Juin 2015 / N°32

Le Bulletin de la Comedims

Le journal de la commission du médicament, des dispositifs médicaux

P. 2 - COMEDIMS
> 1er janvier 2015 : Prescrire en DCI… mais comment ?
> Au revoir et merci

P. 3/4 - COMED
> Bon usage des antithrombotiques
> « Bienvenue aux nouveaux internes » nouvelle version 2015
> Nouveaux avis COMED

P. 5/7 - COMAI
> Amoxicilline/acide clavulanique un jour donné à l'AP-HP
> Nouveaux Traitements Hépatite C

P. 6/7 - COMAI / CODIMS
> « Bon usage des DM de perfusion »
> Nouveaux avis COMAI
> Nouveaux avis CODIMS

P. 8 - INFOS ÉCONOMIQUES
> Antibiotiques à l'AP-HP

Consommations en antibiotiques en 2014 : une amélioration à amplifier

Édito

Professeur Daniel VITTECOQ
Président de la COMAI AP-HP

Pour la première fois depuis une dizaine d'années, la consommation antibiotique baisse dans notre institution à la lecture de la consommation des 6 premiers mois 2014. Avant de crier victoire, il est important de conforter cette consommation sur l'année pleine. Néanmoins, le détail des consommations montre des éléments qui vont dans un sens positif et qui ne sont certainement pas liés au hasard.
Au global, la consommation a baissé de 3 % en DDJ (doses définie journalière)/1000 journées d'hospitalisation (JH). Cette baisse de consommation est réelle et contraste avec l'activité (nombre de JH) qui a augmenté de 1 %.

Si on compare le premier semestre de 2014 à celui de 2013, on constate une baisse de la consommation de l'amoxicilline acide clavulanique de 10% (nous avions ciblé la consommation de cet antibiotique pour l'enquête un jour donné menée par l'AGEPS), de l'amoxicilline seule de 5%, mais aussi de la ceftriaxone de 6%. Les messages ont été largement diffusés sur le fait que la ceftriaxone devait, chaque fois que faire se peut, être remplacé par le cefotaxime en raison d'un moindre impact sur le microbiote intestinal. De fait, le cefotaxime a augmenté mais dans une moindre proportion.

Tous ces éléments plaident pour nous convaincre que la dérive de prescription antibiotique n'est pas une fatalité. L'enquête un jour donné sur le bon usage de l'amoxicilline acide clavulanique montre que son usage est considéré pertinent par les référents antibiotiques dans 73% des cas ce qui n'est pas si mal, mais que la durée moyenne de prescription est trop longue. Elle est de 11 jours (médiane 8 jours). Elle révèle que plus le traitement était long, plus le référent avait jugé l'indication non pertinente. Elle montre par ailleurs que les seniors ont un rôle à jouer sur le contrôle de la durée du traitement, le traitement étant plus court dès lors qu'un senior est tracé dans la prescription (p=0.01). Les recommandations nationales imposent que nos dossiers médicaux mentionnent l'indication du traitement, la réévaluation de la pertinence de l'indication aux 2e et 7e jours. J'ajouterai un paramètre pour notre institution : **pas de traitement antibiotique à l'APHP au-delà de 7 jours sans l'aval d'un senior.**

Après ce message positif, que nous reste-t-il à faire : beaucoup… Pour mieux traiter, mais aussi pour prévenir les EBLSE qui gagnent chaque année du terrain. Ces EBLSE expliquent certainement à elles seules l'augmentation de la consommation de penems de 9,8 %. Assurons-nous partout du bon usage de cette famille comme le demande le plan national.

Diminuons notre consommation de C3G qui favorise leur dissémination. Si la consommation de ceftriaxone a baissé, la consommation globale de C3G a augmenté de 6%. Des recommandations sur leur bon usage doivent être formulées par les COMAI locales qui doivent viser tant leurs indications que la durée. Il ne suffit pas de faire des recommandations car il nous faut aussi mener des enquêtes sur le respect de ces recommandations. Notre consommation de métronidazole a augmenté de 4 %. Comment expliquer que cet antibiotique soit le 5e en termes de volume de prescription à l'APHP ? Comment expliquer par ailleurs que la vancomycine soit encore à la 10e place et qu'elle ait augmenté de 3 % alors que notre institution peut s'enorgueillir de voir le staphylocoque MetiR presque disparaître de nos écrans radars de la surveillance microbiologique… ? Continuons le combat contre le mésusage. Nous allons rediffuser les recommandations de la COMAI centrale sur le bon usage des glycopeptides et nous ferons une enquête avant l'été sur le respect de ce bon usage.

Enfin, si la tendance est à une baisse de la consommation au niveau de l'institution, certains sites restent de trop gros consommateurs et même ont augmenté la consommation de certaines familles d'antibiotique. Les plus gros consommateurs doivent poursuivre leurs efforts.

Le président de la COMAI et référent antibiotique de la CME remercie particulièrement les services de l'AGEPS et les référents antibiotiques de l'APHP pour leur implication dans l'enquête que nous avons menée. Concernant les référents, nous avons besoin d'eux et nous devons nous pencher sur les modalités de leur travail sur chacun des sites afin de consolider et d'étendre leur action comme le demande le plan national.

