

# Le Bulletin de la Comedims

Le journal

de la commission du médicament

et des dispositifs

médicaux

**P. 3 - COMEDIMS**

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

**P. 3-4 - COMED**

> Informations de sécurité de la cellule d'alertes de l'AP-HP  
> Bureaux de la COMEDIMS 08/10/2020, 07/12/2020 et 08/02/2021, COMED du 03/09/2020 et 24/11/2020

**P. 6 - COMAI**

> Bureaux de la COMEDIMS du 08/10/2020, du 07/12/2020 et du 08/02/2021, COMAI du 15/10/2020

**P. 6 - CODIMS**

> Nouveaux avis CODIMS du 07/09/2020, du 16/11/2020, Bureaux de la COMEDIMS du 08/10/2020, du 07/12/2020 et du 08/02/2021

**P. 7-8 - INFOS ECONOMIQUES**

> Suivi des dépenses en médicaments à l'AP-HP Les chiffres clés du 1<sup>er</sup> semestre 2020

## La pandémie COVID nous donne une remarquable occasion de réflexions sur les processus d'évaluation et de mise à disposition des médicaments pour traiter l'infection par le Sars-Cov-2

### Édito

Pr Philippe LECHAT  
Président de la COMEDIMS

#### 1. La nécessité du respect de la rigueur méthodologique d'évaluation de la balance bénéfice/risque de l'utilisation d'un médicament face à l'urgence sanitaire: l'exemple désastreux de l'hydroxychloroquine

Ce n'est pas parce qu'il y a urgence sanitaire qu'il faut se passer de la mise en œuvre d'une démonstration rigoureuse d'une balance bénéfice/risque favorable d'un nouveau traitement potentiel. La mise en place dans une telle situation d'une comparaison randomisée à un groupe témoin est absolument indispensable. Une possible solution pourrait être dans ce cas (et uniquement en l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles), de proposer le traitement concerné une fois les patients recrutés dans un seul grand essai clinique national (voire international) dans l'attente des résultats. Cette solution supposerait une hypothèse scientifique forte et des données expérimentales solides, ce qui n'était pas le cas avec l'hydroxychloroquine dont la toxicité cardiaque est par ailleurs bien établie. Prétendre que l'urgence sanitaire empêche (soi-disant pour des raisons d'éthique) de réaliser une étude d'une puissance suffisante pour évaluer très rapidement l'efficacité d'un traitement sur des critères cliniques « durs » comme le passage en réanimation ou la mortalité, est une scandaleuse imposture! Compte tenu du nombre très important des patients infectés lors du début de la première vague de la pandémie (plusieurs centaines de milliers de patients), il aurait été tout à fait possible, en s'en donnant les moyens, d'entreprendre dès le début de la pandémie une telle étude sur des milliers de patients, comme cela a été organisé ultérieurement.

On se heurte aux difficultés évoquées dans le point suivant.

#### 2. La grande difficulté rencontrée en France pour organiser très rapidement une conduite coordonnée et pilotée au plan national de la recherche clinique dans une telle situation de crise sanitaire

Dans le monde entier, on a assisté à une grande dispersion des énergies (stimulée par la course aux publications). Au final, la contribution des équipes françaises dans l'établissement des thérapeutiques anti-COVID a été relativement faible. Cet état de fait mérite réflexion collective pour se donner les moyens en France d'une réponse appropriée lors d'une prochaine pandémie et pour faire sauter les verrous administratifs-réglementaires qui ont été évoqués (pour le cas de l'hydroxychloroquine) et qui auraient freiné la mise en œuvre très rapide d'essais cliniques à grande échelle dans une telle situation d'urgence sanitaire. La création de la nouvelle agence, l'ANRS-MIE (maladies infectieuses émergentes) est une première réponse.

Une pléthore d'études observationnelles non contrôlées a été publiée, en grande partie rétrospectives et donc complètement biaisées, sans groupe témoin valide, empêchant toute conclusion valide sur l'efficacité des traitements étudiés. On a fait de l'épidémiologie avant de se baser sur une démonstration rigoureuse initiale d'une balance bénéfice/risque favorable des traitements étudiés avec des essais contrôlés (c'est-à-dire avec randomisation *versus* groupe témoin). Cela a été le cas avec le tocilizumab. Il a fallu attendre les résultats

de l'étude anglaise Recovery et de l'étude internationale REMAP-CAP pour savoir que ce traitement réduisait l'incidence des passages en réanimation et la mortalité des patients COVID sévères mais uniquement en addition à la corticothérapie. En son absence, le tocilizumab s'est révélé défavorable dans l'étude Recovery expliquant en partie par cette interaction l'hétérogénéité des résultats observés dans les différentes études contrôlées.

#### 3. Les valeurs peu prédictives des critères biologiques vis-à-vis de l'efficacité clinique des médicaments

La mesure de l'excrétion virale mesurée à partir de prélèvements rhino-pharyngés s'est avérée finalement très rapide dans les premiers jours suivant l'apparition des symptômes d'une infection par le Sars-Cov-2 sans qu'une corrélation, *a priori* attendue, ait pu être mise en évidence entre l'effet d'un médicament sur l'accélération de la cinétique de cette excrétion virale et l'évolution clinique ultérieure (passage en réanimation et décès notamment). Cette dissociation illustre la réalité des deux phases successives de l'infection: la phase virale initiale (pour laquelle les médicaments antiviraux et les anticorps monoclonaux peuvent potentiellement agir s'ils sont administrés très précocement) et la phase inflammatoire ensuite, pulmonaire en particulier, qui évolue pour son propre compte. L'effet d'un traitement sur la phase virale n'impacte pas forcément la phase inflammatoire, sauf administration très précoce (c'est l'hypothèse et l'espoir des anticorps monoclonaux).

.../...



> 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.

#### 4. L'extraordinairement rapide obtention d'AMM et mise sur le marché des vaccins anti COVID

Alors qu'habituellement plusieurs années sont nécessaires pour la mise au point d'un vaccin contre une nouvelle maladie infectieuse, plusieurs mois ont suffi à différents laboratoires pour mettre à disposition à très grande échelle des vaccins très efficaces. Remarquable d'autant plus que pour certains d'entre eux, c'est la nouvelle technologie utilisant l'ARN messager qui a été développée. Remarquable également, la démonstration de l'efficacité vaccinale sur l'incidence de survenue de l'infection COVID elle-même au cours des essais cliniques de phase III qui ont inclus chacun plusieurs dizaines de milliers de patients. C'est du jamais vu dans le développement des vaccins : jamais les vaccins ne démontrent avant d'être mis sur le marché une efficacité sur l'incidence de la maladie visée. C'est le cas en particulier chaque année avec les vaccins contre la grippe : l'évaluation de leur efficacité porte chez quelques milliers de patients au maximum, uniquement sur la réponse sérologique (taux d'anticorps neutralisants) et la tolérance. Et l'on connaît la difficulté d'établir les bonnes corrélations entre les réponses sérologiques et l'efficacité clinique sur l'incidence de survenue de la maladie visée. Le défi relevé par l'industrie pharmaceutique est donc à saluer et il faut espérer que d'autres industriels pourront mettre à disposition en France d'autres vaccins qui seront fort utiles lors des prochaines vagues pandémiques du Sars-Cov-2.

#### 5. La pharmacovigilance des vaccins

Elle a mis en évidence la problématique de l'analyse des relations de causalité lors de la survenue d'événements indésirables graves rares inattendus suite à l'utilisation dans un court laps de temps et à très grande échelle des vaccins (sur des millions de personnes en quelques semaines). Le sujet des thromboses en est l'illustration. Bien évidemment quand on compare l'incidence attendue des thromboses veineuses et embolies pulmonaires habituelles dans la population, la fréquence observée de ces complications thrombotiques n'est pas différente voire inférieure à celle attendue. Mais en revanche, les aspects qualitatifs de ces complications thrombotiques sévères (et parfois mortelles) sont tout à fait inhabituelles de par leur localisation (thromboses veineuses cérébrales, mésentériques et non pas périphériques au niveau des membres inférieurs) et surtout qu'elles s'accompagnent de troubles de la coagulation avec thrombopénie, complications hémorragiques et qui peuvent réaliser des tableaux de Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Ces caractères sont complètement inattendus et évoquent les complications immuno-allergiques de type thrombopénies induites par l'héparine. D'où une incidence plutôt plus élevée chez les sujets jeunes et chez les femmes jeunes.

