.

Patients complexes: en échec d'un premier traitement par antiviraux d'action directe; insuffisants rénaux (si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min), hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux; ayant une cirrhose grave, compliquée MELD > 18 ou avec facteurs d'aggravation ou ayant des antécédents de cirrhose grave; en pré ou post-transplantation hépatique; ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire; co-infectés par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique; dont l'état de santé ou le traitement peuvent interférer avec la prise en charge de l'hépatite C.

◊ Remises complémentaires accordées par le laboratoire à l'AP-HP selon volume de prescription

Évaluation des besoins en endoprothèses coronaires : 10 ans de recul (l'essentiel du groupe d'experts, 01/12/2016)

Le groupe d'experts se réunit tous les ans depuis 2006 afin de définir les besoins quantitatifs et qualitatifs en endoprothèses coronaires (EC) en vue du renouvellement des marchés.

Les EC nues (ECN) (sans principe actif) doivent être distinguées des **endoprothèses pharmacoactives (ECP)** (à libération d'agent anti-prolifératif), elles-mêmes divisées en 4 grandes catégories: les ECP non résorbables, à polymère résorbable, sans polymère et les ECP totalement résorbables.

Le **bilan des consommations** de l'AP-HP sur ces 10 dernières années (2006-2016), montre que le nombre total des implantations d'EC (actives + nues) est **globalement stable** (8591 stents en 2006 vs ≈ 8676 stents en 2016) (*données ePMSI*).

En revanche, la répartition entre les EC pharmacoactives et nues a évolué notablement ces dernières années. Alors qu'en **2006**, la répartition était de 46 % d'ECP vs **54 % d'ECN**, la consommation en ECN tend à disparaître progressivement pour atteindre **4 % en 2016**.

Compte tenu de ces données, les quantités prévisionnelles estimées pour les futurs marchés sont fixées à environ 9000 ECP. Pour les EC nues, une réflexion devra être menée l'année prochaine notamment pour définir dans quelles indications il existerait encore un intérêt et un besoin (quantités faibles, nouvelles données cliniques en faveur de la réduction des durées de la bithérapie d'antiagrégants plaquettaires pour certaines ECP).

En conclusion pour le futur marché, les experts ont souhaité avoir accès aux **3 mêmes catégories d'ECP** dont le remboursement est effectif mais avec une **nouvelle répartition quantitative**: 1 dispositif de type ECP non résorbable, 2 dispositifs de type ECP à polymère résorbable et 1 dispositif de type ECP sans polymère.

À ce jour, aucun marché ne peut concerner les ECP totalement résorbables (4^e catégorie) puisqu'aucune ECP n'est inscrite sur la LPPR (à venir prochainement pour l'ECP Absorb® (Abbott)).

L'état des lieux de l'offre du marché (caractéristiques techniques et réglementaires, nouveaux stents commercialisés, nouvelles données cliniques, etc.) montre **peu d'évolutions notables survenues en 1 an et à venir** à court terme. La durée du marché est donc maintenue à **1 an** pour le prochain renouvellement des marchés mais un allongement à 2 ans pour le renouvellement suivant est envisagé.

À l'occasion de ce groupe d'experts, d'autres classes de dispositifs ont été discutées:

- **cathéters d'angioplastie coronaire à élution de paclitaxel** (ballons actifs): 1 seul cathéter sur les 2 actuellement en marché a été consommé cette année, les membres sont favorables au **maintien de la mise en concurrence entre ces dispositifs mais en ne retenant qu'un seul dispositif** en marché central (lorsque le marché actuel arrivera à son échéance). Par ailleurs, un **bilan des fiches de prescription** du cathéter Sequent Please® (B Braun) a été présenté, aucun mésusage n'a été identifié, ni d'échappement des utilisations, **l'arrêt de la fiche de suivi a été acté**;
- **dispositifs de FOP et CIA*** (cardiopathies congénitales): avec environ 150 dispositifs par an, les consommations sont stables. Le groupe souhaite un maintien de l'avis favorable au référencement des 3 dispositifs de FOP et CIA actuellement en marché central AP-HP (Amplatzer® (St Jude), Septal Occluder® (Gore), Figulla Flex® (Occlutech)), dans l'attente d'une prochaine réévaluation de la classe, sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat;
- **stent nu en nitinol Xposition® (Stentys)**: un avis de radiation a été émis du fait de faibles consommations reflétant un besoin couvert.

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

* FOP: foramen ovale perméable. CIA: communication inter-atrial.

