

Le Bulletin de la Comedims

Le journal

de la commission du médicament

et des dispositifs

médicaux

P. 2 - COMEDIMS

> Plan d'actions Comedims 2019

P. 3/6 - COMED

> Actualités médicaments (suite alertes ANSM)
Informations de sécurité de la cellule d'alertes de l'AP-HP

> Bilan du groupe d'experts produits de contraste du 2 octobre 2018

> Bilan du groupe d'experts antiparkinsoniens du 5 février 2019

> Bureaux de la COMEDIMS du 04/10/2018 et du 10/12/2018
COMED du 11/09/2018 et du 20/11/2018

P. 6 - COMAI

> Bureaux de la COMEDIMS du 04/10/2018 et du 10/12/2018
COMAI du 15/10/2018

P. 7 - CODIMS

> Recommandations de bon usage « Prévenir les embolies gazeuses sur abord vasculaire » – Janvier 2019

> Nouveaux avis (CODIMS du 10/09/2018 et du 15/11/2018, Bureaux de la COMEDIMS du 04/10/2018)

P. 8 - INFOS ÉCONOMIQUES

> Suivi des dépenses en médicaments à l'AP-HP – Les chiffres clés 2018

Un rythme toujours soutenu pour l'innovation des thérapeutiques médicamenteuses

Édito

L'innovation thérapeutique dans le domaine des produits de santé se poursuit sans fléchir avec pour les médicaments en moyenne actuellement une cinquantaine de nouvelles substances actives mises sur le marché chaque année en Europe *via* la procédure centralisée. Ce n'est pas le déménagement fin mars 2019 de l'Agence européenne du médicament de Londres vers Amsterdam pour cause de Brexit qui altérera cette dynamique. Trois domaines phares retiennent l'attention : l'onco-hématologie, les maladies rares et l'arrivée des premières thérapies cellulaires et géniques apportant une véritable « innovation thérapeutique de rupture », alors que les précédentes n'avaient jusqu'à présent pas pu atteindre un tel niveau.

La précédente « révolution » thérapeutique majeure s'est déroulée sur ces cinq dernières années avec le traitement curatif de l'hépatite C avec l'arrivée successive de molécules et de combinaisons concurrentes d'anti-viraux à action directe permettant une réduction importante des coûts du traitement.

Pour l'onco-hématologie, ce sont les mélanomes, les cancers bronchiques (non à petites cellules), le cancer du sein, les leucémies et le myélome qui ont bénéficié de l'arrivée de médicaments innovants venant améliorer leur pronostic.

Pour les maladies rares, on retiendra l'arrivée d'Hemlibra® (émicizumab) pour le traitement de l'hémophilie sévère (avec ou sans anticorps et qui pourrait remplacer à terme les traitements par les facteurs VIII et IX) en attendant l'avènement de la

thérapie génique de l'hémophilie. On citera également l'amylose à transthyrétine, l'hypophosphatémie, la tyrosinémie, la mannosidose, la mucopolysaccharidose VII, pour ne citer que quelques-unes de ces maladies rares qui ont toutes bénéficié de la mise à disposition de nouveaux traitements apportant un bénéfice thérapeutique inexistant jusque-là.

L'arrivée des thérapies géniques et cellulaires

type Car-T-Cells (thérapie génique sur les lymphocytes T de chaque patient venant renforcer leur pouvoir anti-tumoral) réalise un apport thérapeutique majeur dans les leucémies lymphoblastiques chez l'enfant ainsi que dans certains lymphomes. Le revers de la médaille est le coût très important de ces innovations thérapeutiques qui nécessitent par ailleurs la mise en place d'un circuit pharmaceutique complexe et de haute technologie.

Les thérapies cellulaires précédemment développées pour la réparation de cartilage (type chondroselect®), pour le cancer de la prostate (Provenge®) ou encore pour le mélanome (Imlygic®) n'avaient pas apporté le bénéfice escompté et ne sont d'ailleurs pas disponibles en France. Les thérapies s'adressant à la transcription des ARN messagers (ataluren dans la myopathie de Duchenne, AMM conditionnelle en 2014, nusinersen dans l'amyotrophie spinale, AMM 2017), bien qu'innovantes, n'ont pas apporté également de bénéfice thérapeutique majeur et n'ont obtenu que des niveaux de SMR/ASMR relativement modestes.

Les thérapies géniques proprement dites (celles agissant au niveau de l'ADN) ont été successivement couronnées de succès chez les patients atteints d'un Déficit Immunitaire Combiné Sévère dû à un

Déficit en Adénosine Désaminase (DICS-ADA), les enfants « bulles », avec l'AMM de Strimvelis® mais non disponible en France, puis surtout l'AMM de Luxturna® (AMM en 2019) dans la perte de vision due à la dégénérescence rétinienne liée au gène RPE65 et l'arrivée annoncée de la thérapie génique dans l'amyotrophie spinale de type I avec l'AMM de Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec), qui va *a priori* venir concurrencer voire remplacer le nusinersen (Spinraza®). Elle guérit la maladie en traitant directement le gène déficient responsable de l'amyotrophie spinale, ce qui explique le niveau très élevé des coûts annoncés (plusieurs millions d'euros par patient traité...).

L'augmentation des coûts de l'innovation, tant pour les médicaments que pour les DM justifie la politique de mise en œuvre à l'AP-HP par le plan d'action COMEDIMS 2019 d'une politique encore plus contraignante de juste prescription pour favoriser les médicaments génériques, les médicaments biosimilaires, éviter les prescriptions de médicaments inutiles et celles pour lesquelles les indications ne sont pas prises en charge par l'assurance maladie (cf. feuille intercalaire de ce bulletin), restreindre autant que faire se peut les prescriptions hors AMM non scientifiquement justifiées et rationaliser au mieux l'utilisation et l'implantation des dispositifs médicaux.

La ligne de mire (ou la quadrature du cercle, au choix!) c'est le bénéfice thérapeutique individuel pour les patients pour un coût acceptable et contrôlé pour la société.

Professeur Philippe LECHAT
Président de la COMEDIMS
Hôpital Saint-Louis



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

ASSISTANCE
PUBLIQUEHÔPITAUX
DE PARIS

Plan d'actions Comedims 2019

Le 14 janvier dernier, en présence de Pierre-Emmanuel Lecerf, directeur général adjoint et directeur de la DEFIP par interim, la COMEDIMS a adopté son plan d'actions 2019, qui sera présenté à la CME de l'AP-HP le 5 mars 2019. Ce plan d'actions inclut un volet de maîtrise des dépenses de produits de santé, pour accompagner le plan de transformation de l'AP-HP qui inclut un objectif de progression limitée des dépenses de titre 2.

1. Les 6 grands axes 2019

Axe 1

Évaluation et choix des produits pharmaceutiques: poursuivre le développement de l'évaluation des médicaments et DMS en lien avec les structures concernées de l'AGEPS et les experts des établissements, notamment aspects médico-économiques, recherche d'équivalences thérapeutiques, **stratégies sur les biosimilaires (ex. : bevacizumab) et génériques.**

Axe 2

CAQES: participation à la mise en œuvre du contrat signé par l'AP-HP avec l'ARS et l'assurance – maladie/PHEV (Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville): sensibilisation des prescripteurs à l'impact des prescriptions de sortie (impact sur les dépenses ville et taux de prescription des génériques et des biosimilaires). Participation du président de la COMEDIMS aux réunions RSMQ.

Axe 3

Juste Prescription: suivi du bon usage de l'utilisation des produits de santé hors GHS et intra-GHS:

- **médicaments hors GHS: poursuivre l'identification des indications de prescriptions hors référentiels les plus courantes (groupe IV) des médicaments hors GHS,** qui feront l'objet d'une analyse suivie d'une validation ou non par la COMEDIMS afin d'établir des règles de prescription homogènes pour l'APHP;
- **médicaments intra-GHS avec des indications à Service Médical Rendu (SMR) insuffisant:** actions ciblées de communication et de sensibilisation auprès des prescripteurs.