#### 6. La complémentarité des rôles des agences sanitaires de régulation

Les AMM des vaccins sont du domaine exclusif des procédures européennes centralisées, délivrées par la commission européenne, sur avis scientifique du CHMP (*Committee for Human Medicinal Products*) de l'agence européenne du médicament

(EMA). Elles s'imposent dans les 27 États membres de la communauté européenne. En revanche, le calendrier et la stratégie vaccinale sont (d'une manière générale pour les vaccins), une prérogative nationale et en France sous l'égide du Comité national des vaccinations, hébergé depuis plusieurs années par la Haute Autorité de Santé. La pharmacovigilance des vaccins est également sous la responsabilité *in fine* de l'agence européenne du médicament qui analyse tous les signaux remontés par chaque agence nationale (l'ANSM pour la France). Cependant, chaque État membre a la possibilité de décider de suspendre l'utilisation d'un médicament (y compris un vaccin) pour des raisons de sécurité sanitaire. Une telle décision nationale enclenche automatiquement *via* une procédure spécifique un débat européen au CHMP suivi d'une décision par la commission européenne sur les conditions du maintien ou non de l'AMM. Cela a donc été le cas pour la suspension dans certains États membres du vaccin AstraZeneca suite aux observations rapportées de ces complications thrombotiques inattendues graves.

La complémentarité entre niveau européen et national s'est également illustrée par la mise à disposition précoce des anticorps monoclonaux (mono puis bithérapies). L'EMA a produit un avis scientifique sur lequel les agences nationales pouvaient se baser pour la mise à disposition précoce avant AMM de ces anticorps. En France, c'est donc la procédure des ATU de cohorte qui a été utilisée pour cette mise à disposition. Elle est donc entachée d'une certaine incertitude compte tenu du fait que l'ensemble des données d'efficacité ne sont pas disponibles lors de la mise à disposition des ATU dans l'attente de celles qui le seront pour l'AMM (résultats de l'ensemble des résultats des études de phase 3). Mais cet enchaînement de procédures a permis la mise à disposition précoce, ce qui traduit une assez bonne adaptabilité et flexibilité des processus de mise à disposition de l'innovation thérapeutique par les agences européennes et nationales, c'est à souligner.

À noter, une continuité de raisonnement, parfois mal comprise, entre l'évaluation européenne des AMM des vaccins et les décisions prises par l'HAS suite à l'analyse du comité des vaccinations : pour le vaccin AstraZeneca, le RCP précisait : il n'y a pas de données chez les patients de plus de 55 ans. D'où la préconisation très logique de l'HAS de ne pas vacciner les patients de plus de 55 ans dans l'attente de données complémentaires (ce qui n'a d'ailleurs pas tardé avec les résultats observés en Écosse). Suite à l'alerte sur les complications thrombotiques rares, l'EMA a rajouté dans le RCP leur mention en précisant que ces complications n'étaient observées que chez les patients jeunes en dessous de 55 ans. D'où la préconisation (là encore très logique) de ne pas vacciner les sujets jeunes avec ce vaccin compte tenu des alternatives disponibles et des informations d'efficacité finalement obtenues chez les sujets âgés. On ne peut pas reprocher à l'HAS de ne pas avoir été prudente, au contraire, même si une certaine confusion a pu être engendrée par des esprits qui n'ont pas fait preuve ou qui n'ont tout juste pas fait l'effort de compréhension du sujet. Le risque évoqué de perte de confiance envers la vaccination est réel lorsque surviennent de tels effets indésirables graves et potentiellement mortels. Mais la transparence apparaît

comme l'arme la plus efficace pour obtenir l'adhésion de la population à la vaccination si on lui présente les mesures de « minimisation » de ces risques et que l'on garde en tête les bénéfices de la vaccination face aux risques beaucoup plus importants de contracter la COVID.

À ces réflexions et thématiques directement en relation avec la mise à disposition des médicaments, on rajoutera quelques constats :

- l'évolution très rapide et permanente des connaissances associées aux mutations « scélérates » du Sars-Cov-2 a rendu très difficile les prédictions tant au plan épidémiologique que thérapeutique. Ce virus (avec l'émergence de ses variants) a eu la capacité maligne de venir contredire le lendemain ce qui était pourtant la veille, considéré comme la vérité!! Il est fort probable, que comme pour la grippe saisonnière, les vaccins devront s'adapter à l'émergence de ces mutations du Sars-Cov-2. Cette réalité « dynamique » illustre de manière caricaturale, qu'en médecine, les décisions sont prises à un temps donné basées sur le niveau de connaissance acquis correspondant et que l'analyse *a posteriori* des décisions qui sont prises, doit intégrer cette indispensable nécessité de remise dans le contexte ;
- malgré les difficultés rencontrées, on doit saluer la remarquable mobilisation des acteurs du monde médical et en particulier hospitalier pour la prise en charge des patients infectés par le Sars-Cov-2 et la mise en œuvre de solutions originales de télé-médecine pour le suivi des patients avec la plate-forme COVIDOM de l'AP-HP en particulier. On peut juste regretter la frilosité des soignants vis-à-vis de la vaccination compte tenu de la propagation de la pandémie ;
- cette année 2020-2021, la quasi-disparition de la grippe saisonnière et d'un certain nombre d'infections (gastro-entériques, bronchiolites du nourrisson, affections bénignes rhino-pharyngées), illustre le bénéfice du lavage itératif des mains et l'efficacité de certaines mesures de distanciation sociale (non-serrement des mains, réduction des baisers, etc.). Il faudra les conserver en partie (en tout cas pour le lavage des mains).

Enfin, on ne peut que souligner l'extraordinaire complexité de la réponse à apporter à une telle pandémie compte tenu des enjeux de santé publique et des enjeux économiques, illustrant d'une manière particulièrement forte, l'implication du politique dans toutes les décisions prises ou à prendre dans le domaine des médicaments. Le médicament est un sujet politique par excellence !

À l'occasion de ce *bulletin de la COMEDIMS* et arrivé à la fin de deux mandats de présidence de la COMEDIMS AP-HP, je voudrais saluer et rendre ici hommage à tous les collègues du secrétariat scientifique, des différents comités et groupes de travail qui ont contribué très activement aux travaux de cette commission ces dernières années. J'ai été très honoré de la présider et je souhaite à toutes et à tous une très bonne continuation et j'adresse tous mes vœux de réussite à mon successeur en cours de désignation qui prendra la suite pour assurer la présidence de la COMEDIMS AP-HP.

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

### Rappel sur la démarche et la méthodologie

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

Le travail a débuté fin 2015 afin d'analyser les premières spécialités hors GHS ayant un nombre important de prescriptions hors référentiels. Ces thésaurus, une fois validés sont ensuite mis à disposition sur le site intranet de l'AGEPS à la rubrique COMEDIMS et sous rubrique « Bon usage hors référentiel » pour aider à la documentation et à la justification de l'indication dans les dossiers patients en cas d'utilisation dans une indication hors référentiel.

**Rappel des thésaurus disponibles en ligne à ce jour:** rituximab, caspofungine, micafungine, infliximab, bortezumab, bendamustine, bevacizumab, tocilizumab, pemetrexed, antithrombine III, trastuzumab, doxorubicine liposomale et eculizumab.

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

### Un nouveau thésaurus est disponible Nivolumab (Opdivo®)

(établi sur les données 2018 des rapports CAQES des hôpitaux de l'AP-HP)

**72 cas** en indications hors référentiel ont été observés en 2018, soit 1,3 % des indications hors référentiel de toutes les spécialités confondues.

**Trois indications majeures hors référentiel ont été identifiées** (54 % des indications hors référentiels de la spécialité) et pour lesquelles un avis a été émis:

- **carcinome hépatocellulaire (CHC)** avancé  $\geq$  L3 (insuffisance de données);
- **mésothéliome pleural malin (MPM) (sursis à statuer)** dans l'attente de la mise en place de la RTU dans cette indication, et des résultats de l'étude CONFIRM);
- **lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute hors AMM:**
  - non recommandé après échec d'une greffe de cellules souches autologues (GCSA) et brentuximab vedotine (BV), ou inéligible à une greffe et après échec de BV: car il existe une alternative thérapeutique (pembrolizumab, Keytruda®), qui peut bénéficier d'une prise en charge dérogatoire, et dans l'attente de nouvelles données (étude CheckMate 812),
  - insuffisance de données pour les autres indications non couvertes par l'AMM de Keytruda®.