[JS], [ALC]

Bureaux de la COMEDIMS du 04/07/2016, du 04/10/2016 et du 12/12/2016, COMAI du 10/10/2016

AVIS FAVORABLES

Colobreathe® 1662500 UI, poudre pour inhalation en gélule avec inhalateur Turbospin® (colistine/Aptalis Pharma): prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus; éducation thérapeutique et vérification de la bonne tolérance du médicament à l'instauration du traitement, possibilité d'hospitaliser les patients en HDJ pour administrer un traitement (COMAI du 10/10/2016).

Delyba® 50 mg, comprimé pelliculé (delamanid/Otsuka): association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance; toutes les propositions de traitement doivent être soumises au CNR pour décider du traitement le mieux adapté, prescriptions au moyen d'une fiche d'initiation et, le cas échéant, d'une fiche de réévaluation du traitement à 6 mois (COMAI du 10/10/2016).

Erythrocin® 1 g IV, lyophilisat pour préparation injectable (erythromycine/CSP): maintien de l'avis favorable, dans le cadre de la pénurie, il est rappelé qu'il s'agit d'un macrolide pouvant avoir un impact sur l'émergence des résistances, d'autant plus que les posologies utilisées à visée prokinétique sont souvent inférieures aux doses antibactériennes, à réserver aux patients en échec au métoclopramide IV (bureau du 14/10/2016).

Noxafil® 300 mg, solution à diluer pour perfusion (posaconazole/MSD): adapté à l'administration chez les patients ne pouvant recevoir de forme orale (bureau du 12/12/2016).

Zerbaxa® 1 g/0,5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion (ceftolozane/tazobactam/MSD): infections intra-abdominales compliquées (IIAC); pyélonéphrites aiguës

(PA); infections urinaires compliquées (IIUC); chez les adultes; avis favorable temporaire, à réserver aux patients en impasse thérapeutique (suite d'importation) (bureau du 04/10/2016).

Zostavax®, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue pré-remplie (vaccin vivant atténué du virus Varicelle-Zona/Sanofi Pasteur MSD): vaccination contre le zona des sujets âgés de 65 à 75 ans, avec rattrapage pour les personnes âgées de 75 à 79 ans, la première année de commercialisation; pour les centres de vaccination ou les hospitalisations longs séjours (bureau 04/07/2016).

SUITES D'ATU : AVIS FAVORABLES TEMPORAIRES POUR INITIATIONS ET/OU SUITES DE TRAITEMENTS

Zepatier® 100 mg/50 mg, comprimés pelliculés (grazoprevir/elbasvir/MSD): traitement de l'hépatite C chronique chez les patients adultes avec un VHC de génotype 1 et 4, pour les initiations et les suites de traitement (bureau du 04/10/2016).

AVIS DÉFAVORABLES AVEC INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Econazole Sandoz® 1 %, solution pour application cutanée (econazole/Sandoz): pour palier l'arrêt de commercialisation des antifongiques azolés en 1 application par jour (Amycor® 1 % (bifonazole/Merck) et Fonx® 1 % (oxiconazole/Astelas Pharma)) (bureau 04/07/2016).

RADIATIONS

Apurone® 400 mg, comprimé (fluméquine/Gerda): traitement des cystites aiguës simples non compliquées et cystites récidivantes, chez l'adulte; SMR insuffisant, absence de place dans la stratégie de prise en charge (bureau du 04/10/2016).

[CT], [IF]

L'essentiel du groupe de travail CODIMS « Traitement par Pression Négative (TPN) » (juin 2016 – février 2017)

Face à l'utilisation croissante des dispositifs de TPN, l'élargissement de l'offre du marché mais un manque de données probantes (selon la publication d'un récent rapport de la HAS en février 2016), un groupe d'experts a été réuni.

À partir des données de consommations détaillées par centre AP-HP, il a été confirmé que la quasi-totalité des centres étaient concernés, y compris l'HAD*, avec une grande diversité de spécialités chirurgicales et médicales. La composition du groupe a donc été adaptée en conséquence en impliquant les représentants de ces spécialités utilisatrices et différents représentants du corps médical (chirurgiens, médecins, infirmières, pharmaciens).

L'un des objectifs prioritaires du groupe était la **redéfinition de la place du TPN** dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des plaies et de mener une réflexion sur **l'intérêt et la place du TPN « patient »** :

- TPN avec instillation : VAC Ultra Veraflo® (Acelity) ;
- TPN « usage unique » : systèmes entièrement jetables et miniaturisés de type Pico® (Smith & Nephew), VAC Via®/Nanova®/SNAP® (Acelity), Avance Solo® (Molnlycke) ;
- TPN « prise en charge des incisions » : Prevena® (Acelity®).

Dans le cadre de ce groupe de travail, **3 enquêtes** ont été menées par le CODIMS central de l'AP-HP sous forme de questionnaires.