Professeur Daniel VITTECOQ
Président COMAI AP-HP

AGEPS
AGENCE GÉNÉRALE DES ÉQUIPEMENTS ET PRODUITS DE SANTÉ

> Pour toute information exhaustive sur l'un ou l'autre sujet traité par la Comedims nous vous rappelons l'existence de son site internet : www.comedims.aphp.fr

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

[1] Décret n°2014-1359 du 14 novembre 2014. [2] Source : Baromètre de la prescription en DCI, Mutualité Française. [3] Référentiel de certification par essai de type des logiciels hospitaliers d'aide à la prescription, HAS, Juin 2012. [4] « Orbis : vers un livret thérapeutique unique AP-HP », Bulletin de la COMEDIMS n°31, 12/2014.

Au revoir et merci pour ces 5 ans de COMEDIMS

C'est le dernier bulletin que j'aurais le privilège de coordonner comme rédacteur en chef et le dernier mois où je serai en soutien comme membre du secrétariat scientifique de la COMEDIMS et de ses commissions et comités spécialisés. Depuis mon arrivée comme chef du service Evaluations Pharmaceutiques et Bon Usage et du pôle Pharmacie Hospitalière - Hôpitaux de Paris en septembre 2010, les très bons souvenirs alternent avec des moments plus tendus mais très solidaires.

Pour les premiers, comment ne pas citer avec la bienveillante confiance de la CME et du président de la COMEDIMS, la mise en place des nouvelles compositions et plans d'action, la structuration des analyses des évolutions de médicaments et dispositifs médicaux par mon service, la mise en place de la gestion de la confidentialité et des conflits d'intérêt des experts, la gestion électronique sécurisée de dossiers scientifiques et médicoéconomiques et des supports d'information, les débuts d'une organisation plus transversale du Bon Usage en lien direct avec les acteurs de terrain comme le montre l'enquête exemplaire sur celui de l'amoxicilline -acide clavulanique, l'antibiotique le plus prescrit à l'APHP.

Pour les seconds, des moments stratégiques ont été partagés sur l'impact des biosimilaires rentrant dans les marchés AGEPS, la cogestion du phénomène industriel des pénuries de médicaments, la vigilance sur la sécurité de certains Dispositifs Implantables, la prescription en DCI, la veille prospectrice sur l'innovation et la déclinaison opérationnelle à mettre en place pour un juste accès au traitement via des RCP, registres ou guichet d'accès. Pour finir cet au revoir, des remerciements chaleureux à tous les experts et membres de la COMEDIMS et de mon service, qui permettent la réussite collective actuelle, et une mention particulière au projet de livret Thérapeutique Médicament partagé APHP, qui a pu voir le jour jusqu'à la prescription en DCI, comme le montre un des articles de ce bulletin mais dont la consolidation reste un enjeu à supporter fin 2015.

Martine SINEGRE, Chef du Service Evaluations Pharmaceutiques et Bon Usage - Chef du Pôle Pharmacie Hospitalière - Hôpitaux de Paris

Au revoir et merci Martine au nom de tous les membres de la COMEDIMS et de ses comités.

Nous avons su apprécier ton soutien sans faille à la réalisation des missions qui nous sont assignées, anciennes comme nouvelles. Ton aide pour solutionner des problématiques parfois contradictoires, entre l'accès à l'innovation thérapeutique pour les patients et le respect des contraintes réglementaires et financières pour l'APHP, nous aura été plus qu'utile ! Nous ne l'oublierons pas et continuerons sur notre lancée.

Philippe Lechat, Président de la COMEDIMS APHP.

1er janvier 2015 : Prescrire en DCI… mais comment ?

En théorie…

Le décret d'application de la loi du 29 décembre 2011 (relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé) a fixé au **1er janvier 2015** *« l'entrée en vigueur de l'obligation, lors de toute prescription d'une spécialité pharmaceutique, de mentionner ses principes actifs désignés par leur* ***dénomination commune internationale (DCI)*** *recommandée par l'Organisation mondiale de la santé ou, à défaut, leur dénomination dans la pharmacopée ».* [1]

…mais en pratique ?

Si les bénéfices de l'utilisation de ce **langage commun** ne sont plus à démontrer, la mise en œuvre pratique est plus difficile à concevoir, d'autant que la prescription en DCI reste actuellement minoritaire en France (de l'ordre de 15% en 2014). [2] Aussi, pour accompagner ce changement, ce même décret prévoit la **certification des Logiciels d'Aide à la Prescription (LAP).** Ils devront désormais répondre aux référentiels établis par la Haute Autorité de Santé (HAS), l'un des principaux critères étant de permettre de *« prescrire directement en DCI »*. [3] Toutefois, si ce premier pas des autorités est essentiel dans le cadre de l'application règlementaire de la prescription en DCI, il ne permet pas, à lui seul, une mise en pratique optimale : **l'impact sur les autres étapes** du circuit du médicament (commandes, dispensation, administration, ordonnance de sortie) doit être considéré, et les exceptions à la prescription en DCI doivent pouvoir être gérées sans difficultés.