Axe 4

Promotion du bon usage des produits de santé et de la pertinence des prescriptions: poursuite des actions de contribution au bon usage:

- **via l'élaboration et la diffusion de recommandations (never events, antibiotiques et antifongiques, DMS...) avec le développement d'applications mobiles (équipe WIND – DSI – AP-HP) (en attente sur les recommandations pansements et antifongiques);**
- **et intégrant si possible pour certaines classes des aspects médico-économiques (fiches médico-économiques, biosimilaires, génériques...).**

Axe 5

Accès à l'innovation thérapeutique: participation à l'appel à projets innovation pour le financement d'études cliniques pour les DM et demande de **mise en place d'une enveloppe pour le financement de l'achat de DMS innovants non encore remboursés** (période intermédiaire entre avis CNEDIMTS positif et publication du remboursement au *Journal officiel*).

Axe 6

Renforcement de la communication: notamment avec les COMEDIMS par GH et avec les collégiales (poursuite de la demi-journée d'échanges, participation aux réunions des COMEDIMS des GH) et de l'information sur le médicament et les DMS aux professionnels de soin (développement de nouveau support d'information type application mobile), dématérialisation du bulletin de la COMEDIMS (format pdf).

2. Les actions spécifiques en 2019⁽¹⁾

2.1. Médicaments

• Prescriptions hors AMM:

- **une communication intensive sur la juste prescription sera renouvelée pour réduire d'une manière générale les prescriptions hors AMM des médicaments, quel que soit leur statut (intra ou hors GHS);**
- **soumission par le président de la COMEDIMS d'un protocole de recherche utilisant l'entrepôt de données AP-HP visant à l'identification des prescriptions hors AMM (que les médicaments soient intra ou hors GHS):** la méthodologie utilisera le croisement des indications des médicaments (rubrique 4.1 des RCP) avec, d'une part, les codages PMSI des diagnostics des patients, et d'autre part, avec l'analyse textuelle des comptes rendus d'hospitalisation. Une fois mise au point, cette méthodologie devrait permettre le ciblage des recommandations thérapeutiques en fonction des situations où les prescriptions hors AMM sont les plus fréquentes;
- **pour les médicaments hors GHS, poursuite de l'analyse des situations cliniques hors référentiels les plus courantes,** selon la méthodologie définie en 2016, en lien avec les référents Juste Prescription des hôpitaux ainsi qu'avec les experts et les collégiales:

- **ciblage des produits à analyser: à choisir parmi les DCI les plus concernées non encore évaluées (ex.: doxorubicine) à réajuster si nécessaire au vu des données 2018 et de l'évolution de la liste en sus,**
- **autorisation des prescriptions dans les indications validées par la COMEDIMS et compilées dans le Thesaurus COMEDIMS.**

- **Traitement personnel du patient: promotion de l'utilisation des traitements personnels des patients, notamment si onéreux** dans les circonstances où une telle utilisation est possible, appropriée et intégrée à la prescription hospitalière (**proposition dans le cadre d'une expérimentation de l'article 51 de la LFSS 2018, à proposer et à faire valider par la CNAM**).

• Pertinence des prescriptions:

- **poursuite des actions engagées en 2018 sur les thèmes suivants:**
 - **facteurs de coagulation équivalents (facteurs VIII recombinants en particulier): prescrire préférentiellement le facteur VIII recombinant présentant le bénéfice et le coût le plus avantageux** (suite du groupe experts hémophilie – de nouveau réunion le 15 février 2019),
 - **génériques:** favoriser les prescriptions des médicaments inscrits sur les répertoires des génériques dès que ces derniers sont disponibles,
 - **biosimilaires:** poursuite de la politique volontariste pour favoriser l'introduction des biosimilaires en ne gardant qu'une quantité minimale de principes pour les rares cas où

ce dernier ne pourrait pas être remplacé par le biosimilaire, en fonction des résultats des appels d'offres, et réduire l'hétérogénéité des pratiques entre hôpitaux (*pegfilgrastim et bevacizumab*),

- **hormone de croissance associées aux inhibiteurs de l'aromatase/analogues GnRH** (poursuite du travail initié en 2018);

– nouvelle thématique:

- **anticorps monoclonaux dans l'asthme sévère** (impact PHEV: omalizumab Xolair® et de mepolizumab Nucala®).

- **Réévaluation via des groupes d'experts pluridisciplinaires dans chaque domaine thérapeutique:** mise à jour de la liste des médicaments admis, promotion du bon usage et recherche de leviers d'efficience - **5 thématiques:**

– **neurologie du sujet âgé (maladie de Parkinson) - 1^{er} trimestre 2019 (programmé le 05/02/2019);**

– **solutions de remplissage (albumine, HEA, solutés) - 2^e trimestre 2019 (programmé le 19/04/2019);**

– **biosimilaires (biosimilaires du pegfilgrastim et bevacizumab) - 2^e trimestre 2019 (programmé le 28/06/2019);**

– **anesthésie (gaz et produits anesthésiants, curares, Dexdor®) - 3^e trimestre 2019;**

– **nutrition parentérale - 4^e trimestre 2019.**

- **Poursuite du suivi des consommations en médicaments:** en analysant les tendances des consommations pour les malades hospitalisés (médicaments en GHS et hors GHS avec quantification des groupes IV) et les rétrocessions. Cette analyse sera présentée au COMED et à la COMEDIMS dans la mesure des moyens disponibles.

- **Bon usage - élaboration et diffusion de recommandations:**

– **médicaments intra-GHS avec des indications à SMR insuffisant:** actions ciblées de communication et de sensibilisation auprès des prescripteurs;

– **fiches médico-économiques:** création (toxines botuliniques) et mise à jour (antiPD1, facteurs VIII recombinants, etc.);

– **recommandations de bon usage sur le fer;**

– **poursuite de la stratégie d'analyse des messages d'alerte de sécurité sanitaire émis par l'ANSM et de suivi des mesures préconisées de minimisation des risques en lien avec cellule d'alerte de l'AP-HP;**

– **applications mobiles: mise à jour des recommandations sur les antithrombotiques sur smartphone.**

2.2. Anti-infectieux

- **Poursuite la mission de suivi des consommations d'antibiotiques en analysant les tendances à la fois par site hospitalier et par GH** avec si possible deux temps dans l'année (en fonction des moyens disponibles): une évaluation des consommations 2018/2019 et si possible une tendance du premier semestre 2019 *versus* premier semestre 2018. Ces analyses seront présentées en COMAI mais aussi proposée à la CME et envoyée aux présidents de CMEI.

- **Poursuite l'action de sensibilisation et de communication sur les durées de traitement des antibiotiques** en lien avec le plan antibiotiques AP-HP et les résultats des enquêtes réalisées par la COMAI.

(1) Actions complémentaires menées en plus de l'évaluation de nouveaux produits commercialisés lors des comités pléniers.

- Réaliser une **enquête sur les prescriptions de pipéracilline-tazobactam (Tazocilline®) à l'AP-HP.**

- Recourir à **l'entrepôt de données** pour évaluer l'usage d'antibiotiques afin de les préserver (en lien avec le DRCI) :

- pipéracilline-tazobactam (Tazocilline®) ;
- antiSARM (suite enquête - mesure d'impact) ;
- amoxicilline-acide clavulanique (suite enquête - mesure d'impact).

- Poursuivre la **coordination du plan antibiotique AP-HP** qui intégrerait tous ces éléments en partenariat avec la DOMU ainsi que des analyses par discipline médicale.

- **Développer une application mobile sur smartphone** : sur les recommandations de bon usage des **antifongiques systémiques** - amélioration des prescriptions et source potentielle d'économies.