Le groupe a initié son travail à partir des résultats de la première enquête. Il s'agissait d'un **état des lieux des organisations actuelles** à l'AP-HP réalisés auprès des pharmaciens référents des secteurs des dispositifs médicaux de tous les centres AP-HP.

La seconde enquête a été adressée aux **représentants de toutes les spécialités médicales et chirurgicales identifiées comme utilisatrices** de TPN. Le but de cette enquête était d'identifier les **spécificités d'indications, de contre-indications, de précautions d'emploi propre à chaque domaine et d'identifier le besoin en TPN particulier**. Au total, des représentants de 13 spécialités ont été sollicités et au moins 1 avis a été transmis pour 10 spécialités différentes.

À partir de ces résultats, le groupe a travaillé sur les recommandations établies en 2011 par la HAS en précisant et en clarifiant les indications et les non-indications du TPN pour la prise en charge des patients à l'AP-HP. À l'issue de ce travail, une **fiche de recommandations AP-HP** (fiche de la HAS annotée) a été validée par consensus du groupe de travail.

La troisième enquête a concerné des **représentants en pédiatrie** des 3 hôpitaux pédiatriques de l'AP-HP afin d'avoir une idée des pratiques actuelles, des particularités et des besoins pour cette population particulière en TPN. Au moins un avis a été transmis pour chaque hôpital permettant de prendre en compte les spécificités pédiatriques dans la fiche de recommandation du groupe.

Le travail du groupe s'est ensuite concentré sur l'élaboration de **supports de prescription de TPN** (fiches de prescription communes AP-HP) pour les centres qui le souhaitent.

Une **fiche d'information destinée au patient**, est également en cours de finalisation afin de permettre aux patients de mieux appréhender ce traitement particulier (questions sur la gestion du traitement au quotidien, conduite à tenir en cas de problème, etc.).

Enfin, le groupe a statué sur les dispositifs de **TPN particulier** :

- **TPN « patient unique » : avis favorable** au référencement en central AP-HP d'un dispositif de TPN « patient unique » (dispositif défini par le groupe comme un système entièrement jetable (console + consommables) et miniaturisé) (besoin identifié dans des indications précises, intérêt pour l'ambulatoire), avec mise en concurrence des dispositifs pour n'en retenir qu'un seul, sous réserve :
 - de la restriction des indications (*en prévention ou traitement des désunions de cicatrices post-opératoires*) ;
 - du suivi des utilisations par la mise en place d'une fiche de prescription nominative ;
 - de la présentation d'un bilan des utilisations en HAD lors d'un prochain CODIMS (à 1 an d'utilisation) ;
 - de la mise en œuvre de la procédure d'achat.
- **TPN avec instillation : avis favorable** au référencement en central AP-HP d'un dispositif de TPN « avec instillation » (besoin identifié dans des indications précises), sous réserve :
 - de la restriction des indications (os exposé ; plaies infectées ou à haut risque infectieux) ;
 - du suivi des utilisations par la mise en place d'une fiche de prescription nominative ;
 - de la mise en œuvre de la procédure d'achat.
- **TPN « prise en charge des incisions » : avis défavorable** au référencement en central AP-HP de la classe des dispositifs de TPN « prise en charge des incisions » (absence de besoin identifié).

Pour en savoir plus, consultez le compte-rendu sur le site intranet (rubrique COMEDIMS / CODIMS / Compte-Rendu Groupe Experts / 2017).

* HAD : hospitalisation à domicile.

[JS], [ALC]

NOUVEAUX AVIS (CODIMS 12/09/2016 et 21/11/2016 et Bureaux de la COMEDIMS du 04/07/2016, 04/10/2016 et 12/12/2016)

AVIS FAVORABLES

WEB® (Sequent Medical), système d'embolisation intrasacculaire (suite de dossier) : avis favorable au référencement en central AP-HP, sous réserve de la mise œuvre de la procédure d'achat :

- en raison d'un besoin thérapeutique jugé non couvert par les experts de l'AP-HP (pour des cas exceptionnels), malgré un service insuffisant émis par la CNEDIIMTS dans son avis daté du 22/03/2016,
- avec un **contingement des quantités et sous réserve du suivi des utilisations via la mise en place d'un registre** auquel participeront les **4 centres de neuroradiologie de l'AP-HP**.

Une réévaluation à 1 an est demandée avec retour des données du registre (CODIMS 12/09/2016).

Vibrant Sound Bridge® (VSB®) (Medel), implant d'oreille moyenne semi-implantable. Maintien de l'avis favorable au référencement en central AP-HP de l'implant VSB® (cas particuliers d'impossibilité et/ou intolérance à l'appareillage conventionnel). Le CODIMS préconise son utilisation **dans la seule indication retenue par la CNEDIIMTS** (service attendu suffisant, avis du 20/10/2015) (CODIMS 12/09/2016).