### À venir

Les prochains principes actifs étudiés seront choisis parmi ceux non encore traités et se situant dans les indications 2018 les plus fréquentes (en nombre de cas) ou ayant l'évolution la plus importante: rituximab (Mabthera®/Rixathon®), obinutuzumab (Gazyvaro®)...

[VS]

## Informations de sécurité de la cellule d'alertes de l'AP-HP

Seule une sélection, effectuée par la cellule d'alertes 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>)

### Fingolimod (Gilenya®): mise à jour des recommandations afin de réduire le risque d'atteinte hépatique médicamenteuse

Des cas d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation hépatique et de lésion hépatique cliniquement significative ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod.

Les recommandations pour la surveillance de la fonction hépatique et les critères d'arrêt de traitement ont été mis à jour avec des informations supplémentaires pour réduire le risque d'atteinte hépatique médicamenteuse:

- des tests de la fonction hépatique, comprenant la bilirubine sérique, doivent être effectués avant le début du traitement et à 1, 3, 6, 9 et 12 mois du traitement et ce régulièrement jusqu'à 2 mois après l'arrêt du fingolimod;
- en l'absence de symptômes cliniques, si les transaminases hépatiques sont:
  - supérieures à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) mais inférieures à moins de 5 fois la LSN sans augmentation de la bilirubine sérique, une surveillance plus fréquente doit être instaurée incluant la bilirubine sérique et la phosphatase alcaline (ALP) doit être instaurée,
  - supérieures ou égales à au moins 5 fois la LSN ou à au moins 3 fois la LSN associée à une augmentation de la bilirubine sérique, le fingolimod doit être arrêté. Si les taux sériques reviennent à la normale, le fingolimod peut être réintroduit sur la base d'une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque pour le patient;
- en présence de symptômes cliniques évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique: les enzymes hépatiques et la bilirubine doivent être contrôlées rapidement et le fingolimod doit être arrêté si une atteinte hépatique significative est confirmée.

(Lettre aux professionnels de santé 10/11/2020 – Bureau du 07/12/2020)

### Fluoroquinolones administrés par voie systémique et inhalée: risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques

Une étude épidémiologique a rapporté une augmentation du risque de régurgitation mitrale et aortique d'environ 2 fois chez les patients prenant des fluoroquinolones par voie systémique par rapport aux patients prenant d'autres antibiotiques (amoxicilline ou azithromycine).

Plusieurs cas médicalement confirmés de régurgitation/insuffisance d'une valve cardiaque ont été rapportés chez des patients recevant des fluoroquinolones, avec un lien de causalité probable ou possible. Chez les patients à risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques, les fluoroquinolones par voie systémique et inhalée ne doivent être utilisées qu'après une évaluation approfondie des bénéfices et des risques et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques.

Les facteurs qui augmentent le risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques incluent les maladies congénitales ou préexistantes des valves cardiaques, les affections du tissu conjonctif (par exemple le syndrome de Marfan ou le syndrome d'Ehlers-Danlos), le syndrome de Turner, la maladie de Behçet, l'hypertension artérielle, la polyarthrite rhumatoïde et l'endocardite infectieuse.

(Lettre aux professionnels de santé 29/10/2020 – Bureau du 07/12/2020)

### Pirféridone (Esbriet®): mise à jour importante de sécurité et nouvelles recommandations concernant les risques d'atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse

Des cas graves de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ont été récemment signalés avec la pirféridone, dont certains d'issue fatale.

- Un bilan hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine) doit être réalisé avant l'initiation d'un traitement.
- Par la suite, un bilan doit être réalisé mensuellement pendant les 6 premiers mois de traitement;
- Puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement.

Un examen clinique et un bilan de la fonction hépatique doivent être rapidement réalisés chez les patients présentant des symptômes évoquant une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, tels que fatigue, anorexie, gêne abdominale supérieure droite, urines foncées ou ictere.

Une augmentation des transaminases peut nécessiter une réduction de dose, une interruption de traitement ou un arrêt définitif du traitement par Esbriet® (pirféridone). En cas d'augmentation significative des aminotransférases hépatiques avec une hyperbilirubinémie ou en cas de signes et symptômes cliniques d'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, le traitement par Esbriet® (pirféridone) doit être arrêté définitivement.

(Lettre aux professionnels de santé 29/10/2020 – Bureau du 07/12/2020)

### Tramadol voie orale (seul ou en association): limitation de la durée maximale de prescription à 12 semaines

Plusieurs enquêtes d'addictologie ont mis en évidence une augmentation du mésusage du tramadol en France. Afin d'en limiter le mésusage ainsi que les risques de dépendance, la durée maximale de prescription des médicaments antalgiques contenant du tramadol (voie orale seule ou en association) est réduite de 12 mois à 3 mois.

Au-delà de 3 mois, la poursuite d'un traitement par une spécialité à base de tramadol (voie orale) nécessite une nouvelle ordonnance.

(Lettre aux professionnels de santé 22/01/2021 – Bureau du 08/02/2021)

### Vitamine D chez l'enfant: recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage

Des cas de surdosage à la vitamine D ont récemment été rapportés chez des jeunes enfants suite à la prise de compléments alimentaires enrichis en vitamine D. Ces cas se manifestent par une hypercalcémie (taux excessif de calcium dans le sang) qui peut avoir des conséquences graves, telles qu'une atteinte rénale à type de lithiase/néphrocalcinose (dépôt de calcium dans le rein).

- Privilégier les médicaments par rapport aux compléments alimentaires;
- Contrôler les doses administrées (vérifier la quantité en vitamine D par goutte);
- Ne pas multiplier les produits contenant de la vitamine D.

La supplémentation en vitamine D est recommandée en France dès les premiers jours de vie afin de prévenir le rachitisme; cette supplémentation doit être poursuivie pendant toute la phase de croissance et de minéralisation osseuse, c'est-à-dire jusqu'à 18 ans.

(Point d'information 27/01/2021 – Bureau du 08/02/2021)

[F]

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 08/10/2020, 07/12/2020 et 08/02/2021 COMED du 03/09/2020 et 24/11/2020

### AVIS ONCO-HÉMATOLOGIE

#### AVIS FAVORABLES

**Erléada® (apalutamide) 60 mg, comprimé pelliculé:** traitement des hommes atteints d'un cancer de la prostate, résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) et à haut risque de développer une maladie métastatique ou métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). Poursuite du traitement chez les patients hospitalisés, ASMR III, profil d'effets indésirables différent par rapport aux alternatives (COMED du 03/09/2020).

**Alunbrig® (brigatinib) 30 mg, 90 mg et 180 mg, comprimés pelliculés:** traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CNPCC) avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif), non précédemment traités par un ITK-ALK et prétraités par crizotinib. En cas d'impossibilité de recourir au traitement personnel du patient, non-disponibilité au grossiste-répartiteur, profil moléculaire et de tolérance différent par rapport aux autres anti-ALK (COMED du 03/09/2020).

**Lorviqua® (lorlatinib) 25 mg et 100 mg, comprimés pelliculés:** traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (kinase du lymphome anaplasique) positif avancé dont la maladie a progressé après alectinib ou céritinib comme premier traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) ALK; ou crizotinib et au moins un autre ITK ALK. En cas d'impossibilité de recourir au traitement personnel du patient, non-disponibilité au grossiste-répartiteur, profil moléculaire et de tolérance différent par rapport aux autres anti-ALK (COMED du 03/09/2020).

**Rubraca® (rucaparib) 200 mg, 250 mg et 300 mg, comprimés pelliculés:** traitement en monothérapie chez les patientes adultes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade, sensible au platine: en traitement d'entretien de 2<sup>e</sup> ligne indépendamment du statut BRCA, après récurrence chez des patientes en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine, en 3<sup>e</sup> ligne ou plus avec mutation BRCA en cas de cancer récidivant ou progressif pour des patientes déjà traitées par 2 lignes de chimiothérapie à base de sel de platine et qui ne peuvent tolérer une autre chimiothérapie à base de platine. En cas d'impossibilité de recourir au traitement personnel du patient, consommations prévisibles faibles, non-disponibilité au grossiste-répartiteur, profil de tolérance différent par rapport aux autres anti PARP (COMED du 03/09/2020).