Etat des lieux à l'AP-HP

En attendant l'arrivée du module Orbis-médicament pour les hôpitaux qui en seront équipés ainsi que les futures versions certifiées par l'HAS des autres LAP, il convient pour l'ensemble des hôpitaux de l'AP-HP d'adapter les modalités de fonctionnement des logiciels d'aide à la prescription actuellement en service pour permettre l'affichage de la DCI dans les prescriptions informatisées. Ceci doit s'appliquer aux prescriptions hospitalières comme aux ordonnances de sortie. Cependant, après analyse de la situation avec les équipes du CCS-Patient, pour la plupart des versions en cours des LAP utilisés à l'AP-HP, il n'existe malheureusement pas de solution technique qui permette une modification automatique de l'ensemble des affichages de prescriptions. Dans ces situations, cette modification du formatage de l'affichage de la prescription doit donc s'effectuer médicament par médicament pour chaque site hospitalier. Ce sont les pharmacies à usage intérieur (PUI), en charge de la mise à jour permanente du livret des médicaments de chaque site hospitalier, qui devraient effectuer progressivement cette actualisation. Ceci n'est pas sans poser problème compte tenu de la charge considérable de travail que cela représente. Pour les prescriptions non informatisées, les médecins devraient mentionner la DCI au sein de chaque prescription, en sachant la difficulté d'une telle rédaction sans l'aide des outils informatiques. D'où l'impérieuse nécessité de l'extension de l'informatisation de toutes les prescriptions. L'adoption d'un livret de médicaments commun à tous les sites hospitaliers qui seront équipés de l'application ORBIS-médicaments est à l'évidence la solution qui permettra une gestion unique et centralisée de la mise à jour du livret des médicaments par l'AGEPS et la COMEDIMS AP-HP et évitera à chaque PUI de chaque site équipé d'Orbis-médicament de le faire !

Livret thérapeutique AP-HP et Orbis

Comme évoqué dans le dernier bulletin [4], le groupe de travail ORBIS-COMEDIMS a, dès décembre 2013, pris le parti de travailler sur une nomenclature consensuelle, en orientant ses réflexions notamment sur les risques d'erreurs liés à l'utilisation de la DCI pour identifier le médicament, et plus globalement sur la iatrogénie liée à l'informatisation.

Les principales lignes directrices concernant la structure et les règles d'écriture du libellé du médicament sont illustrées au travers de ces quelques exemples (figures 1, 2, 3, 4, 5 et 6).

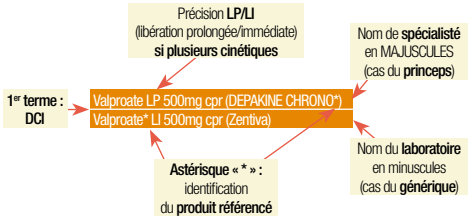


Fig. 1 : cas général - exemple de médicaments administrés par voie orale

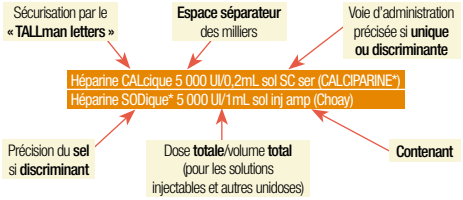


Fig. 2 : cas général - exemple médicaments administrés par voie parentérale

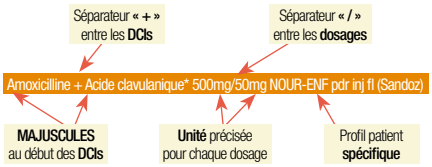


Fig.3 : cas général - exemple d'association de deux substances actives

Cas général

La Dénomination Commune Internationale (DCI) doit être le **premier terme du libellé du médicament.** Son nom commercial ou le nom du laboratoire génériqueur/fabriquant figurent en fin de libellé.

Exceptions

Pour certains médicaments, cette structure n'est pas recommandée ou adaptée : l'ordre est alors inversé et c'est la **spécialité** qui en est le point d'entrée :

- ceux pour lesquels l'AMM déconseille la substitution d'une spécialité par une autre en raison d'une **marge thérapeutique étroite** et ceux pour lesquels le **risque de confusion** est trop important ;

  AMBISOME* 50mg/15mL pdr pr perf fl (=Amphotéricine B liposomale)
  FUNGIZONE* 50mg pdr pr perf fl (=Amphotéricine B)

  Fig. 4 : exception - exemple de médicaments à risque de confusion.

- les associations contenant trois (ou plus) substances actives (si possible, les DCIs sont mentionnées en fin de terme, dans l'ordre des dosages) ;

  RIFATER* 300mg/50mg/120mg cpr (=Pyrazinamide+Isoniazide+Rifampicine)

  Fig. 5 : exception - exemple d'association de trois substances actives.

- les médicaments pour lesquels l'identification par la DCI n'est pas jugée pertinente.

  EDUCTYL* AD suppo

  Fig. 6 : exception - exemple de médicament difficilement formulable en DCI.

Le livret thérapeutique AP-HP dans Orbis est construit selon ces recommandations. Elles ont été travaillées en tenant compte des fonctionnalités et des contraintes liées au logiciel lui-même. La synthèse complète de ce travail est mise à disposition sur le site de la COMEDIMS et peut servir de support pour la mise à jour des livrets thérapeutiques des sites qui le souhaiteraient.