- **Poursuivre les actions sur la pertinence des prescriptions :**

- **favoriser les prescriptions des génériques anti-VIH par trois leviers :**

- utilisation exclusive à l'AP-HP des génériques,
- en remplaçant les trithérapies fixes (Atripla®, Eviplera®, Triumeq®, Trizivir®) de 1 comprimé une fois par jour par une association de 2 comprimés (incluant le générique de Truvada® ou Kivexa®) une fois par jour pour les patients ne présentant pas de problème d'observance,

- en définissant les patients éligibles au ténofovir ALAFENAMIDE (TAF ; moins néphrotoxique) et ceux éligibles au ténofovir DISOPROXIL (TDF) ;

- **favoriser l'utilisation du volume des flacons de chlorhexidine 2 % alcoolique le plus efficient ;**

- **fiches médico-économiques :** mise à jour de la fiche médico-économique **hépatite C, génériques VIH**, et création d'une fiche **sur les antifongiques.**

2.3. Dispositifs médicaux stériles

- **Réévaluation des dispositifs intra-GHS avec service attendu ou rendu insuffisant émis par la HAS.**

- **Proposition d'une liste de DM intra-GHS coûteux à suivre par les établissements.**

- **Réévaluation par domaine thérapeutique ou classes** (réévaluation des besoins, promotion du bon usage et recherche de leviers d'efficacité) *via* des groupes d'experts pluridisciplinaires, en lien avec les collégiales AP-HP concernées :

- **colles et hémostatiques peropératoires - bon usage - approche par discipline chirurgicale ciblée sur 3 disciplines (chirurgie cardio-thoracique et vasculaire, neurochirurgie et chirurgie digestive)** - 1^{er} semestre 2019 ;

- **substituts osseux et ciments (état des lieux, réévaluation des besoins en chirurgie ORL, CMF et orthopédique)** - 2^e semestre 2019 ;

- **cardiologie interventionnelle: endoprothèses coronaires pharmacoactives et nues (groupe réuni depuis 2003) - 2^e semestre 2019.**

- **Bon usage :**

- **recommandations sur la prévention des embolies gazeuses (affiche) ;**

- **bon usage des pansements pour la cicatrisation :**

- **évaluation nouveau produit, bilan** - 1^{er} semestre 2019,

- **développement d'une application mobile** (*développement en attente au niveau de l'équipe Wind du siège à partir des recommandations CODIMS validées en février 2018*) ;

- **suivi DMI hors GHS** ou non : poursuite du suivi en central des indications de pose sur quelques DM.

2.4. Livret thérapeutique Orbis

- Poursuite de la gestion en temps réel des livrets thérapeutiques AP-HP (adulte, pédiatrique).

- Recommandations de paramétrage du livret avec le groupe Orbis-Comedims.

- Poursuite de la coopération avec les équipes Wind pour l'intégration des données médicament dans l'EDS (Entrepôt de données de Santé).

[IF], [PL]

Actualités médicaments (suite alertes ANSM) Informations de sécurité de la cellule d'alertes de l'AP-HP

Seule une sélection, effectuée par la cellule d'alerte de l'AP-HP, de quelques informations de sécurité sanitaire jugées utiles à rappeler est présentée ci-après. Pour plus d'information, se référer aux informations de sécurité (lettres aux professionnels de santé) et les points d'information de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr>)

Acétazolamide (Diamox® et Défiltran®) et nouvelle contre-indication pendant la grossesse : en raison du risque d'effets malformatifs (tératogénicité) et de toxicité chez le fœtus (fœtotoxicité) de l'acétazolamide s'il est pris au cours de la grossesse, l'utilisation de Diamox® et de Défiltran® est contre-indiquée chez la femme enceinte.

- Défiltran® 10 % crème : ne doit jamais être utilisé pendant la grossesse.

- Diamox® 250 mg, comprimé et 500 mg, poudre et solvant pour préparation injectable : ne doit jamais être utilisé au 1^{er} trimestre. Aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse, en raison de son indication de traitement d'urgence du glaucome et de l'absence d'alternative plus sûre dans certaines situations, son utilisation est réservée aux situations d'absolue nécessité et requiert la mise en œuvre d'une surveillance particulière (Information 04/10/2018 - Bureau du 10/12/2018).

Cyprotérone (Androcur® et génériques) et risque de méningeome : les premiers résultats d'une étude scientifique menée par l'assurance maladie et le service

de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière ont mis en évidence une augmentation du risque de survenue de méningeome chez les patients traités par acétate de cyprotérone à fortes doses (à partir de 6 mois de traitement). L'ANSM a publié des recommandations concernant les indications, les posologies, les durées de traitement et les surveillances radiologiques (Information 08/10/2018 - Bureau du 10/12/2018).

Fluoroquinolones par voie systémique ou inhalée et risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique : des données provenant d'études épidémiologiques et d'études non cliniques indiquent une augmentation du risque de survenue d'anévrisme et de dissections aortiques après traitement par des fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, fluméquine et ofloxacine). Ainsi, chez les patients présentant un risque de survenue d'anévrisme et de dissection aortique, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque et après prise en compte des alternatives thérapeutiques. Les facteurs prédisposant à la survenue d'un anévrisme et d'une dissection aortique comprennent les antécédents familiaux d'anévrisme, la préexistence d'un anévrisme ou d'une dissection aortique, le syndrome de Marfan, le syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, l'artérite de Takayasu, l'artérite à cellules géantes (ou maladie de Horton), la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle

et l'athérosclérose. Les patients doivent être informés de ce risque et doivent être avertis de la nécessité d'une prise en charge immédiate par un médecin au sein d'un service d'urgence en cas d'apparition brutale d'une douleur intense abdominale, thoracique ou dorsale (Lettre aux professionnels de santé 06/11/2018 - Bureau du 10/12/2018).

Hydrochlorothiazide et risque de cancer de la peau non-mélanome (CPNM) : un risque accru de carcinome basocellulaire et de carcinome épidermoïde avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'hydrochlorothiazide pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM. Les patients doivent être informés de ce risque et de la nécessité de vérifier régulièrement l'état de leur peau afin de détecter toute nouvelle lésion ou modification de lésion existante et de signaler toute lésion cutanée suspecte. Afin de réduire le risque de cancer de la peau, il sera conseillé aux patients de limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV et d'avoir une protection adéquate en cas d'exposition solaire. L'utilisation d'hydrochlorothiazide doit aussi être réexaminée avec attention chez les patients présentant un antécédent de cancer de la peau. En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une

réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels (Lettre aux professionnels de santé 06/11/2018 - Bureau du 10/12/2018).

Kétamine et risque d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées : ces effets ont été rapportés dans des contextes d'utilisation prolongée et/ou répétée de kétamine (dont utilisation dans des indications hors AMM) et en cas d'abus ou de mésusage.

Nature des atteintes :

- atteintes uro-néphrologiques telles que hématurie, insuffisance rénale aiguë, cystite non infectieuse, cystite interstitielle (syndrome de la vessie douloureuse) et atteinte rénale liée à une obstruction haute (hydronephrose) ;
- atteintes endocriniennes telles que des augmentations de la cortisolémie ou de la prolactinémie. Un suivi biologique peut être nécessaire ;

- atteintes hépatiques, notamment cholestatiques de type cholangite, pouvant être sévères. Dans certains cas, ces atteintes ont conduit à des transplantations hépatiques. L'arrêt du traitement devra être envisagé en cas de perturbation du bilan hépatique (Lettre aux professionnels de santé 07/11/2018 - Bureau du 10/12/2018).

Rétinoïdes par voie cutanée dans le traitement de l'acné et nouvelle contre-indication pendant la grossesse : les traitements par voie cutanée à base de rétinoïdes (trétinoïne, isotrétinoïne, adapalène, tazarotène), principalement utilisés dans le traitement de l'acné, sont désormais contre-indiqués chez la femme enceinte ou planifiant une grossesse. Les rétinoïdes utilisés par voie orale sont déjà contre-indiqués dans cette population et plus largement chez toutes les femmes en âge de procréer sans contraception efficace (Information 25/10/2018 - Bureau du 10/12/2018).

Rivaroxaban (Xarelto®) et essai clinique arrêté prématurément chez des patients ayant bénéficié d'un remplacement

valvulaire aortique percutané : une étude clinique multicentrique, dont la France, de phase III (GALILEO) menée chez des patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) a été arrêtée prématurément sur la base de résultats préliminaires montrant une augmentation de la mortalité toutes causes, des événements thromboemboliques et hémorragiques chez les patients traités par rivaroxaban. Les analyses sont en cours. Le rivaroxaban n'est pas autorisé dans la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques, y compris les patients ayant bénéficié d'un TAVI, et ne doit pas être utilisé chez ces patients. Le traitement par rivaroxaban doit être arrêté chez les patients qui bénéficient d'un TAVI et être remplacé par un traitement conventionnel (Lettre aux professionnels de santé 24/10/2018 - Bureau du 10/12/2018).

[IF]

Bilan du groupe d'experts produits de contraste du 2 octobre 2018

Le contexte

Il s'agit de la 4^e réunion de ce groupe d'experts, après celle de 2008. L'objectif était de **réévaluer et de rationaliser les besoins concernant les spécialités utilisées en imagerie médicale** admises à l'AP-HP et d'émettre des **recommandations de bon usage**.

Ce qui a été évalué

Ce groupe a réévalué **4 classes thérapeutiques**, représentant **15 DCI** et **54 références** de spécialités pharmaceutiques.