**Xospata® (gilteritinib) 40 mg, comprimé pelliculé:** traitement en monothérapie des adultes atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3 (COMED du 24/11/2020).

**Kisqali® (ribociclib) 200 mg, comprimé pelliculé:** traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéïnostimuline (lutéinizing hormone releasing hormone, LH-RH). Non-disponibilité chez le grossiste-répartiteur, gestion hors stock (HSR) pour un approvisionnement en cas d'impossibilité de recourir au traitement personnel du patient (Bureau COMEDIMS du 08/02/2021).

**Sprycel® (dasatinib) 10 mg/mL, poudre pour suspension buvable:** traitement chez les patients pédiatriques atteints de: 1/ LMC Ph+ en phase chronique (LMC Ph+ PC) nouvellement diagnostiquée ou LMC Ph+ PC en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib; 2/ Leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) Ph+ nouvellement diagnostiquée en association à une chimiothérapie. Satisfait le besoin de thérapeutiques adaptées à la pédiatrie et le besoin pour les patients pour lesquels l'imatinib ne pourrait pas être prescrit (Bureau COMEDIMS du 08/02/2021).

**Spectrila® (L-asparaginase recombinante) 10000 UI, poudre à diluer pour solution pour perfusion:** polychimiothérapie anticancéreuse dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) chez les enfants et adolescents de la naissance à 18 ans et chez les adultes. Arrêt de commercialisation de Kidrolase®, alternative en première intention à Kidrolase® (Bureau COMEDIMS du 07/12/2020).

**Poteligeo® 20 mg/5 mL (mogamulizumab), solution injectable:** traitement des patients adultes présentant un mycosis fongicide (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur. Avis favorable temporaire dans l'attente de son passage au futur comité Onco-hématologie (Bureau COMEDIMS du 07/12/2020).

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

**Talzenna® (talazoparib) 0,25 mg et 1 mg, gélules:** traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER négatif et présentant des mutations germinales BRCA1/2. Les patients doivent avoir déjà reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles. Les patients RH+ doivent avoir reçu une hormonothérapie au préalable ou être non éligible à une hormonothérapie. En cas d'impossibilité de recourir au traitement personnel du patient, consommations prévisibles faibles, profil de tolérance différent par rapport aux autres anti PARP (COMED du 03/09/2020).

**Verzenio® (abémaciclib) 50 mg, 100 mg et 150 mg, comprimés pelliculés:** traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme hormonothérapie en première intention, ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (COMED du 24/11/2020).

#### MISE EN CONCURRENCE (MEC)

**Bendamustine Reddy® (bendamustine) 180 mg/4 mL, solution concentrée à diluer pour solution pour perfusion:** traitement de certaines formes de leucémie lymphoïde chronique, du lymphome non hodgkinien et du myélome multiple: avis favorable à la participation à la prochaine mise en concurrence sur la D.C.I bendamustine (Bureau COMEDIMS du 08/02/2021).

#### RADIATIONS

**Lynparza® (olaparib) 50 mg gélule:** traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif. Arrêt de commercialisation, autre forme disponible: comprimés dosés à 100 mg et 150 mg, en vue de la limitation des erreurs médicamenteuses car la substitution n'est pas possible entre les gélules et les comprimés, avec un délai de 6 mois pour les prescripteurs pour adapter les traitements (posologies) avec les formes comprimés (Bureau COMEDIMS du 07/12/2020).

[PhM]

### AUTRES TRAITEMENTS

#### AVIS FAVORABLES

**Arganova® (argatroban) 1 mg/mL, solution prête à l'emploi en flacon de 50 mL, forme unidose et prête à l'emploi:** anticoagulation chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine de type II, nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale. En remplacement de la forme multidose (bureau du 08/10/2020).

**Baclocur® 10, 20, 30 et 40 mg comprimés sécables (baclofène/Ethylpharm):** réduction de la consommation d'alcool après échec des autres traitements médicamenteux disponibles chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/j pour les hommes ou > 40 g/j pour les femmes) (Bureau du 08/02/2021).

**Biphozyl® (électrolytes: sodium, potassium, magnésium, bicarbonate, phosphate/Baxter), solution pour hémodialyse/hémofiltration sans calcium, poche bi-compartmentée.** Recommandé pour l'épuration extrarénale sous anticoagulation au citrate, facilité d'adaptation de la calcémie (COMED du 03/09/2020).

**Brineura® 150 mg, solution pour perfusion (cerliponase alpha/Healthcare At Home):** céréoïde lipofuscine neuronale de type 2 (CLN2), également appelée déficit en tripeptidyl peptidase-1 (TPP1) (Bureau du 07/12/2020).

**Citrasate® formules B443, B450, B473 concentrés de dialyse, poches de 4,5 L (concentré à base d'acide citrique Mg++ = 0,75 mmol/L/Hemotech):** concentré acide d'hémodialyse enrichi en magnésium. Avis temporaire dans l'attente de la possibilité de participer à une mise en concurrence (Bureau du 08/02/2021).

**Cystadrops® 3,8 mg/mL, collyre en solution (mercaptopurine / Orphan Europe):** traitement des dépôts cornéens de cystine chez les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans souffrant de cystinose (Bureau du 08/02/2021).

**Forxiga® 10 mg, comprimé pelliculé (dapagliflozine/AstraZeneca):** diabète de type 2 (DT2) chez les adultes insuffisamment contrôlés, en monothérapie ou en plus d'autres médicaments destinés au traitement du DT2 (COMED du 24/11/2020).

**Myalepta® (métréleptine) 3 mg, 5,8 mg et 11,3 mg, poudre pour solution injectable:** traitement substitutif pour traiter les complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie (COMED du 03/09/2020).

**Noradrénaline Renaudin® 0,5 mg/mL, solution pour perfusion en flacon de 50 mL (tartrate de noradrénaline/Renaudin):** intérêt pour traiter les hypotensions artérielles induites par les anesthésies générales par bolus à faible dose mais coût supérieur aux autres noradrénalines (Bureau du 08/02/2021).

**Nuwiq® 250 UI/2,5 mL, 500 UI/2,5 mL, 1000 UI/2,5 mL, 2000 UI/2,5 mL, 2500 UI/2,5 mL, 3000 UI/2,5 mL et 4000 UI/2,5 mL, poudre et solvant pour solution injectable (simctocog alfa/Octopharma):** traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (COMED du 24/11/2020).

**Ophtesic® 20 mg/g (2%), gel ophtalmique en tube (lidocaïne/Horus):** anesthésie topique pendant les procédures ophtalmiques (Bureau du 07/12/2020).

**Santuril® 500 mg, comprimé sécable (probénécide/Lipomed):** hyperuricémie symptomatique (arthrite goutteuse) chez les patients présentant une résistance ou une intolérance aux inhibiteurs de la xanthine oxydase (Bureau du 08/02/2021).

**Takhzyro® 300 mg/2 mL, solution injectable (lanadelumab/Takeda):** prévention des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus (COMED du 24/11/2020).

**Waylivra® (volanesorsen) 285 mg, solution injectable sous-cutanée, seringue préremplie:** en complément d'un régime diététique chez les patients adultes atteints du syndrome d'hyperchylomicronémie familiale (SHCF) génétiquement confirmé et à risque élevé de pancréatite, chez qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides (TG) a été insuffisante (COMED du 03/09/2020).

**Zynteglo® 1,2-20 x10<sup>6</sup> cellules/mL, dispersion pour perfusion en poche de 20 mL (bétibéglogène autotemcel/Bluebird Bio):**  $\beta$ -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), âgés de **12 ans à 35 ans**, qui n'ont pas de génotype  $\beta\theta/\beta\theta$ , éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA compatible disponible **sous réserve sa commercialisation, de l'inscription sur la liste en sus et de la publication du prix CEPS.** Point d'attention: arrêt de commercialisation temporaire et suspension de l'AMM conditionnelle par l'EMA en raison de la survenue d'une leucémie myéloïde aiguë chez un patient ayant reçu ce produit il y a « plus de cinq ans » dans un essai clinique mené dans la drépanocytose. Des mesures de pharmacovigilance supplémentaires sont nécessaires en raison de l'utilisation du vecteur lentiviral BB305 dans la fabrication du bétibéglogène autotemcel (Bureau du 08/02/2021).