RePneu® (PneumRX), spirales endobronchiques indiquées dans le **traitement de l'emphysème pulmonaire sévère ou très sévère, hétérogène ou homogène** : avis favorable au référencement en central AP-HP, **sous réserve de son inscription sur la LPPR** et de la mise œuvre de la procédure d'achat, **avec restriction des indications et des centres utilisateurs** (selon l'avis de la CNEDIIMTS du 22/11/2016). Une **réévaluation** du dispositif à 1 an est prévue, avec retour des utilisateurs (CODIMS 21/11/2016).

Alair® (Boston Scientific), cathéter pour thermoplastie bronchique, indiqué dans le **traitement de l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement maximal suivi sur au moins un an et avec une bonne observance** : avis favorable au référencement en central AP-HP, **sous réserve de son inscription sur la LPPR** et de la mise œuvre de la procédure d'achat, **avec restriction des indications et des centres utilisateurs** (selon l'avis de la CNEDIIMTS du 17/05/2016) et avec la participation au **registre** mis en place au niveau national. La mise en place d'une **fiche de prescription nominative est souhaitée** (CODIMS 21/11/2016).

SURSIS À STATUER

Heli-FX® (Medtronic), système d'agrafage aortique pour endoprothèse, destiné aux patients porteurs d'une endoprothèse aortique ayant migré ou présentant des endotuites (curatif), ou susceptibles de présenter de telles complications (prophylaxie). Sursis à statuer pour le référencement en central AP-HP (dispositif jugé coûteux, aucun dépôt de dossier à la CNEDIIMTS à ce jour), dans l'attente d'un dépôt de dossier auprès de la CNEDIIMTS dans son **indication en curatif**, avec réévaluation prévue dans 2 ans (CODIMS 21/09/2016).

RÉÉVALUATIONS DE CLASSE

Valves cardiaques « sutureless » : maintien de l'avis favorable au référencement en central AP-HP des 2 valves actuellement commercialisées (Intuity® Elite (Edwards) et Perceval® (Livanova)) (intérêt pour les chirurgies cardiaques multiples, développement de la chirurgie mini-invasive), jusqu'au prochain appel d'offres des valves cardiaques, sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat (CODIMS 12/09/2016).

Dispositifs de cure de prolapsus par voie haute (gynécologie et urologie). Le CODIMS du 21/11/2016 a émis les mêmes avis pour les 2 domaines chirurgicaux concernés (gynécologie et urologie) :

- **Avis favorable à une mise en concurrence** des dispositifs de prolapsus par voie haute de forme **prédécoupée** (formes en Y comprises) lors d'un prochain appel d'offres, en définissant 2 nouveaux lots selon le **matériau** (monofilaments de polypropylène (PP) tricotés/multifilaments de polyester (PET) tricotés), **sous réserve de répondre aux critères de choix** retenus par le CODIMS : grammage des dispositifs en PP compris entre 20 et 40 g/m² (sans objet pour le PET), dispositifs proposés en kit comprenant une bandelette antérieure et une postérieure ; et sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat.
- **Avis défavorable** à un référencement central AP-HP des dispositifs de prolapsus par voie haute, de **forme non prédécoupée** (en plaque rectangulaire) (risque potentiel lié aux particules générées par le découpage des dispositifs lors de l'intervention).

Implants de réfection de paroi (membranes biologiques) (réévaluation dans un contexte de remise à disposition sur le marché français de la membrane Strattice® (LifeCell), en arrêt de commercialisation depuis juin 2015) (CODIMS 21/11/2016) :

- **En chirurgie digestive** : confirmation de l'intérêt de disposer des membranes biologiques, notamment en milieu septique et contaminé ; **avis favorable à une mise en concurrence** de celles-ci lors d'un prochain appel d'offres, en définissant 2 nouveaux lots selon la **réticulation de la membrane** (réticulée/non réticulée), sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat.
- **En chirurgie de reconstruction mammaire** : **Sursis à statuer** pour le référencement en central AP-HP de la classe, dans l'attente de complément d'information (avis non consensuels des experts, avec une expérience différente des membranes). Le dossier sera réévalué lors du prochain CODIMS, sous réserve d'obtenir de nouveaux avis.

[JS] [ALC]

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 : Claire Biot (directrice AGEPS) ; François Bocquet [FB], Anne-Laure Gondonnier [ALC], Isabelle Fusier [IF], Bernard Sarrut [BS], Julie Steelant [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 : Sylvie Le Bouffant (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