Les dépenses globales des médicaments à l'AP-HP ont été en 2017 de **1 Md€** (y compris les produits rétrocédés et remboursés en sus) soit en diminution (-0,15 %) par rapport à l'année 2016.

En 2017, les dépenses des médicaments utilisés en radiologie s'élevaient à 3,78 M€, soit une augmentation de 9 % par rapport à 2016 (*3,9 M€ estimés en 2018 : dépenses stables par rapport à 2017*). Cette augmentation pourrait être liée à l'augmentation du parc d'équipements pour l'imagerie médicale à l'AP-HP, sachant que l'activité augmente en radiologie (environ +3,8 % pour les scanners et +4 % pour les IRM) et à l'augmentation de l'activité par machine (données DOMU).

Ces dépenses représentent ainsi 0,38 % des dépenses globales des médicaments à l'AP-HP en 2017. Les produits iodés dosés à 350 mg/mL et en volume de 200 mL se placent en 1^{er} position des dépenses 2017 et représentent 377 907 €.

Le 2^e poste de dépenses est représenté par les produits iodés dosés à 320 mg/mL et en volume de 200 mL qui représentent 323 476 € de dépenses en 2017.

Concernant **l'externalisation éventuelle des prescriptions** de produits de contraste, la dualité des coûts intra-hospitaliers de ces produits *versus* les coûts PHEV (*prescriptions hospitalières exécutées en ville*) a conduit les membres à ne pas se positionner en faveur d'une pratique plutôt qu'une autre dans la mesure où des économies sont attendues pour les deux types de prescriptions (intra-hospitalières et PHEV).

Ce qu'il faut retenir

1 avis favorable pour la mise en concurrence à l'AP-HP de 2 lots distincts (1 unique lot d'appel d'offres auparavant) :

- **Dotarem®/Clariscan®/Prohance®** flacons 5 mL, 10 mL, 15 mL et 20 mL ;
- **Dotarem®/Clariscan®/Prohance®** seringues pré-remplies 10 mL, 15 mL et « 20 mL ou volume similaire ».

1 inscription sur la liste des médicaments disponibles chez le grossiste-répartiteur (consommations prévisionnelles faibles) :

- **Artirem® 0,0025 mmol/mL solution injectable.**

2 radiations de l'AP-HP :

- **Omnipaque® 240 mg solution injectable flacons de 50 mL et 100 mL** (= lot de produits de contraste iodés à 240-250 mg/en volumes de 50 et 100 mL).

La recommandation de bon usage émise par le groupe

Les experts insistent avant tout sur la **pertinence de l'injection** en termes de bon usage, qui sera susceptible, en outre, d'avoir un impact positif sur les dépenses de santé. Valider des recommandations généralistes en termes de dose/volume injecté n'est pas réalisable à ce jour dans la mesure où il n'existe aucun consensus/*guideline* scientifique superposable à toutes les spécialités médicales concernées par l'imagerie diagnostique.

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

[PhM]

Bilan du groupe d'experts antiparkinsoniens du 5 février 2019

Le contexte

Il s'agit de la 1^{re} réunion de ce groupe d'experts en neurologie. L'objectif était de **réévaluer et de rationaliser les besoins concernant ces spécialités** admises à l'AP-HP et d'émettre des **recommandations de bon usage**.

Ce qui a été évalué

Ce groupe a réévalué **2 classes thérapeutiques**, représentant **16 DCI** et **50 références** de spécialités pharmaceutiques.

Les dépenses globales des médicaments à l'AP-HP ont été en 2017 de **1 Md€** (y compris les produits rétrocédés et remboursés en sus) soit en légère diminution (-0,15 %) par rapport à l'année 2016.

En 2018, les dépenses des médicaments antiparkinsoniens s'élevaient à 688 419 €, soit une augmentation de 38 % par rapport à 2017. Ces dépenses représentent une très faible part des dépenses globales des médicaments à l'AP-HP en 2017 (0,05 %).

Duodopa® gel intestinal se place en 1^{er} position des dépenses 2018 et représente 343 258 €. Apokinin® 50 mg/10 mL en ampoule représente également un poste de dépenses important (66 260 €).

En 2017, les dépenses globales générées par les PHEV (*prescriptions hospitalières exécutées en ville*) à l'AP-HP étaient de 942 M€. Les dépenses liées aux PHEV pour les **antiparkinsoniens** ont été de **3,32 M€** (-11 % par rapport à 2016, avec 3,72 M€).

Les deux premiers postes de dépenses liées aux PHEV AP-HP sur cette classe médicamenteuse sont l'apomorphine, Apokinin® 50 mg/10 mL solution injectable (628 502 €) et la rasagiline, Azilect® 1 mg comprimé (352 519 €).

En neurologie, et notamment pour la maladie de Parkinson, il semble logique que les dépenses intra-hospitalières soient moindres que celles générées sur la ville (PHEV) : les patients sont plutôt ambulatoires, chroniques, et suivis en consultation.

Ce qu'il faut retenir

8 admissions à l'AP-HP (besoin conséquent/consommations importantes) :

- **Mantadix® 100 mg capsule (amantadine) ;**

- **Pramipexole LP 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg et 2,1 mg comprimés;**
- **Neupro® 2 mg/24 h et 4 mg/24 h patches (rotigotine);**
- **Apokinin® 50 mg/10 mL solution pour perfusion (apomorphine).**

7 radiations avec néanmoins inscription sur la liste des médicaments disponibles chez le grossiste-répartiteur (consommations faibles):

- **Artane® 10 mg/5 mL solution injectable**

(trihexphénydyle), absence de besoin exprimé par les neurologues;

- **Ropinirole 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg comprimés;**
- **Pramipexole 0,18 mg et 0,7 mg comprimés;**
- **Entacapone 200 mg comprimé.**

Les recommandations de bon usage émises par le groupe

Les experts ont recommandé **d'éviter le recours aux antiparkinsoniens anticholinergiques chez les patients âgés** en raison du risque majoré de confusion,

d'hypotension, et d'une efficacité moindre.

Il est à nouveau rappelé que les sujets âgés doivent toujours être suivis avec attention avec les traitements antiparkinsoniens.

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

[PhM], [CM]

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

Bureaux de la COMEDIMS du 04/10/2018 et du 10/12/2018 COMED du 11/09/2018 et du 20/11/2018

AVIS FAVORABLES

Biosimilaires d'Humira® 40 mg/ 0,4 mL (adalimumab/Abbvie): Amgevita® 400 mg (Amgen), Imraldi® 40 mg (Biogen), Hyrimoz® 40 mg (Sandoz), solution injectable en seringue pré-remplie de 0,8 mL. Avis favorable temporaire dans l'attente de la réévaluation lors du prochain groupe biosimilaire en juin 2019 (bureau du 10/12/2018).

Alecensa® 150 mg, gélule (alectinib/Roche): en monothérapie, en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK+). En monothérapie dans le cancer avancé ALK+ chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib (COMED du 10/12/2018).

Arganova® 100 mg/mL, solution à diluer pour perfusion en flacon multidose (argatroban monohydrate/Aguettant): anticoagulation chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TH) de type II, nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. Remplacement du flacon unidose (bureau du 04/10/2018).

Axumin® 1600 MBq/mL et 3200 MBq/mL, solution injectable (fluciclovine ¹⁸F/Blue Earth Diagnostic): cancer de la prostate, détection d'une récurrence en cas de suspicion de récurrence sur la base d'une ré-ascension de la concentration sérique de PSA après un traitement à visée curative de 1^{re} ligne (bureau du 10/12/2018).

Lutathéra® 370 MBq/mL, solution pour perfusion (lutécium (177 Lu) oxodotroétide/AAA): traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes. Admission sous réserve de validation par les RCP des centres de référence TNE. La fabrication de la solution d'acides aminés nécessaire à la protection rénale est sous la responsabilité de chaque PUI. Les traitements dans les TNE non intestinales ne seront pas financés en sus des GHS, l'indication ne devrait pas être agréée aux collectivités (COMED du 20/11/2018).

Noyada® 5 mg/5 mL et 25 mg/5 mL, solution buvable (captopril/Ethylpharm): hypertension artérielle (seul ou en association); insuffisance cardiaque chronique associée à une réduction de la fonction ventriculaire systolique en association avec des diurétiques et le cas échéant des digitaux et des bêtabloquants; infarctus du myocarde en traitement de courte durée (4 semaines), dès les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable et en prévention à long terme de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez les patients cliniquement stables avec dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique fraction d'éjection ≤ à 40 %; néphropathie macroprotéinurique du diabète insulino-dépendant. Formule adaptée à la pédiatrie et aux personnes ayant des troubles de la déglutition (bureau du 04/10/2018).