#### MISE EN CONCURRENCE (MEC)

**Albumine 5 % en flacons de 100-250 et 500 mL** avec la participation de Alburex® 50 g/L, solution pour perfusion (CSL Behring), Vialebex® 50 g/L, solution pour perfusion (LFB), Alburnorm® 50 g/L, solution pour perfusion (Octapharma) (Bureau du 07/12/2020).

**Albumine 20 % en flacons de 50 et 100 mL** avec la participation de Alburex® 200 g/L, solution pour perfusion (CSL Behring), Vialebex® 200 g/L, solution pour perfusion (LFB), Ydralbum® 200 g/L, solution pour perfusion (LFB), Alburnorm® 200 g/L, solution pour perfusion (Octapharma) (Bureau du 07/12/2020).

**Bevacizumab 25 mg/mL** avec la participation de Avastin® 25 mg/mL, Zirabev® 25 mg/mL, Mvasi® 25 mg/mL et Aybintio® 25 mg/mL, solutions à diluer pour perfusion en flacons de 4 et 16 mL pour n'en retenir qu'un seul pour 95 % des UCD appelées. En accord avec le groupe d'experts biosimilaires, le bureau recommande qu'une réserve de 5 % des UCD soit réalisée pour le médicament de référence Avastin® si celui-ci n'est pas retenu à l'appel d'offres (Bureau du 08/10/2020).

**Lidocaïne 100 mg/5 mL (20 mg/mL)** comme antiarythmique avec la participation de Ryligency® 20 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie de 5 mL et Xylocard® 20 mg/mL, solution injectable IV en ampoule de 5 mL (Bureau du 08/02/2021).

**Lidocaïne 100 mg/10 mL (10 mg/mL) et 200 mg/10 mL (20 mg/mL)** pour l'anesthésie loco-régionale avec la participation de Lidocaïne Aguetant® 10 mg/mL et 20 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie de 10 mL et Xylocaïne® et ses génériques en ampoule de 10 mL (Bureau du 08/02/2021).

**Tériparatide 20 µg/80 µl**, avec la participation de biosimilaires (Movymia® 20 µg/80 µl, solution injectable en cartouche + stylo réutilisable, Terrosa® 20 µg/80 µl, solution injectable en cartouche + stylo réutilisable), de Forsteo® 20 µg/80 µl, solution injectable en stylo jetable prérempli et ses génériques (Bureau du 07/12/2020).

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

**Apokion® (chlorhydrate d'apomorphine) 100 mg/20 mL, solution injectable pour perfusion en cartouche:** traitement des fluctuations motrices (phénomène on-off) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisamment contrôlés par un traitement antiparkinsonien par voie orale. Pas d'avantage à l'hôpital par rapport aux autres formes déjà disponibles, intérêt principalement en ambulatoire et pour l'éducation thérapeutique du patient (Bureau du 08/10/2020).

**Périactine® (cyproheptadine) 4 mg, comprimé:** intoxications aux nouveaux produits de synthèse (NPS). Indication hors-AMM (Bureau du 08/10/2020).

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

**Aimovig® 70 et 140 mg/mL, solution injectable en stylo prérempli (Erenumab/Novartis):** prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Position commune des neurologues et de la Société française des migraines et céphalées de ne pas faire supporter toutes les prescriptions par l'hôpital, de ne pas pouvoir garantir un accès équitable à tous les patients éligibles sur tout le territoire alors qu'il s'agit d'un traitement de ville en raison de désaccord entre le laboratoire et le CEPS (Bureau du 08/02/2021).

**Dexmedétomidine EVER PHARMA® 100 µg/mL, flacon de 10 mL et dexmedétomidine ALTAN® 4 µg/mL, solution injectable en poche:** sédation en USI chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal et sédation de patients adultes non intubés avant et/ou pendant les actes à visée diagnostique ou chirurgicale nécessitant une sédation vigile. Non adaptés aux pousses-seringues électriques, nécessitent une pompe à perfusion volumétrique, moins précise (Bureau du 08/10/2020).

**Xigduo® 5 mg/ 1000 mg, comprimé pelliculé (dapagliflozine + metformine/AstraZeneca):** diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée; en association avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments; chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés. Politique de la COMEDIMS de non-admission des associations lorsqu'il est possible de prescrire les substances actives seules (COMED du 24/11/2020).

#### RADIATIONS

**Artane® (trihexphénidyle) 10 mg/5 mL, solution injectable:** maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques. Arrêt de commercialisation (bureau du 08/10/2020).

**Elocta® 750 UI et 4000 UI, poudre et solvant pour solution injectable (efmoroctocog alfa/Sobi):** traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A. Réduction du nombre de références en raison de contrainte logistique, compléments de gammes très peu consommés (COMED du 24/11/2020).

**Eqwilate® 500 UI/500 UI et 1000 UI/1000 UI, poudre et solvant injectables (Facteur VIII + Facteur von Willebrand/Octopharma):** maladie de von Willebrand. Absence d'indication chez les enfants de moins de 6 ans, conservation au réfrigérateur, apport trop important en facteur VIII pour les chirurgies des patients de type 1 et 2, alternative: Voncento® (COMED du 24/11/2020).

**Gelucystine (L-Cystine) 500 mg, gélule:** traitement d'appoint des affections phanériennes. Arrêt de commercialisation (Bureau du 08/10/2020).

**Jinarc® (tolvaptan) 15 mg, 30 mg, 15 mg + 45 mg, 30 mg + 60 mg, 30 mg + 90 mg, comprimé:** polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte avec maladie rénale chronique stade 1 à 4, avec des signes d'évolution rapide de la maladie. Absence de consommation en 4 ans (Bureau du 08/10/2020).

**Lomusol® (cromogliclate de sodium) 4%, solution pour pulvérisation nasale:** rhinite allergique saisonnière et apériodique. Arrêt de commercialisation (Bureau du 08/10/2020).

**Nalscuc® (naloxone) 0,9 mg/0,1 mL, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose:** chez l'adulte et l'enfant  $\geq 1$  mois, traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée. Arrêt de commercialisation (Bureau du 08/10/2020).

**Pargine® (L-aspartate de L-arginine) 5 g/10 mL, solution buvable en ampoule:** retards staturaux de l'enfant avec vitesse de croissance insuffisante et déficit partiel de la sécrétion somatotrope. Arrêt de commercialisation (Bureau du 08/10/2020).

**Ranitidine Mylan® (ranitidine) 75 mg, comprimé effervescent:** reflux gastro-œsophagien, chez les adultes et chez les enfants de plus de 15 kg. Arrêt de commercialisation (Bureau du 08/10/2020).

**Roferon A® (interféron alfa 2A) 3 MUI/0,5 mL, solution injectable seringue préremplie:** immunostimulant. Arrêt de commercialisation (Bureau du 08/10/2020).

**Salagen® 5 mg comprimé (pilocarpine/Norgine):** hyposalives et xérostomies post-radiothérapeutiques; Traitement des sécheresses buccales et oculaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren en cas d'inefficacité des traitements locaux. Non agréé aux collectivités (Bureau du 08/02/2021).

**Skelid® (tiludronate disodique) 200 mg, comprimé:** maladie de Paget. Arrêt de commercialisation (Bureau du 08/10/2020).

**Théralene® (alimémazine) 0,05 %, sirop en flacon 150 mL:** insomnies occasionnelles ou transitoires de l'adulte, chez l'enfant > 3 ans, en 2<sup>e</sup> intention dans l'insomnie d'endormissement liée à l'état d'hyperveuil. Arrêt de commercialisation (Bureau du 08/10/2020).

**Vibtil® (aubier de Tilleul) 250 mg, comprimé:** médicament traditionnel à base de plantes, utilisé chez l'adulte pour augmenter la production de bile et faciliter les fonctions d'élimination (ancienneté d'usage). Arrêt de commercialisation (Bureau du 08/10/2020).

[IF]

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 COMAI et le bureau de la COMEDIMS, rendez-vous sur l'intranet AP-HP.

## Bureaux de la COMEDIMS du 08/10/2020, du 07/12/2020 et du 08/02/2021, COMAI du 15/10/2020

### AVIS FAVORABLES

**Vaborem® (méro-pénème/vaborbactam) 1 g/1 g, poudre pour perfusion:** nouvelle association carbapénème/inhibiteur de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu, intérêt pour certaines infections à EBLSE sans alternative et pour les infections à entérobactéries productrices de carbapénémases notamment KPC, ASMR III, prise en charge en sus, uniquement sur documentation microbiologique et selon la valeur de la CMI, en l'absence d'alternative et après avis du référent antibiotique. Le COMAI accompagne la mise à disposition de ce médicament par la mise à jour des recommandations de bon usage des associations de bêta-lactamines/inhibiteurs de bêta-lactamases indiquées notamment dans la prise en charge des EBLSE avec carbapénémases, qui seront diffusées après validation par les membres (point à poursuivre) (COMAI du 15/10/2020).