Professeur Philippe LECHAT Président de la COMEDIMS AP-HP
Céline MAGNEUX Livret Thérapeutique Médicaments AP-HP - Service EPBU/AGEPS

RECOMMANDATIONS

Bon usage des antithrombotiques Mise en ligne sur le site de la COMEDIMS

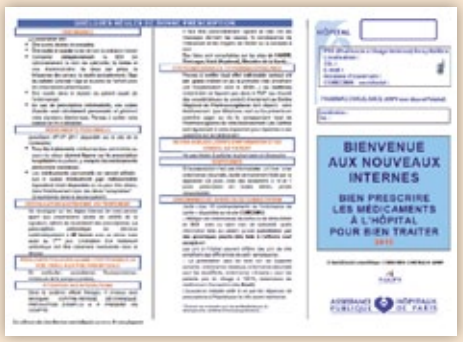
Des nouvelles recommandations sur le bon usage des antithrombotiques sont disponibles. Ces recommandations ont été conçues à l'initiative du groupe « Thrombose » du groupe Hospitalier Cochin - Hôtel Dieu - Broca et de la COMEDIMS de l'AP-HP pour contribuer au bon usage des antithrombotiques par les internes et les praticiens de l'AP-HP.

Elles ont été rédigées par des médecins spécialistes du domaine, et ont été validées par la COMEDIMS de l'AP-HP.

[FB] [IF]

LIVRET ACCUEIL COMEDIMS AP-HP

« Bienvenue aux nouveaux internes » nouvelle version 2015



La nouvelle version 2015 du Livret d'accueil destiné aux nouveaux internes arrivant à l'hôpital est disponible.

Cette plaquette d'information intitulée **« BIENVENUE AUX NOUVEAUX INTERNES. BIEN PRESCRIRE LES MÉDICAMENTS À L'HÔPITAL POUR BIEN TRAITER »** est destinée à être diffusée auprès de tous les internes de l'AP-HP à chaque début de semestre. Ce document, pliable en 3 pour être facilement mis dans la poche est personnalisable en fonction de l'établissement concerné.

La COMEDIMS APHP vous propose ce document visualisé ci-après disponible sur le site intranet de l'AGEPS et qui a également été l'objet d'une diffusion électronique au sein de l'APHP.

Nouveaux avis Comed

BUREAUX DE LA COMEDIMS DU 02/10/2014, DU 18/12/2014. COMED DU 18/11/2014.

AVIS FAVORABLES

Artiss® (concentré de solution protéinée et aprotinine + solution de thrombine et de chlorure de calcium / Baxter), solution pour colle en seringue préremplie bicompartimentée de 2 mL, 4 mL ou 10 mL, *pour adhérer/ coller des tissus sous-cutanés en chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes, adjuvant de l'hémostase sur les surfaces tissulaires SC :* intérêt pour les greffes de peau chez les brûlés, facilite les soins post-opératoires et réduction de la durée d'hospitalisation (bureau du 02/10/2014).

Atropine sulfate Aguettant® 0,5 mg / 5 mL (atropine / Aguettant), solution injectable en seringue plastique préremplie : adapté à la pédiatrie, prêt à l'emploi, prévention des erreurs médicamenteuses, évite la perte des seringues préparées non utilisées aux blocs, en complément du 1 mg / 5 mL. Recommandation d'éviter toute cohabitation de spécialités contenant la même quantité de principe actif avec des concentrations différentes d'atropine au sein d'un même service et réserve quant au risque important de confusion entre les présentations des seringues pré-remplies (ressemblance) (bureau du 18/12/2014).

Baritekal® 20 mg / mL, solution injectable (chlorhydrate de prilocaïne / Nordic Pharma) : *anesthésie intrathécale chez l'adulte avant intervention chirurgicale de courte durée :* réévaluation du produit après un recul d'utilisation de 2 ans (COMED du 18/11/2014).

Bromazépam Arrow® 1,5 mg (bromazépam / Arrow), comprimé : forme unitaire adaptée à l'hôpital. Maintien d'une spécialité à base de bromazépam 6 mg à l'AP-HP (mise en concurrence) (bureau du 02/10/2014).

Carmyne® 40 mg / 5 mL (indigotine carmin d'indigo / Serb), solution injectable, *détection peropératoire des complications urétérales de la chirurgie abdominopelvienne (usage diagnostique uniquement) :* intérêt pour la détection peropératoire des complications urétérales (bureau du 18/12/2014).

Dacarbazine Medac® 500 mg et 100 mg (dacarbazine / Medac), poudre pour solution injectable : gamme complète offrant la meilleure adéquation entre les dosages et les posologies usuelles : le dosage à 500 mg diminue le nombre de manipulations et le dosage à 100 mg permet d'ajuster les doses. Radiation de dacarbazine Lipomed® 200 mg lorsque les deux dosages de dacarbazine Medac seront admis à l'AP-HP : alternatives disponibles offrant une gamme de dosages répondant mieux aux posologies (bureau du 18/12/2014).

Fycompa® 2 mg, 4 mg et 6 mg (pérampanel / Eisai), comprimés, *en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez des patients épileptiques âgés de 12 ans et plus :* suite de traitement et intérêt dans la prise en charge des états de mal réfractaires (avis favorable du groupe *« Epilepsie »* de 2012). Avis défavorable à l'admission de Fycompa® 8 mg, 10 mg et 12 mg, comprimés, les dosages existants permettant de couvrir les besoins ponctuels dans le cadre des suites de traitement (bureau du 18/12/2014).