Ocrevus® 300 mg, solution à diluer pour perfusion (ocrelizumab/Roche): traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau de handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire (seule cette

indication est concernée par la présente évaluation). Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. **Financement différencié par indication:** SEP-R (ASMR III) financée en sus du GHS et SEP-PP (ASMR V et SMR modéré) financée dans le GHS (COMED du 20/11/2018).

Oxervate® 20 µg/mL, collyre en solution (cénégermine/Dompe): traitement de la kératite neutrophique modérée (lésions épithéliales persistantes) ou sévère (ulcère coméen) chez l'adulte. Approvisionnement réservé à l'Hôtel Dieu-Cochin: rétrocession hebdomadaire avec respect de la chaîne de froid (COMED du 12/09/2018).

Ravicti® 1,1 mg/mL liquide oral flacon de 25 mL, sans kit ou avec kit de 1 mL, 3 mL ou 5 mL (phenylbutyrate de glycérol/Sobi): traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des troubles du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphatase synthétase I (CPS), ornithine carbamoyltransférase (OTC) ou argininosuccinate synthétase (ASS), déficit en argininosuccinate lyase, arginase I et déficit en ornithine translocase, syndrome de l'hyperammonémie hyperammonémie-homocitrullinurie qui ne peuvent pas être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou supplémentation en acides aminés, chez l'adulte et l'enfant ≥ 2 mois (bureau du 04/10/2018).

Repatha® 140 mg, solution injectable en stylo pré-rempli (evolocumab/Amgen): chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFFh) en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. Chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale 1 et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire: en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée, ou seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. La seringue pré-remplie ne sera pas admise (bureau du 04/10/18).

Respreeza® 4000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion (alpha-1 antitrypsine/CSL Behring): traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine chez les adultes afin de ralentir la progression de l'emphysème. Attention: différence avec l'autre spécialité à base d'alpha-1 antitrypsine, Alfalastin® sur la concentration après reconstitution, le débit et la durée de perfusion (Bureau du 10/12/2018).

Rydapt® 25 mg, capsules molles (midostaurine/Novartis): chez les adultes, leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation FLT3, en association avec une chimiothérapie standard d'induction associant daunorubicine et cytarabine et une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine à haute dose, suivie pour les patients en rémission complète, d'un traitement d'entretien par Rydapt® en monothérapie. Mastocytose systémique agressive (MSA), mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM), leucémie à mastocytes (LM), en monothérapie (COMED du 20/11/2018).

Tresiba® 600 U/3 mL solution injectable stylo pré-rempli (insuline degludec/NovoNordisk): traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an. Nouvelle insuline lente ayant démontré une diminution des hypoglycémies. Pharmacocinétique différente des autres insulines lentes (COMED du 20/11/2018).

MISES EN CONCURRENCE (MEC)

Carbétocine avec la participation de Carbétocine Aguettant® 100 µg/mL, solution injectable préremplie de 1 mL, et de Pabal® 100 µg/mL (Ferring), solution injectable en flacon de 1 mL: prévention de l'atonie utérine suivant un accouchement par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie (bureau du 04/10/2018).

Dompéridone 10 mg en comprimé orodispersible avec la participation du Motilium® (Janssen Cilag) et ses génériques: soulagement des symptômes de type nausées et vomissements. Alternative à la forme suspension buvable en arrêt de commercialisation pour les patients ayant un trouble de déglutition ou une sonde. Les formes non orodispersibles ne seront plus autorisées à participer à la mise en concurrence (bureau du 10/12/2018).

Fluorocholine (¹⁸F) avec la participation de Prostatop® 500 MBq/mL (Cyclopharma), Fluorocholine Siemens Healthcare® 1 500 MBq/mL (Petnet Solutions), Fluorochol® 222 MBq/mL (AAA), Fluorocholine Cis Bio International® 225 MBq/mL, solution injectable pour n'en retenir que trois (besoin de trois fournisseurs de fluorocholine ¹⁸F en raison des difficultés d'approvisionnement) (bureau du 10/12/2018).

Héparine calcique avec la participation de Calciparine® 25 000 UI/mL (Sanofi) et Héparine Calcique Panpharma® 25 000 UI/mL, solution injectable pour seringues pré-remplies et solution injectable pour ampoules (bureau du 04/10/2018).

AVIS DÉFAVORABLES AVEC INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Emerade® 500 µg, solution injectable en stylo pré-rempli (adrénaline tartrate/Chauvin): traitement d'urgence des chocs anaphylactiques. Stylo adapté aux enfants de plus de 60 kg, gain sur le coût de traitement (bureau du 04/10/2018).

Oxsynia® 2,5 mg/1,25 mg, 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 15 mg/7,5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg, 40 mg/20 mg, comprimé à libération prolongée (oxycodone+naloxone/Mundipharma): douleur sévère qui ne peut être correctement traitée que par les analgésiques opioïdes. Traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos (SJR) sévère après échec d'un traitement dopaminergique. SMR faible, consommations prévisionnelles faibles, peu d'intérêt hospitalier (bureau du 04/10/2018).

Relvar® Ellipta® 184 µg/22 µg, poudre pour inhalation en récipient unidose (furoate de fluticasone+vilanterol/GSK): asthme chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée: patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée bêta-2

agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée « à la demande » et patients contrôlé par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. Dosage complémentaire, pas d'AMM dans la BPCO, ASMR V, faibles consommations du dosage 92 µg/22 µg, alternatives thérapeutiques disponibles dans son indication dans l'asthme (bureau du 10/12/2018).

Trelegy® Ellipta® 92 µg/55 µg/22 µg, poudre pour inhalation (fluticasone+umécliclinium+vilantérol/GSK): traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action. Recommandation de bon usage : réévaluation régulière de la trithérapie afin de minimiser les doses de corticoïdes inhalés (COMED du 12/09/2018).

Tresiba® 300 U/3 mL, solution injectable en cartouche (insuline degludec/NovoNordisk): traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an. Dosage pour utilisation principale pédiatrique et pour l'éducation thérapeutique (COMED du 20/11/2018).

Trimbow® 87 µg/5 µg/ 22 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé (béclométasone + formotérol + glycopyrronium/Chiesi): traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action. Recommandation de bon usage : réévaluation régulière de la trithérapie afin de minimiser les doses de corticoïdes inhalés (COMED du 12/09/2018).

AVIS DÉFAVORABLES SANS INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Arganova® 100 mg/mL, solution à diluer pour perfusion en flacon unidose (argatroban monohydrate/Aguettant): anticoagulation chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. Remplacé par un flacon multidose (bureau du 04/10/2018).

Motilium® 1 mg/mL, suspension buvable 200 mL (dompéridone/Janssen Cilag): soulagement des symptômes de type nausées et vomissements; radiation des collectivités suite SMR insuffisant en pédiatrie, alternative: forme orodispersible (bureau du 10/12/2018).

Myocet® 50 mg, poudre, dispersion et solvant pour solution à diluer pour dispersion pour perfusion (doxorubicine liposomale/Teva): traitement du cancer du sein métastatique en 1^{re} ligne en association au cyclophosphamide; SMR insuffisant et perte de place dans la stratégie thérapeutique et alternatives disponibles (bureau du 04/10/2018).

Salbumol® 0,5 mg/1 mL, solution injectable (salbutamol/GSK): traitement à court terme du travail prématuré sans complication; SMR insuffisant et alternatives disponibles à l'AP-HP: atosiban (bureau du 04/10/2018).

SCOT 15®, solution de rinçage et de conservation d'organes (produit thérapeutique annexe/MacoPharma): conservation multi-organes abdominaux. Arrêt de commercialisation, alternatives disponibles à l'AP-HP: IGL-1® et Celsior®, solutions de rinçage et de conservation extracellulaires d'organes abdominaux (bureau du 04/10/2018).

Varuby® 90 mg, comprimé pelliculé (rolapitant/Tesaro): prévention des nausées et vomissements retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante chez les adultes, en association avec la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs 5HT₃ (COMED du 20/11/2018).