**Keforal® (céfalexine) 1g, comprimé pelliculé:** céphalosporine de 1<sup>re</sup> génération. Diminution du nombre de comprimés par prise par rapport au dosage 500 mg (Bureau du 07/12/2020).

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

**Fomicyt® (fosfomycine) 2g, poudre pour solution injectable:** besoin couvert par le dosage 1 g pour l'utilisation en pédiatrie (bureau du 08/02/2021).

### MISE EN CONCURRENCE (MEC)

**Fosfomycine 4g, poudre pour solution injectable** avec la participation de Fosfocine® 4g, poudre pour solution injectable, Fomicyt® 4g, poudre pour solution injectable, et éventuels autres génériques (Bureau du 08/02/2021).

### RADIATION

**Claventin® 3 g/200 mg et 5 g/200 mg, poudre pour solution injectable et Timentin® 3 g/100 mg, poudre pour solution injectable, (ticarcilline/acide clavulanique):** traitement curatif des patients atteints d'infection documentée à *Stenotrophomonas maltophilia*, en l'absence d'alternatives thérapeutiques. Arrêt de commercialisation, alternatives thérapeutiques existantes telles que d'autres bêta-lactamines ou le sulfaméthoxazole/triméthoprime (Bureau du 08/10/2020).

**Twirix® enfant, suspension injectable en seringue préremplie de 0,5 mL, (vaccin hépatite A et B):** immunisation des nourrissons, des enfants et des adolescents âgés de 1 à 15 ans révolus contre les virus de l'hépatite A et de l'hépatite B, et identifiés comme à risque d'infection par ces virus. Arrêt de commercialisation, combinaison d'un vaccin non obligatoire avec un vaccin obligatoire, possibilité de co-administrer des vaccins monovalents, consommations faibles (Bureau du 08/10/2020).

**Spregal® (butoxyde piperonyle + esdepalletrine) 0,63 %, lotion:** traitement local de la gale. Arrêt de commercialisation, autres spécialités disponibles ayant une efficacité supérieure: Ascabiol® (benzoate de benzyle) et Topiscab® (perméthrine), faible consommation du produit en comparaison aux alternatives déjà disponibles (Bureau du 08/10/2020).

**Hextril® 0,1 %, solution pour bain de bouche en flacon de 30 mL:** traitement local d'appoint des affections de la cavité buccale et soins post-opératoires en stomatologie. Perte de l'agrément aux collectivités, contient de l'alcool, et existence d'alternatives sans alcool: Paroex® pour les utilisations prolongées notamment dans les services de réanimation et d'onco-hématologie; les solutions bicarbonatées pour les mucites chimio-induites; et la Bétadine® pour les utilisations ponctuelles (en raison du risque d'accumulation et des syndromes d'hyperthyroïdie induite) (Bureau du 08/10/2020).

[VS]

## Codims

## Nouveaux avis CODIMS du 07/09/2020, du 16/11/2020, Bureaux de la COMEDIMS du 08/10/2020, du 07/12/2020 et du 08/02/2021

### AVIS FAVORABLES

- **Liquoguard® (Moeller Medical), kit de drainage du liquide céphalo-rachidien** indiqué selon la notice:
  - pompage ciblé du LCR dans le système ventriculaire et la région lombaire de l'homme en fonction de la pression du LCR;
  - test de perfusion lombaire comme méthode supplémentaire pour vérifier la présence d'une hydrocéphalie à pression normale (HPN):
    - **avis favorable** au référencement central AP-HP pour la référence concernant le drainage ventriculaire ou lombaire du LCR (drainage du LCR standardisé, sécurité améliorée, mobilisation précoce du patient et surveillance paramédicale facilitée), sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat,
    - **avis défavorable** pour la référence intégrant le test de perfusion lombaire (absence de besoin) (CODIMS du 07/09/2020).
- **Extra Aortic® (Coroneo), anneau aortique expansible extra-aortique**, indiqué pour la réduction du diamètre de l'anneau aortique natif dilaté, en cas d'anévrisme de la racine aortique avec ou sans une insuffisance aortique: **avis favorable** au référencement central AP-HP (technique de réparation valvulaire homologuée, conservatrice et donc sans anticoagulation nécessaire), sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat (CODIMS du 07/09/2020).
- **Shockwave C2® (Biosensors), cathéter de lithotripsie coronaire intravasculaire** indiqué pour la dilatation par ballonnet à faible pression, accompagnée d'une lithotripsie des artères coronaires de novo, sténosées et calcifiées avant

la pose du stent: **avis favorable** au référencement central AP-HP (intérêt comme alternative dans la préparation des lésions calcifiées, bon profil de tolérance, sous réserve de la mise en place de recommandations de bon usage par les cardiologues interventionnels relatives à la place du dispositif dans la stratégie thérapeutique, et sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat. Le CODIMS souhaite qu'un suivi des consommations et des dépenses soit réalisé (liste des DM intra-GHS et coûteux à suivre) (CODIMS du 07/09/2020).

- **Carto Vizigo® (Biosense Webster), gaine de guidage bidirectionnelle**, indiqué pour l'introduction de divers cathéters cardiovasculaires dans le cœur, notamment dans son côté gauche en passant par le septum interauriculaire: **avis favorable** au référencement central AP-HP (visualisation dans un système de cartographie, exposition aux rayons diminuée), sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat (CODIMS du 07/09/2020).
- **Spyscope® DS et DS2 (Boston Scientific), cathéter pour cholangiopancreatoscopie**, indiqué dans le diagnostic des sténoses biliaires indéterminées après échec de la cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique (CPRE) avec brosseage cytologique et/ou de l'échoendoscopie associée à des prélèvements et le traitement des calculs biliaires et pancréatiques complexes lorsque les autres traitements endoscopiques ont échoué: **avis favorable** au référencement central AP-HP du dispositif (besoin exprimé par plusieurs hôpitaux, service attendu suffisant émis par la CNEdiMITS et inscription sur la LPP), et sous

réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat (Bureau du 07/12/2020).

- **TyrX® (Medtronic), enveloppe antibactérienne résorbable imprégnée de rifampicine et minocycline** indiqué selon la notice dans le maintien en place des dispositifs cardiaques implantables électroniques (DCIE) et des neurostimulateurs implantables (NSI) suivants afin de créer un environnement stable lors de l'implantation dans le corps aux sites suivants:
  - DCIE: générateur d'impulsions implantable (IPG), défibrillateur automatique implantable (DAI) et dispositifs de thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT P et CRT D); les sites d'implantation sont la région pectorale ou abdominale ou bien le flanc (latéralement par rapport à la ligne médiane du corps et au-dessus de la région gluteale);
  - NSI: système de stimulation cérébrale profonde (SCP) implanté dans la région pectorale ou abdominale; système de neuromodulation sacrée (NMS) implanté dans les régions gluteale et abdominale; système de stimulation médullaire implanté dans la région gluteale ou abdominale ou bien le flanc: **avis favorable** au référencement central AP-HP du dispositif en rythmologie **uniquement chez les patients dans les situations à haut risque d'infection (population de l'étude WRAP-IT)**, sous réserve de son inscription à la LPP et sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat (**réduction des infections à 1 an après une procédure d'implantation de dispositifs cardiaques implantables électroniques, avis CNEdiMITS avec ASA III**) (CODIMS du 16/11/2020).

• **Manta® (Teleflex), dispositif de fermeture artérielle**, indiqué pour fermer le site d'accès de l'artère fémorale commune chez des patients ayant subi des procédures de cathétérisme interventionnel utilisant des gaines d'introduction d'une taille comprise entre 10F et 25F: **avis favorable** au référencement central AP-HP du dispositif (répondant à un besoin dans la fermeture d'orifices de grande taille au niveau de l'artère fémorale pour la fermeture vasculaire après retrait des canules d'ECMO d'un diamètre supérieur ou égal à 12 Fr), sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat. **Réévaluation du dispositif après 2 ans d'utilisation** (CODIMS du 16/11/2020).