Fraxiparine® 2 850 UI (nadroparine calcique / Aspen Pharma), solution injectable en seringue préremplie de 0,3 mL : pour les patients de petit poids en insuffisance rénale modérée dans les traitements préventifs, rappel de l'absence de donnée clinique robuste chez l'insuffisant rénal quelle que soit l'HBPM (bureau du 18/12/2014).

Mabthera® 1 400 mg / 11,7 mL (rituximab / Roche), solution pour injection sous-cutanée : forme sous-cutanée, intérêt dans le traitement des lymphomes non-hodgkiniens notamment dans les traitements d'entretien. Maintien de Mabthera® 100 mg en IV pour les initiations et les autres indications, intérêt pour la 1ère administration et éventuellement pour toute la durée des traitements d'induction associant d'autres formes IV dans l'indication lymphome non-hodgkiniens et pour le traitement des autres indications réservées à l'IV (bureau du 18/12/2014).

Gélofusine® 4 % (gélatine / B. Braun), solution pour perfusion en poche de 500 mL : pour une utilisation spécifique en radiopharmacie (sédimentation des érythrocytes lors des radiomarquages des leucocytes), alternative à Plasmohes® 6 %, solution pour perfusion (arrêt de commercialisation) (bureau du 02/10/2014).

Herceptin® 600 mg / 5 mL (trastuzumab / Roche), solution injectable en flacon pour administration en SC : facilite l'organisation des soins en HDJ et besoins exprimés par les hôpitaux (bureau du 02/10/2014).

Opsumit® 10 mg (macitentan / Actelion), comprimé pelliculé, *traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle (CF) OMS II ou III, en monothérapie ou en association thérapeutique :* rétrocession du médicament et remplacement par un autre médicament chez un patient équilibré non recommandé (bureau du 18/12/2014).

Pheburane® 483mg / g, granulés (phénylbutyrate de sodium / Lucane Pharma), flacon de 174 g de granulés avec cuillère-mesure, *traitement adjuvant au long cours des désordres du cycle de l'urée :* rétrocession, besoins dans des populations restreintes en pédiatrie prises en charge dans des services spécialisés, avis favorable au maintien à l'AP-HP d'Ammonaps® 940 mg / g, granulés (administrable par sondes nasogatriques) et d'Ammonaps® 500 mg, comprimé (ajustement de posologie aux poids des patients, pas de problématique de goût et utilisable chez l'adolescent et l'adulte) (COMED du 18/11/2014).

Roactemra® 162 mg / 0,9 mL (tocilizumab / Roche), solution pour injection sous-cutanée : intérêt pour les suites de traitement en cas d'hospitalisation prolongée, non disponible au grossiste-répartiteur (bureau du 18/12/2014).

Solution d'oligoéléments enfants et nourrissons (Aguettant), solution injectable pour perfusion en flacon de 40 mL sans cobalt : en remplacement de la solution d'oligoéléments Enfants et Nourrissons en flacon de 40 mL avec cobalt (bureau du 02/10/2014).

Veletri® 0,5 mg et 1,5 mg (époprosténol, forme thermostable / Actélion), poudre et solvant pour solution, *hypertension artérielle pulmonaire :* amélioration de la qualité de vie des patients, moins de manipulation du système de perfusion. Maintien par ailleurs de la concurrence entre Flolan® et ses génériques et réévaluation des consommations à 1 an (bureau du 18/12/2014).

Ventilastin® Novolizer® 100 µg / dose (salbutamol / Meda Pharma), poudre pour inhalation en flacon de 200 doses. Intérêt de de la forme sans gaz propulseur permettant de s'affranchir des problèmes de coordination main-poumons et du recours à une

Nouveaux avis Comed

chambre d'inhalation d'où une utilisation plus pratique notamment chez les enfants et adultes ayant une mauvaise coordination main-poumons (bureau du 02/10/2014).

Xofigo® 1 000 kBq / mL (dichlorure de radium / Bayer), solution injectable, *traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues :* en cas de non inscription de Xofigo® sur la liste hors GHS, les conditions d'admission de Xofigo® seront réévaluées par le COMED afin de reconsidérer les bénéfices de ce traitement au regard des dépenses qu'il génère pour les hôpitaux (évaluation pharmaco-économique) (COMED du 18/11/2014).

SUITE D'ATU : AVIS FAVORABLES TEMPORAIRES POUR INITIATION ET SUITES DE TRAITEMENTS

Préambule : seules les indications remboursées, en rétrocession et en hospitalisation, pendant la période transitoire des suites ATU sont précisées. L'indication AMM peut donc être plus large que l'indication remboursée en suite ATU. Ces indications remboursées sont également renseignées dans le référentiel juste prescription AP-HP.

Créon® 5 000 UI (pancréatine / Abbott), granulés gastro-résistants : *traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine du nourrisson et de l'enfant, notamment en cours de mucoviscidose et ne pouvant pas avaler les gélules gastro-résistantes* (bureau du 02/10/2014).

Entyvio® 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (vedolizumab / Takeda), *traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha) ; traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF.* **En initiation, à réserver aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique au traitement ou en cas d'échec et/ou de contre-indications aux alternatives thérapeutiques** (bureau du 18/12/2014).