RÉÉVALUATION DE CLASSE

Médicaments inhalés asthme BPCO (COMED du 11/09/2018)

AVIS FAVORABLES

Anticholinergiques :

• **Seebri® Breezhaler® 44 µg, poudre pour inhalation (glycopyrronium/Novartis):** BPCO, avis favorable à l'admission dès la fin de l'appel d'offres en cours (fin 2020);

• **Spiriva® Handihaler® 18 µg, poudre pour inhalation (tiotropium/Boehringer Ingelheim):** BPCO, avis favorable à l'admission dès la fin de l'appel d'offres en cours (fin 2020).

Association agoniste bêta-2-adrénergiques + corticoïdes :

• **Innovair® 100 µg/6 µg solution pour inhalation (formotérol+béclométasone/Chiesi):** asthme et BPCO.

MISES EN CONCURRENCE (MEC)

Agoniste bêta-2-adrénergiques longue durée d'action :

Formotérol 12 µg, poudre pour inhalation avec la participation de Foradil® (Sandoz) et ses génériques: asthme et BPCO.

Corticoides

Béclométasone 250 µg, solution, pour inhalation avec la participation de Bécotide® (GSK), Béclojet® (Chiesi) et Ecobec® (Teva): asthme.

AVIS DÉFAVORABLES AVEC INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Agoniste bêta-2-adrénergiques courte durée d'action :

• **Ventilastin Novolizer® 100 µg, poudre pour inhalation (salbutamol/Mylan):** asthme et BPCO;

• **Sérévent® 25 µg, suspension pour inhalation et Sérévent® Diskus® 50 µg, poudre, pour inhalation (formotérol/GSK):** asthme et BPCO.

Corticoides :

Flixotide Diskus 100 µg, 250 µg et 500 µg, poudre pour inhalation (fluticasone/GSK): asthme.

AVIS DÉFAVORABLES SANS INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Association agoniste β₂-adrénergiques + corticoïdes :

Symbicort® Turbuhaler® 400 µg/12 µg, poudre pour inhalation (formotérol+budénoside/AstraZeneca): asthme et BPCO. Absence de demande et contradictoire avec les recommandations de minimisation des doses de corticoïdes.

Médicaments anti-histaminiques (COMED du 11/09/2018)

AVIS FAVORABLES

Polaramine® 2 mg, comprimé (dexchlorpheniramine/Bayer): rhinite allergique, conjonctivite et urticaire.

MISES EN CONCURRENCE (MEC)

Desloratadine 0,5 mg/mL, solution buvable avec la participation d'Aerius® (MSD) et ses génériques: rhinite allergique et urticaire.

AVIS DÉFAVORABLES SANS INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Kestin® 10 mg, comprimé (ebastine/Almirall SS): rhinite allergique et urticaire. Alternatives génériques moins coûteuses.

Périactine® 4 mg, comprimé (cyproheptadine/Ethypharm): rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire. Radiation, plus de place dans la stratégie thérapeutique.

Zaditen® 1 mg, gélule et 1 mg/5 mL, solution buvable (kétotifène/Alfasigma): rhino-conjonctivite allergique. Radiation, plus de place dans la stratégie thérapeutique.

[CT], [IF]

Bureaux de la COMEDIMS du 04/10/2018 et du 10/12/2018 COMAI DU 15/10/2018

AVIS FAVORABLES

Biktarvy® 50 mg/200 mg/25 mg, comprimé pelliculé (bictégravir + emtricitabine + ténofovir alafénamide/Gilead): traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir (bureau du 10/12/2018).

Juluca® 50 mg/25 mg, comprimé pelliculé (dolutégravir + rilpivirine/ViiV Healthcare): traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez l'adulte virologiquement contrôlé (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois (bureau du 10/12/2018).

MISES EN CONCURRENCE (MEC)

Teicoplanine avec la participation de Teicoplanine Mylan® 100 mg, 200 mg, 400 mg et Targocid® 100 mg, 200 mg, 400 mg, poudre pour solution injectable ou buvable (bureau du 10/12/2018).

Vaccin grippe tétravalent, suspension injectable avec la participation de Fluarix Tetra®, de Vaxigrip Tetra® et sous réserve de l'obtention de l'extension indication à la pédiatrie d'Influvac Tetra®. L'ensemble des vaccins trivalents commercialisés ne seront plus autorisés à participer à la mise en concurrence en raison d'une moins bonne couverture vaccinale par rapport aux vaccins tétravalents (COMAI du 15/10/2018).

[CT] [IF]

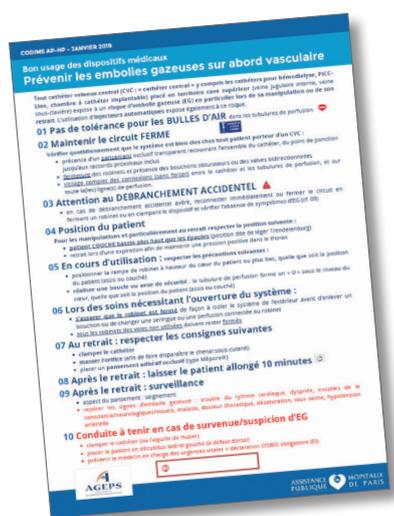
Recommandations de bon usage « Prévenir les embolies gazeuses sur abord vasculaire » – Janvier 2019

Tout cathéter veineux central (CVC) : « cathéter central » y compris les cathéters pour hémodialyse, PICC-Line, chambre à cathéter implantable) placé en territoire cave supérieur (veine jugulaire interne, veine sous-clavière) expose à un risque d'embolie gazeuse (EG) en particulier lors de sa manipulation ou de son retrait. L'utilisation d'injecteurs automatiques expose également à ce risque.

La Direction centrale des soins et activités paramédicales (DSAP) a sollicité le CODIMS pour élaborer des recommandations destinées à prévenir la survenue de tels incidents, dont certains récents.

Dix points sont ainsi développés sur un document au format A4 :

- **01- Pas de tolérance pour les BULLES D'AIR dans les tubulures de perfusion.**
- **02- Maintenir le circuit FERMÉ.**
- **03- Attention au DÉBRANCHEMENT ACCIDENTEL.**
- **04- POSITION du patient pour les manipulations et particulièrement au retrait.**
- **05- En cours d'utilisation (positionnement de la rampe, boucle de sécurité).**
- **06- Lors des soins nécessitant l'ouverture du système (fermeture des robinets).**
- **07- Au retrait (clampage, massage, pansement).**
- **08- Après le retrait: laisser le patient allongé 10 minutes.**
- **09- Après le retrait: surveillance (aspect du pansement, repérer les signes de survenue).**
- **10- Conduite à tenir en cas de survenue/suspicion d'EG (clamper, positionner le patient, prévenir).**



Ce document peut-être personnalisé par la mention du numéro de téléphone à contacter en cas de survenue ou de suspicion d'embolie gazeuse (médecin en charge des urgences vitales).

Cette affiche est disponible en version électronique sur le site intranet de l'AGEPS (rubrique COMEDIMS).

[PYC]

Nouveaux avis (CODIMS du 10/09/2018 et du 15/11/2018, Bureaux de la COMEDIMS du 04/10/2018)

AVIS FAVORABLES*

- **XEN® 45 (Allergan), dispositif implantable de drainage de l'humeur aqueuse, destiné à réduire la pression intraoculaire chez les patients atteints d'un glaucome primitif à angle ouvert et pour lesquels les traitements médicaux précédents ont échoué (approche mini-invasive) : avis favorable pour un marché pour essais** (intérêt et besoin confirmés par les centres utilisateurs). **Un suivi des implantations et des indicateurs médico-économiques** est demandé pour tous les centres utilisateurs de l'AP-HP, avec **réévaluation** du dispositif après un an d'utilisation (CODIMS 10/09/2018).
- **Glassbone® (Noraker), substitut osseux synthétique (biovere). Une réévaluation de la classe des substituts osseux (et ciments) est prévue pour l'année 2019** par un groupe d'experts (périmètre : chirurgie orthopédique, ORL, maxillo-faciale - hors dentaire). Dans ce contexte, le Bureau émet des **avis temporaires** pour le référencement central AP-HP du substitut osseux Glassbone® (Noraker) (avec réévaluation de ces dispositifs lors du groupe d'experts) :
 - **avis favorable temporaire** pour la forme granules (inscrit sur la LPPR) ;
 - **et avis favorable temporaire sous réserve de l'inscription effective sur la LPPR** (en cours d'évaluation par la CNEDIMTS) pour la forme **seringue pré-remplie** « Injectable Putty ».
 (Bureau de la COMEDIMS 04/10/2018).
- **Zephyr® (PulmonX), système de valves endobronchiques : avis favorable** au référencement central AP-HP,
 - sous réserve de son inscription sur la LPPR ;
 - **avec restriction des indications** : *traitement de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus (VR > 175 %), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire, et sous traitement médical optimal* (selon l'avis de la CNEDIMTS du 12 juin 2018) ;
 - **avec restriction des centres utilisateurs** : établissements disposant d'un plateau technique de pneumologie interventionnelle avec présence dans l'établissement ou à proximité d'une équipe de chirurgie thoracique et de réanimation (sur site) et ayant accès à des structures de réhabilitation respiratoire (selon l'avis de la CNEDIMTS du 12 juin 2018) (CODIMS 15/11/2018).