• **Axonics® SNM (Axonics), neuromodulateur rechargeable des racines sacrées**, indiqué dans le traitement de la rétention urinaire et des symptômes d'hyperactivité vésicale, notamment l'incontinence urinaire et les symptômes invalidants d'urgence-fréquence, seuls ou associés, après échec ou mauvaise tolérance des traitements conservateurs et le traitement de l'incontinence fécale chronique après échec ou mauvaise tolérance des traitements conservateurs: **avis favorable** au référencement central AP-HP du dispositif (intérêt en raison du caractère rechargeable du dispositif), sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat (CODIMS du 16/11/2020).

#### AVIS FAVORABLE POUR UNE MISE EN CONCURRENCE

• **CCI Peek® (Stryker), implant osseux crânien sur mesure**, indiqué dans la cranioplastie (patients âgés d'au moins 12 ans):  
– **avis favorable** au référencement central AP-HP pour mise en concurrence;  
– aucun élément comparatif avec les autres implants en PEEK (considérés comme substantiellement équivalents par la FDA), aucun élément nouveau par rapport au dossier IPS (KLS Martin) de mars 2018, prise en charge LPP (Bureau du 07/12/2020).

#### SURSIS À STATUER

• **Archimedes® (Medtronic), endoprothèse biliaire et pancréatique biodégradable**, indiqué dans le drainage des canaux biliaires ou pancréatiques obstrués: **sursis à statuer** pour le référencement central AP-HP du dispositif dans l'attente de nouvelles données cliniques et d'un dépôt de dossier de remboursement auprès de la CNEDiMITS (avec incitation du CODIMS vis-à-vis de Medtronic à déposer un dossier CNEDiMITS) (Bureau du 08/10/2020).

• **Micra® AV (Medtronic), système de stimulation transcathéter double chambre sans sonde**, indiqué pour le bloc auriculo-ventriculaire (AV) de degré élevé paroxystique ou permanent: en l'absence de fibrillation atriale (FA), en présence d'une FA paroxystique, en présence d'une FA persistante lorsque des tentatives de restauration du rythme sinusal sont encore planifiées: le bureau souligne le **prix conséquent du Micra® AV (peu de données cliniques spécifiques disponibles, alternatives inscrites sur la LPP) et mentionne qu'une évaluation par la CNEDiMITS est un préalable indispensable: sursis à statuer** pour le référencement central AP-HP dans l'attente de nouvelles données cliniques et d'un dépôt de dossier de remboursement auprès de la CNEDiMITS (Bureau du 08/10/2020).

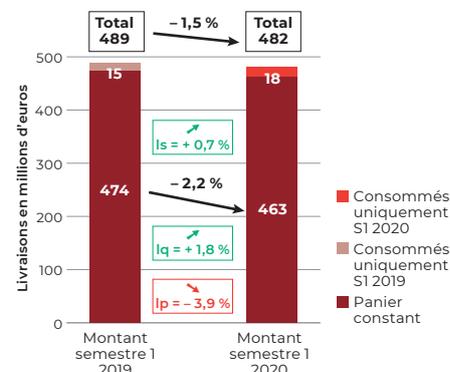
• **React® (Medtronic), cathéter d'accès distal utilisé dans un système de thrombo-aspiration** indiqué dans l'introduction de dispositifs interventionnels/diagnostiques dans le système vasculaire périphérique et neurovasculaire et le retrait/aspiration des embolies et des thrombus présents dans certains vaisseaux sanguins du système artériel, y compris le système neurovasculaire et **Riptide® (Medtronic), système d'aspiration: sursis à statuer** pour le référencement central AP-HP du dispositif React® et de la pompe Riptide® (Medtronic) dans l'attente des avis complémentaires des 2 autres centres de neuroradiologie interventionnelle (CODIMS du 16/11/2020).

## Suivi des dépenses en médicaments à l'AP-HP Les chiffres clefs du 1<sup>er</sup> semestre 2020

Le 1<sup>er</sup> semestre 2020 est marqué par l'épidémie à COVID-19 au cours duquel est observée une diminution des réceptions en médicaments en valeur: **-7 M€ par rapport au 1<sup>er</sup> semestre 2019, soit -1,5 %, ce qui porte le montant total des dépenses à 482 M€.**

Cette baisse est liée à une diminution des prix (indice des prix de -3,9 %), accompagnée d'une augmentation relative des quantités (indice des quantités de +1,8 %). En revanche, l'indice de structure à +0,7 % traduit une stabilisation de la composition de biens consommés sur les deux périodes étudiées (graphique 1).

#### Graphique 1. Montants des réceptions du 1<sup>er</sup> semestre 2019 et 2020 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 dix premières classes thérapeutiques représentent 82,5 % du montant des livraisons, dont 68 % pour les cinq premières classes traduisant un marché toujours très concentré (tableau 1).

Le premier poste de dépenses au S1 2020 est la classe des antinéoplasiques, à hauteur de 143 M€, soit une hausse de +7,7 % vs S1 2019, qui s'explique par:

- une utilisation croissante des CAR-T cells, Kymriah® (tisagenlecleucel) et Yescarta® (axicabtagene ciloleucel): mis à disposition courant 2018 dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU), ils représentent au S1 2020 20,8 M€ de dépenses et sont désormais inscrits tous les deux sur la liste en sus (respectivement en décembre et juillet 2019);

- mais aussi par les anti-PD1, que sont Keytruda® (pembrolizumab) (17,2 M€, +15 %) et Opdivo® (nivolumab) (13,8 M€, +21,5 %), et par Darzalex® (daratumumab) (18,7 M€, +12,3 %).

Concernant les autres classes, les antiviraux à usage systémique, désormais en 7<sup>e</sup> place du classement, continuent leur forte décroissance amorcée en 2018 (18,6 M€, -48,6 % vs S1 2019) principalement en raison d'une diminution des produits rétrocédables depuis la mise en place du double circuit ville/hôpital pour les anti-VHC AAD accentuée par l'impact crise COVID-19. On note également la diminution en valeur des immunosuppresseurs (72,6 M€, -1,8 % vs S1 2019) qui s'explique essentiellement par la décroissance de consommation de Soliris® (eculizumab); et la diminution en valeur des antihémorragiques (47,1 M€, -6,0 % vs S1 2019) en raison d'un effet prix négatif cumulé à un effet quantité négatif sur les facteurs VIII de la coagulation.

Tableau 1. Les 10 premières classes thérapeutiques en valeur au 1<sup>er</sup> semestre 2020

| Rang                 | Libellé classe thérapeutique ATC2         | Montants (M€) |              | Parts de marché |              | Évolution     |             | Contribution à la croissance (pt de %) |
|----------------------|---|---------------|--------------|-----------------|--------------|---------------|-------------|--|
|                      |   | S1 2019       | S1 2020      | S1 2019         | S1 2020      | en %          | En M€       |  |
| 1                    | Antinéoplasiques                          | 132,8         | 143,0        | 27 %            | 30 %         | 7,7 %         | 10,2        | ↗ 2,09                                 |
| 2                    | Immunosuppresseurs                        | 73,9          | 72,6         | 15 %            | 15 %         | -1,8 %        | -1,3        | ↘ -0,27                                |
| 3                    | Antihémorragiques                         | 50,0          | 47,1         | 10 %            | 10 %         | -6,0 %        | -3,0        | ↘ -0,61                                |
| 4                    | Immunsérum et immunoglobulines            | 28,1          | 32,6         | 6 %             | 7 %          | 15,9 %        | 4,5         | ↗ 0,91                                 |
| 5                    | Méd. troubles musculo-squelettiques autre | 21,9          | 29,7         | 4 %             | 6 %          | 35,6 %        | 7,8         | ↗ 1,60                                 |
| 6                    | Méd. voies digestives / métabolisme autre | 22,8          | 20,2         | 5 %             | 4 %          | -11,4 %       | -2,6        | ↘ -0,53                                |
| 7                    | Antiviraux à usage systémique             | 36,3          | 18,6         | 7 %             | 4 %          | -48,6 %       | -17,6       | ↘ -3,61                                |
| 8                    | Substituts sang et solutions perfusion    | 15,0          | 16,2         | 3 %             | 3 %          | 7,7 %         | 1,2         | ↗ 0,24                                 |
| 9                    | Antimycosiques à usage systémique         | 9,3           | 9,0          | 2 %             | 2 %          | -4,1 %        | -0,4        | ↘ -0,08                                |
| 10                   | Antithrombotiques                         | 9,4           | 8,3          | 2 %             | 2 %          | -11,2 %       | -1,1        | ↘ -0,21                                |
| <b>TOTAL TOP 10</b>  |   | <b>399,7</b>  | <b>397,4</b> | <b>82 %</b>     | <b>83 %</b>  | <b>-0,6 %</b> | <b>-2,4</b> | <b>↘ -0,48</b>                         |
| <b>TOTAL GÉNÉRAL</b> |   | <b>488,8</b>  | <b>481,5</b> | <b>100 %</b>    | <b>100 %</b> | <b>-1,5 %</b> | <b>-7,3</b> | <b>↘ -1,50</b>                         |