Imbruvica® 140 mg (ibrutinib / Janssen-Cilag), gélule, *traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire ; traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée.* **En initiation, à réserver aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique au traitement ou en cas d'échec et/ou de contre-indications aux alternatives thérapeutiques** (bureau du 18/12/2014).

Signifor® 20 mg, 40 mg, 60 mg (pasiréotide / Novartis), poudre et solvant pour suspension injectable, *traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par les autres analogues de la somatostatine.* **En initiation, à réserver aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique au traitement ou en cas d'échec et/ou de contre-indications aux alternatives thérapeutiques** (bureau du 18/12/2014).

MISES EN CONCURRENCE

Recivit® 67 µg, 133 µg, 267 µg, 400 µg, 533 µg et 800 µg (fentanyl / Grünenthal), comprimé sublingual. Mise en concurrence des spécialités sur la DCI fentanyl en forme comprimé sublingual avec un délai d'action ≤ à 10 minutes, à laquelle pourront participer Recivit® et Abstral®, comprimés sublinguaux, pour n'en retenir qu'une avec des critères d'identification à prendre en compte (bureau du 02/10/2014).

Inexium® 40 mg (ésoméprazole / Astra Zeneca), poudre pour solution injectable ou pour perfusion en flacon : maitien de la mise en concurrence des différents inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) administrés par voie intraveineuse commercialisés. L'extension d'indication en pédiatrie d'Inexium® 40 mg, poudre injectable n'est basée sur aucune étude clinique utilisant la voie IV. Le flaconnage d'Inexium® 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion en flacon, qui dispose d'une indication en pédiatrie, n'est pas adapté pour des posologies pédiatriques et entraîne des reliquats. Toutefois, le bureau propose que les indications en pédiatrie soient mieux valorisées en termes de critères de pondération pour l'appel d'offres IPP injectables (bureau du 02/10/2014).

AVIS DÉFAVORABLES AVEC INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Lamaline® 300 mg / 10 mg / 30 mg (paracétamol / opium / caféine / Abbvie), gélule. Inscription temporaire sur la liste du grossiste-répartiteur dans l'attente de la commercialisation effective des gélules de Lamaline® sans caféine afin d'assurer la poursuite des traitements (bureau du 02/10/2014).

Optidril® 30 µg / 150 µg (éthinyloestradiol / lévonorgestrel / Majorelle), comprimé pelliculé, contraceptif de 2ème génération conforme aux recommandations de la HAS, contraception en continu limitant le risque d'oubli (bureau du 02/10/2014).

Primalan® flacon de 60 mL et 125 mL (méquitazine / Pierre Fabre), sirop : en remplacement de la Polaramine® (maléate de dexchlorphéniramine), sirop qui n'est plus commercialisé, absence d'alternative chez les enfants < 1 an et de poids < 5 kg (bureau du 02/10/2014).

Sedorrhoïde crise hémorroïdaire® (benzocaïne / esculoside / dodéclonium / enoxolone / Coopération pharmaceutique française), suppositoire : mise à disposition pour les patients des prisons, contient un anesthésique local et un antiinflammatoire, en remplacement de Cirkan prenacinolone®, suppositoire (arrêt de commercialisation) (bureau du 02/10/2014).

Tecfidera®, 120 et 240 mg (diméthylfumarate / Biogen), gélule gastro-résistante, *traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente :* intérêt pour les suites de traitements notamment dans les structures SSR et SLD, faibles consommations prévisionnelles (COMED du 18/11/2014).

Aubagio® 14 mg (tériflunomide / Genzyme), comprimé pelliculé, *traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente :* intérêt pour les suites de traitements notamment dans les structures SSR et SLD, faible consommation prévisionnelle (bureau du 18/12/2014).

AVIS DÉFAVORABLES SANS INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-REPARTITEUR

Esbriet® 267 mg (pirfénidone / Roche), gélule, *fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) légère à modérée chez l'adulte :* non disponible au grossiste-répartiteur, formes légères à modérées de fibrose pulmonaire traitées en ville, non urgent, conditionnement inadapté à l'hôpital, consommation exceptionnelle (bureau du 18/12/2014).

Cleviprex® 25 mg / 50 mL (clévidipine / The Medicine Company), émulsion injectable, flacon de 50 mL : *réduction rapide de la pression artérielle dans un contexte péri-opératoire :* arguments des experts et études cliniques peu probants, ASMR V et coût élevé (COMED du 18/11/2014).

Giotrif® 20, 30, 40 et 50 mg (afatinib / Boehringer Ingelheim), comprimé pelliculé, *en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR :* traitement concernant une minorité de patients, attente des résultats des études cliniques en cours versus les autres inhibiteurs de la tyrosine kinase et possibilité pour le patient de disposer de ce traitement en ville (COMED du 18/11/2014).

Stivarga® 40 mg, (régorafénib / Bayer), comprimé pelliculé, *cancer colorectal métastatique (CCRm) qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles,* extension AMM en cours dans *les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non resécables ou métastatiques chez les patients inéligibles ou ayant progressé sous traitement par imatinib ou sunitinib :* conditionnement inadapté et produit disponible en ville (COMED du 18/11/2014).