AVIS FAVORABLE POUR UNE MISE EN CONCURRENCE

- **Isolator® Synergy (Atricure), clamp d'ablation bipolaire pour isolation des veines pulmonaires par radiofréquence, indiqué pour le traitement des arythmies cardiaques, et notamment de la fibrillation atriale (utilisation en concomitance avec une chirurgie ouverte) : avis favorable à la mise en concurrence des clamps d'ablation par radiofréquences utilisés par voie chirurgicale** (dispositif Isolator® Synergy (Atricure) et Cardiablate® BP2 (Medtronic)), **pour n'en retenir qu'un seul** (dispositifs jugés équivalents), sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat (CODIMS 10/09/2018).

AVIS DÉFAVORABLES

- **Vessel'X® (Kasios), dispositif d'expansion vertébrale implantable** *indiqué dans la réduction et le traitement des fractures thoraciques et/ou lombaires de T6-L5* : **avis défavorable** au référencement central AP-HP (absence de données cliniques suffisantes) (CODIMS 15/11/2018).

SURSIS À STATUER

- **Cryolce®/CryoForm® (Atricure), sonde d'ablation endocardique/épicardique** pour le traitement **cryochirurgical** des arythmies cardiaques des tissus cibles, **créant ainsi une réaction inflammatoire (cryonécrose)**

qui bloque la trajectoire de conduction électrique (utilisation en concomitance avec une chirurgie ouverte) : **sursis à statuer** pour le référencement central AP-HP, dans l'attente de nouvelles données cliniques (preuves cliniques d'efficacité et de sécurité actuellement insuffisantes). Le CODIMS souhaite orienter ce dossier vers l'**appel à projets « CRC Innovation »** (le projet doit être porté par un praticien de l'AP-HP) (CODIMS 10/09/2018).

- **TIGR® (Aspide Medical), matrice synthétique résorbable à long terme, demandé dans le cadre d'une utilisation en chirurgie de reconstruction mammaire : sursis à statuer** pour le référencement central AP-HP dans l'attente du marquage CE et de son évaluation dans le cadre d'une reconstruction mammaire. Dans cette indication spécifique, le Bureau rappelle que les membranes biologiques sont actuellement en cours d'évaluation (registre en cours). Par ailleurs, le Bureau rappelle que les matrices synthétiques résorbables font actuellement l'objet d'un **appel d'offres** à l'AP-HP, mais sont destinées à une **utilisation en chirurgie digestive** (Bureau de la COMEDIMS 04/10/2018).
- **Zenith® Dissection, composant distal ZDES (Cook Medical), endoprothèse aortique non couverte auto-expansible, indiqué dans le traitement endovasculaire de patients avec dissection aortique symptomatique en aval de l'artère sous-clavière gauche ayant une morphologie vasculaire adaptée pour le traitement endovasculaire : sursis à statuer** pour le référencement central AP-HP dans l'attente d'un dépôt de dossier CNEDIMTS par la société dans les deux années à venir. Dans l'attente, des marchés locaux peuvent être réalisés (CODIMS 15/11/2018).

RÉÉVALUATION DE CLASSE

- **Conduits nerveux, indiqués dans la réparation des nerfs périphériques sectionnés (Neuroloc® [Orthomed], NeuraGen® [Integra], Reaxon® [Keri Medical]) (recours suite à l'avis défavorable émis par le CODIMS du 10/09/2018) : avis favorable** au référencement central AP-HP d'un conduit nerveux (besoin ciblé confirmé) **avec une mise en concurrence** des dispositifs lors d'un prochain appel d'offres **pour n'en retenir qu'un seul** (les critères de choix seront définis en concertation avec les utilisateurs), sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat. Le CODIMS demande qu'un **suivi des utilisations** (des indications, notamment) soit réalisé par tous les centres utilisateurs de l'AP-HP. Une **réévaluation** est prévue après deux ans d'utilisation (CODIMS 10/09/2018).

RÉÉVALUATION DE DISPOSITIFS MÉDICAUX

- **Propaten® (Gore), prothèse vasculaire imprégnée d'héparine** (bilan des consommations et des fiches de prescriptions nominatives mises en place par le CODIMS) : **maintien en référencement central de la prothèse avec la fiche de prescription nominative** (maintien sur la liste de dispositifs médicaux suivis par le CODIMS). Le CODIMS souhaite une réévaluation de la prothèse Propaten® lorsque les résultats de l'**étude REPLACE** seront disponibles (CODIMS 10/09/2018).
- **Coupler® (Peters Surgical), implant pour anastomoses veineuses** (bilan des consommations et retours d'expérience des utilisateurs) : **maintien de l'avis favorable** au référencement central AP-HP (intérêt confirmé par les utilisateurs), avec **élargissement de la gamme** (tailles extrêmes notamment), dans le marché négocié sans concurrence en cours (CODIMS 10/09/2018).
- **Enterra® II (Medtronic), neurostimulateur gastrique, indiqué dans le traitement des nausées et vomissements chroniques rebelles (pharmaco-résistants) des gastroparésies : maintien de l'avis favorable au référencement central AP-HP** (besoin confirmé par le seul utilisateur de l'AP-HP) (publication des résultats du STIC à venir, *a priori* en faveur du dispositif, ce qui devrait permettre à la société Medtronic de déposer un dossier de demande de remboursement auprès de la CNEDIMTS), sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat (CODIMS 10/09/2018).

[AL], [ALC]

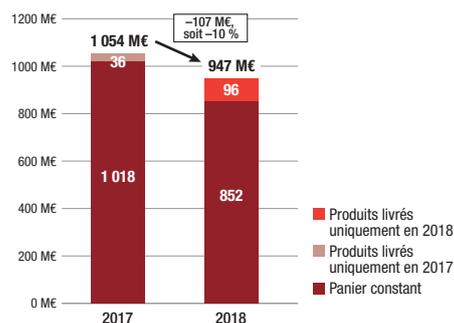
* Tous les avis favorables sont émis sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat.

Suivi des dépenses en médicaments à l'AP-HP – Les chiffres clés 2018

L'année 2018 est marquée par un fort recul de livraisons en médicaments en valeur: **-107 M€ par rapport à 2017, soit -10 %, ce qui porte le montant total à 947 M€.**

Cette décroissance est liée au cumul d'un effet prix et d'un effet quantité négatifs (l'indice de prix est de -5,4 %, l'indice de quantité de -11,6 %). En revanche, l'indice de structure de +7,4 % marque, comme les années précédentes, l'impact des nouvelles thérapies onéreuses (graphique 1).

Graphique 1. Montants des livraisons en 2017 et 2018 des articles du compte budgétaire 6021 reliés à la classification ATC



Source : SAP, transaction MB51, mouvements de réception hors AGEPS.

A. Éléments d'analyse par classe thérapeutique

Les cinq classes thérapeutiques les plus importantes en valeur (près de 70 % de parts de marché) sont toutes en décroissance (tableau 1), mais une classe thérapeutique est majoritairement responsable de la baisse : les antiviraux à usage systémique qui occupent désormais le 3^e rang du classement. Sur les -107 M€ de décroissance :

- 94 M€ sont liés aux anti-VHC à action directe en raison des effets prix et quantités négatifs accélérés par la mise à disposition de ces spécialités en ville au début de l'année 2018 ;
- 13 M€ aux autres antiviraux à usage systémique, en grande majorité les anti-VIH, en raison des prix obtenus sur les marchés en appel d'offres avec l'arrivée de nombreux génériques de médicaments à fort impact budgétaire, comme Truvada®.