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

À noter, la poursuite de la progression des médicaments des troubles musculo-squelettiques portée essentiellement par deux traitements indiqués dans l'amyotrophie spinale: le nusinersen (Spinraza®), inscrit sur la liste en sus depuis avril 2019, mais surtout par le médicament de thérapie génique Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec), disposant d'une ATU de cohorte. Avec 11,7 M€ de dépenses, ce dernier figure en tête des **10 plus gros contributeurs à la croissance du S1 2020** (tableau 2). Les autres

spécialités de ce palmarès appartiennent aux principales classes ATC2 retrouvées dans le top des dépenses et analysées précédemment. Les antinéoplasiques sont majoritairement représentés avec cinq médicaments (Yescarta®, Yervoy®, Opdivo®, Keytruda® et Darzalex®). Ils sont suivis par l'antihémorragique Hemlibra®, l'immunosuppresseur Ocrevus®, et un médicament indiqué dans l'amylose à transthyrétine (TTR), le Vyndaqel® qui fait son entrée dans le top 10.

## B. Focus sur les principaux médicaments suivis pendant l'épidémie COVID-19

Pendant la crise sanitaire, un état des lieux de médicaments utilisés en anesthésie et en réanimation en tension d'approvisionnement a été réalisé quotidiennement. Parmi les indicateurs suivis, étaient effectués notamment:

- des graphiques présentant les livraisons journalières du service approvisionnement et distribution (SAD) de l'AGEPS vers l'ensemble des PUI de l'AP-HP à partir des quantités présentées en dose totale contenues dans chaque présentation de médicament;
- le calcul des moyennes glissantes à 7 jours sur les sommes de livraison.

Un bilan des médicaments les plus consommés par rapport à une utilisation en dehors de la pandémie a été réalisé (tableau 3).

Tableau 2. Les 10 médicaments les plus contributeurs à la croissance de 2020

| Rang          | DCI                      | Spécialité | Montants (M€) |         | Parts de marché |         | Évolution |       | Contribution à la croissance (pt de %) |
|---------------|--------------------------|------------|---------------|---------|-----------------|---------|-----------|-------|--|
|               |                          |            | S1 2019       | S1 2020 | S1 2019         | S1 2020 | en %      | En M€ |  |
| 1             | Onasemnogene Abeparvovec | Zolgensma  | 2,0           | 11,7    | 0 %             | 2 %     | 488,6 %   | 9,7   | ↗ 1,98                                 |
| 2             | Axicabtagene ciloleucel  | Yescarta   | 2,1           | 10,7    | 0 %             | 2 %     | 398,4 %   | 8,5   | ↗ 1,74                                 |
| 3             | Emicizumab               | Hemlibra   | 5,2           | 9,2     | 1 %             | 2 %     | 75,5 %    | 4,0   | ↗ 0,81                                 |
| 4             | Ocrelizumab              | Ocrevus    | 1,4           | 4,7     | 0 %             | 1 %     | 245,3     | 3,3   | ↗ 0,68                                 |
| 5             | Tafamidis                | Vyndaqel   | 0,1           | 3,0     | 0 %             | 1 %     | 5 825,2 % | 3,0   | ↗ 0,61                                 |
| 6             | Ipimimumab               | Yervoy     | 0,7           | 3,5     | 0 %             | 1 %     | 381,1 %   | 2,8   | ↗ 0,58                                 |
| 7             | Immunoglobuline humaine  | Privigen   | 13,5          | 16,1    | 3 %             | 3 %     | 18,9 %    | 2,6   | ↗ 0,52                                 |
| 8             | Nivolumab                | Opdivo     | 11,3          | 13,8    | 2 %             | 3 %     | 21,5 %    | 2,4   | ↗ 0,50                                 |
| 9             | Pembrolizumab            | Keytruda   | 14,9          | 17,2    | 3 %             | 4 %     | 15,0 %    | 2,2   | ↗ 0,46                                 |
| 10            | Daratumumab              | Darzalex   | 16,6          | 18,7    | 3 %             | 4 %     | 12,3 %    | 2,1   | ↗ 0,42                                 |
| TOTAL TOP 10  |                          |            | 67,9          | 108,5   | 14 %            | 23 %    | 59,8 %    | 40,6  | ↗ 8,30                                 |
| TOTAL GÉNÉRAL |                          |            | 488,8         | 481,5   | 100 %           | 100 %   | -1,5 %    | -7,3  | ↘ -1,50                                |

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

Tableau 3. Top 10 des classes ATC5 avec le plus fort facteur de multiplication de leur consommation au S1 2020

| Rang   | Libellé ATC 5              | Moyenne des consommations des hôpitaux en janvier et février (UCD) | Consommation en mars (UCD) | Consommation en avril (UCD) | Facteur de multiplication de la consommation en mars | Facteur de multiplication de la consommation en avril |
|--|----------------------------|--|----------------------------|-----------------------------|--|---|
| TOP 10 DES FACTEURS DE MULTIPLICATION EN MARS  |                            | 15 388   | 166 671                    | 63 859                      | 9  | 4   |
| 1  | Lopinavir + Ritonavir      | 1335   | 32 522                     | 7 310                       | 24   | 5   |
| 2  | Hydroxychloroquine         | 5 385  | 70 500                     | 24 150                      | 13   | 4   |
| 3  | Cisatracurium              | 632  | 5 335                      | 3 360                       | 8  | 5   |
| 4  | Azithromycine              | 3 419  | 28 069                     | 11 141                      | 8  | 3   |
| 5  | Protoxyde d'azote          | 323  | 2 526                      | 3 752                       | 8  | 12  |
| 6  | Scopolamine en association | 1 685  | 11 630                     | 4 990                       | 7  | 3   |
| 7  | Prasugrel                  | 180  | 1 170                      | 0                           | 7  | 0   |
| 8  | Chloroquine                | 606  | 3 901                      | 200                         | 6  | 0   |
| 9  | Fentanyl (anesth.)         | 1 440  | 8 870                      | 7 360                       | 6  | 5   |
| 10   | Almitrine                  | 384  | 2 148                      | 1 596                       | 6  | 4   |
| TOP 10 DES FACTEURS DE MULTIPLICATION EN AVRIL |                            | 188 339  | 774 610                    | 1 348 603                   | 7  | 7   |
| 1  | Protoxyde d'azote          | 323  | 2 526                      | 3 752                       | 8  | 12  |
| 2  | Atracurium                 | 41 348   | 206 550                    | 378 010                     | 5  | 9   |
| 3  | Midazolam                  | 27 658   | 103 258                    | 211 542                     | 4  | 8   |
| 4  | Oxygène                    | 97 934   | 374 269                    | 644 094                     | 4  | 7   |
| 5  | Lopinavir + Ritonavir      | 1 335  | 32 522                     | 7 310                       | 24   | 5   |
| 6  | Clonidine (cardio)         | 6 210  | 12 890                     | 33 090                      | 2  | 5   |
| 7  | Cisatracurium              | 632  | 5 335                      | 3 360                       | 8  | 5   |
| 8  | Rocuronium bromure         | 8 935  | 18 640                     | 47 010                      | 2  | 5   |
| 9  | Dexmedétomidine            | 2525   | 9 750                      | 13 075                      | 4  | 5   |
| 10   | Fentanyl (anesth.)         | 1 440  | 8 870                      | 7 360                       | 6  | 5   |

## Le Bulletin de la Comedims



© AP-HP 2021

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

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

**Comité de rédaction:** Renaud Cateland (Directeur de l'AGEPS), Anne-Laure Cordonnier [ALC], Isabelle Fusier [IF], Philippe Mougenot [PhM], Olivier Parent de Curzon [OPC], Riana Rasamison [RR], Virginie Siorat [VS].

**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