RADIATIONS

Dopamine Aguettant® et Dopamine Renaudin® 50 mg / 5 mL (dopamine / Aguettant), solution injectable, *syndromes de bas débit (bas débit après chirurgie cardiaque, états de choc d'origine toxi-infectieuse après remplissage vasculaire et après vérification de la fonction myocardique, chutes tensionnelles importantes après anesthésie péridurale et rachianesthésie) :* arrêt de commercialisation. Rappel de la nécessité de changer les protocoles, et de former les équipes qui utilisaient ces dosages (bureau du 18/12/2014).

Piportil® 10 mg (pipotiazine / Baxter), comprimé, **Piportil® 4 %** (pipotiazine / Baxter), solution buvable, **Piportil® L4 25 mg / mL et 100 mg / 4 mL** (pipotiazine / Baxter), solution injectable : arrêt de commercialisation (bureau du 02/10/2014).

Fragmine® 7 500 UI / 0,3 mL, 10 000 UI / 0,4 mL, 12 500 UI / 0,5 mL, 15 000 UI / 0,6 mL, 18 000 UI / 0,72 mL (daltéparine / Pfizer), solution injectable : faible consommation, alternative disponible (extension d'indications en cancérologie d'Innohep® 10 000 UI, 14 000 UI, 18 000 UI, solution injectable, posologie plus simple par rapport à Fragmine®, Innohep® préféré à Lovenox® dans les embolies pulmonaires peu graves) (bureau du 18/12/2014).

Mantadix® 100 mg (chlorhydrate d'amantadine / BMS), capsule : risque de rupture d'approvisionnement suivi d'un arrêt de commercialisation, SMR insuffisant ou faible en fonction des indications, existences d'alternatives thérapeutiques à l'AP-HP dans les deux indications (bureau du 02/10/2014).

Polaramine® 0,01% (maléate de dexchlorphéniramine / MSD), sirop : arrêt de commercialisation (bureau du 02/10/2014).

[FB], [IF]

ENQUÊTE

Amoxicilline/acide clavulanique un jour donné à l'AP-HP

Cette enquête sur le bon usage de l'amoxicilline/acide clavulanique a permis d'analyser la prescription de l'amoxicilline-acide clavulanique à travers trois critères : tenue du dossier médical, pertinence des indications et durée de traitement. Le principe était celui d'une enquête un jour donné menée par les référents antibiotiques.

L'enquête a recensé 387 prescriptions dans 32 établissements. Un facteur de risque d'immunodépression était noté chez 30 % des patients. Les prescriptions étaient informatisées dans 79 % des cas. Le dossier mentionnait l'indication dans 73 % des cas et la réévaluation à 48/72heures dans 54 % des cas. L'indication du traitement était majoritairement pour des infections pulmonaires. Elle a été jugée pertinente chez 75 % des patients. Chez l'adulte, la durée moyenne de traitement était de 11,1 jours et la médiane était de 8 jours. Le maximum de non pertinence de l'indication et/ou de la posologie était noté chez les patients ayant des bithérapies et/ou des traitements de plus de 2 semaines. La prescription dont la traçabilité mentionnait qu'elle émanait d'un senior était de durée plus courte (p=0,0163).

En conclusion, la tenue du dossier médical doit être améliorée. Un meilleur contrôle de la durée des prescriptions en renforçant le rôle des seniors dans le suivi des prescriptions devrait permettre de diminuer la consommation de cet antibiotique. Le bon niveau d'informatisation des prescriptions à l'AP-HP devrait permettre, en renforçant la connexion entre pharmaciens et référents antibiotiques, de mieux surveiller les prescriptions les plus à risque, à savoir celles dépassant 7 jours et celles associant plusieurs antibiotiques.

Pour en savoir plus, consulter l'annexe 2 du compte rendu de la COMAI du 15 octobre 2014 sur le site de la COMEDIMS.

[IF]

Nouveaux Traitements Hépatite C et centres de référence : point d'information

Les nouveaux traitements oraux de l'hépatite C (AAD, antiviraux à action directe) représentent un progrès thérapeutique majeur par la perspective de guérison en quelques semaines et de tolérance qu'ils amènent par rapport aux traitements antérieurs anciens ou récents auxquels ils se substituent au moins pour les stades de cirrhose définis par leur AMM actuelle. Mais le coût de ces traitements en circuit hospitalier strict depuis les premières ATU de 2014, est tel qu'il a amené un dispositif spécifique de prise en charge en France. L'APHP en concentrant les 7 centres de références de l'Ile de France (IDF), a fait établir par le pôle Pharmacie Hospitalière -AGEPS un observatoire de consommations et des stocks pour en organiser le Bon Usage et l'accès aux traitements des cohortes des patients de la région. Ces médicaments via les essais cliniques 2015 en cours et les données disponibles de la cohorte HEPATHER piloté par l'équipe de Cochin permettent d'espérer la guérison virologique de 90 % des malades tous génotypes confondus et la prévention efficace pour certaines populations ciblées. Les laboratoires se livrent une bataille concurrentielle pour remporter les parts de marché au fur à mesure de la mise à disposition de leurs nouveaux AAD qui sont le siméprévir (Olysio®) ; le daclatasvir (Daklinza®); le sofosbuvir (Sovaldi®) ; l'association sofosbuvir et lédipasvir (Harvoni®) ; l'association ombitasvir, paritépravir et ritonavir (Viekirax®) et le dasabuvir (Exviera®).