En conséquence, la rétrocession hospitalière est principalement affectée par cette baisse.

Concernant les autres classes, les antinéoplasiques, désormais en 1^{re} place du classement, sont en légère décroissance (-0,1 %) en raison de l'arrêt de la prise en charge par le dispositif post-ATU de l'ibrutinib (Imbruvica®) passé dans le circuit ville en juillet 2017 et de l'impact des biosimilaires du Mabthera® (rituximab) (la part de marché du biosimilaire retenu, Rixathon®, s'établit à 95 % en décembre 2018). La progression des anti-PD1 et du daratumumab (Darzalex®) vient toutefois limiter ces effets négatifs sur la croissance.

Notons également la décroissance en valeur des immunosuppresseurs de -9 % en raison de l'effet des biosimilaires du Remicade® (infliximab), la part de marché de ce dernier s'établissant à 10 % sur les quatre derniers mois 2018, et de la baisse des antihémorragiques de -11 % en raison d'un effet prix négatif cumulé à un effet quantité négatif sur les facteurs VIII de la coagulation.

À l'opposé, une seule classe progresse fortement, de près de +17 M€, la classe des médicaments des désordres musculo-squelettiques. Cette croissance est portée uniquement par le nusinersen (Spinraza®). Ce médicament orphelin a obtenu une AMM le 1^{er} juin 2017 dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q, est toujours financé en post-ATU, et figure parmi les 10 plus gros contributeurs à la croissance de 2018 (tableau 2). Sur ce top 10, six médicaments sont pris en charge de manière dérogatoire et temporaire par le dispositif des ATU et des post-ATU en attente de leur financement

définitif : nusinersen (Spinraza®), daratumumab (Darzalex®), emicizumab (Hemlibra®) qui est inscrit en 2019 sur la liste hors GHS et est fortement rétrocedé, le premier CAR T-cell devenu payant, tisagenlecleucel (Kymriah®), midostaurin (Rydapt®), et un radiopharmaceutique (Lutathera®). Figurent également deux nouvelles associations anti-VHC remplaçant les plus anciennes (deux agents pangénotypiques : Maviret® [Glecaprevir/pibrentasvir] et Vosevi® [sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir]), le pembrolizumab (Keytruda®) remboursé en sus des GHS, et le pomalidomide (Revlimid®) majoritairement rétrocedé.

B. Éléments d'analyse par médicament

Les analyses suivantes s'appuient sur les mouvements de consommation vers les unités de soins retrouvés dans SAP (transaction MB51). Est considérée comme étant de l'hospitalisation une consommation vers une UG hors celles de rétrocession.

Ces analyses permettent de décomposer les dépenses de consommation par circuit de facturation et de mettre en évidence que seules les ATU et les post-ATU administrés en hospitalisation progressent (+50 % et +70 % respectivement pour atteindre un montant de 14 M€ et 68 M€) et que l'intra-GHS, qui représente environ 200 M€, est stable (+0,8 %) entre 2017 et 2018. La faible progression en hospitalisation (montant de 600 M€, en hausse de +2 %) s'explique alors par la décroissance de la liste en sus (montant de 317 M€, en baisse de -6,7 %) imputable aux biosimilaires, aux facteurs VIII de la coagulation et à la pérennisation de médicaments en post ATU, ces médicaments tirant toute la croissance et au premier rang desquels sont retrouvés nusinersen (Spinraza®) et daratumumab (Darzalex®).

La forte décroissance de la rétrocession (montant de 380 M€, en baisse de -22 %) est imputable aux évolutions décrites précédemment sur les médicaments indiqués dans le VIH et le VHC et à la fin de post-ATU de médicaments à visée ambulatoire.

Tableau 1. Les 10 premières classes thérapeutiques en valeur en 2018

Rang	Libellé classe thérapeutique ATC2	2017 (M€)	2018 (M€)	Écart (M€)	Évolution (%)	Part de marché 2017 (%)	Part de marché 2018 (%)	Contribution à la croissance (pt de %)
1	ANTIÉNEOPLASIQUES	225,79	225,55	-0,24	0 %	21 %	24 %	-0,02
2	IMMUNOSUPPESSEURS	144,41	130,99	-13,42	-9 %	14 %	14 %	-1,27
3	ANTIVIRAUX À USAGE SYSTÉMIQUE	227,64	120,46	-107,18	-47 %	22 %	13 %	-10,16
4	ANTIHÉMORRAGIQUES	111,40	99,64	-11,76	-11 %	11 %	11 %	-1,12
5	IMMUNS-SÉRUMS ET IMMUNOGLOBULINES	57,75	56,03	-1,72	-3 %	5 %	6 %	-0,16
6	MED VOIES DIGESTIVES / MÉTABOLISME AUTRE	41,25	43,68	2,43	6 %	4 %	5 %	0,23
7	SUBSTITUTS SANG ET SOLUTIONS PERFUSION	35,65	35,34	-0,31	-1 %	3 %	4 %	-0,03
8	MED DÉSORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES	15,41	32,31	16,90	110 %	1 %	3 %	1,60
9	ANTIMYCOSIQUES À USAGE SYSTÉMIQUE	23,78	22,25	-1,53	-6 %	2 %	2 %	-0,15
10	ANTITHROMBOTIQUES	14,72	15,51	0,79	5 %	1 %	2 %	0,07
TOP 10		897,80	781,76	-116,04	-13 %	85 %	83 %	-11,00
TOTAL MÉDICAMENT		1 054,49	947,49	-107,00	-10 %	100 %	100 %	-10,15

Source : SAP, transaction MB51, mouvements de réception hors AGEPS.

Tableau 2. Les 10 médicaments les plus contributeurs à la croissance de 2018

Rang	Libellé ATC 5	Commentaire	2017 (M€)	2018 (M€)	Écart (M€)	Évolution (%)	Part de marché 2017 (%)	Part de marché 2018 (%)	Contribution à la croissance (pt de %)
1	GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR	Vhc	0	18,13	18,13	-	-	1,9 %	1,72
2	NUSINERSEN	POST-ATU HOSPIT	10,70	27,00	16,30	152 %	1,0 %	2,9 %	1,55
3	PEMBROLIZUMAB	HORS GHS	9,96	18,94	8,98	90 %	0,9 %	2,0 %	0,85
4	DARATUMUMAB	POST-ATU HOSPIT	26,20	32,35	6,15	23 %	2,5 %	3,4 %	0,58
5	EMICIZUMAB	POST-ATU RÉTRO	0	5,96	5,96	-	-	0,6 %	0,57
6	SOFSBUVIR + VELPATASVIR + VOXILAPREVIR	Vhc	0	4,79	4,79	-	-	0,5 %	0,45
7	POMALIDOMIDE	RÉTRO	15,39	19,11	3,72	24 %	1,5 %	2,0 %	0,35
8	KYMRIAH CTL019 INJ POCHÉ (ATUC)	ATU HOSPIT	0	3,59	3,59	-	-	0,4 %	0,34
9	MIDOSTAURIN	POST-ATU RÉTRO	0,34	2,76	2,42	711 %	0,0 %	0,3 %	0,23
10	LUTATHERA 7,4 GBQ SOL INJ FL	POST-ATU HOSPIT	0	2,06	2,06	-	-	0,2 %	0,20
TOP 10			62,59	134,69	72,10	115 %	6 %	14 %	6,84
TOTAL MÉDICAMENT			1 054,49	947,49	-107,00	-10 %	100 %	100 %	-10,15

Source : SAP, transaction MB51, mouvements de réception hors AGEPS.

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)

Le Bulletin de la Comedims

© AP-HP 2019



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

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

Comité de rédaction : Renaud Cateland (Directeur par intérim de l'AGEPS), Pierre-Yves Chambrin [PYC], Anne-Laure Cordonnier [ALC], Albane Degrossat-Théas [ADT], Isabelle Fusier [IF], Amanda Laincer [AL], Céline Magneux [CM], Philippe Mougnot [PhM], Carole Therasse [CT] (Service EPBU, AGEPS).

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

Secrétariat de rédaction : Patricia Liger (Service EPBU, AGEPS).

Coordination :

Direction AGEPS – Brigitte Goulet (Communication).

Téléphone : 01 46 69 12 83

Réalisation : www.kazoar.fr

ageps.aphp.fr

pharmacie-hospitaliere-ageps.aphp.fr