Le coût actuel en France très élevé de ces nouveaux traitements (300 M€ pour l'AP-HP / IDF pour environ 6 mois en 2014) a amené les pouvoirs publics à limiter leurs remboursements par l'Assurance maladie en encadrant leurs prescriptions et en réservant pour l'instant aux patients présentant un stade de fibrose hépatique avancé et/ou en attente de transplantation.

Les initiations des traitements sont subordonnées à la tenue, dans les **centres de référence hépatites C,** d'une **réunion de concertation pluridisciplinaire** (RCP).
Les 7 centres de référence de prise en charge de l'hépatite C en Ile de France sont à l'AP-HP : Beaujon, Cochin, Henri Mondor, Jean Verdier, Paul Brousse, Pitié-Salpêtrière et Saint Antoine. La mission de ces centres est de donner leur accord sur les initiations de traitements des patients traités dans la région. Ceci concerne les patients des autres hôpitaux de l'AP-HP mais aussi des centres hospitaliers hors AP-HP ou encore de cliniques privées d'Ile de France. Suite à une saisine des directions financière et médicale de l'APHP, **la COMEDIMS avec les centres de référence a proposé un dispositif qui autorise la tenue de Réunion Concertation Pluridisciplinaire (RCP) dans les services de spécialités d'hôpitaux de l'AP-HP non centre de référence ayant des patients porteurs d'hépatite C coinfestés ou non.** Mais la validation finale est effectuée par un des 7 centres de référence et la tenue de la RCP doit au moins avoir une représentation de trois disciplines parmi : hépatologie, infectiologie, médecine interne, virologie, pharmacie.

La fiche RCP standardisée AP-HP adaptée à ce dispositif, a été rédigée et est disponible sur le site de la COMEDIMS : intranet-ageps.aphp.fr.
Le recto contient les données cliniques du patient et le verso contient le justificatif de RCP validé par un centre de référence Hépatite C. Le verso sert de justificatif de tenue de RCP permettant la rétrocession du traitement dans une PUI tout en respectant la confidentialité des données cliniques des patients.

Selon les informations fournies le pôle de référence peut :

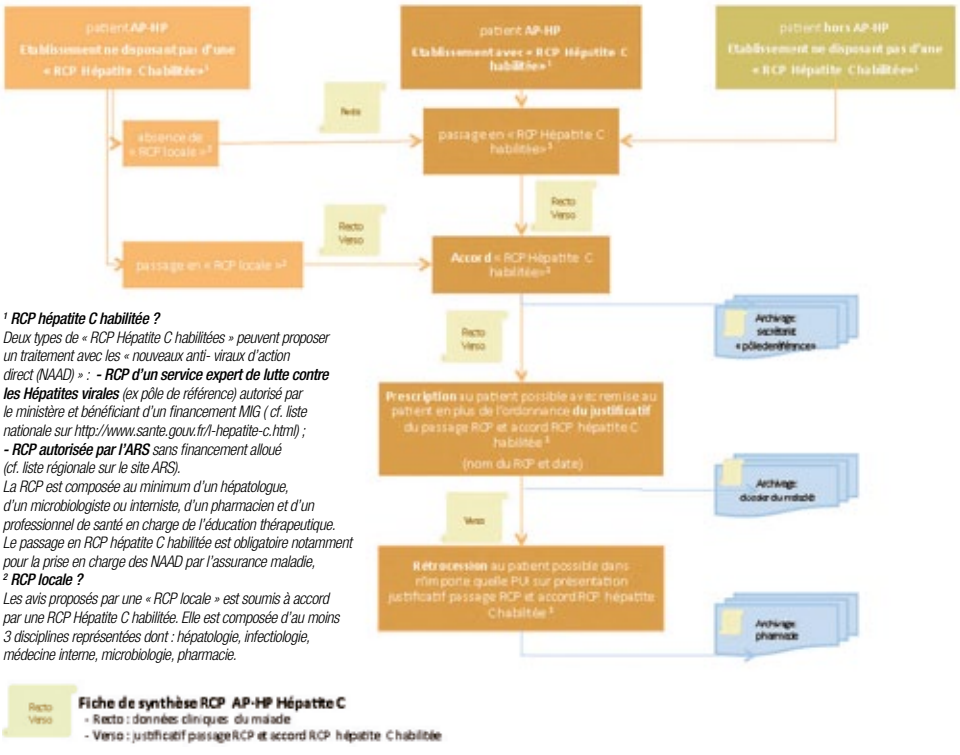
- refuser de valider la proposition de traitement et argumente son refus auprès du demandeur ;
- donner son accord et en retour transmet la fiche RCP complétée et tamponnée au demandeur.

En cas d'accord, la prescription est alors autorisée pour le prescripteur prenant en charge le malade. Le verso doit être remis au malade avec l'ordonnance en vue de la rétrocession dans une PUI.

La fiche RCP est à archiver à la fois dans le dossier du malade (recto et verso), dans le centre de référence qui a donné son avis (recto et verso) et à la PUI (recto).

Anne-Laure MOUTERDE, [IF], [MS]
Service Evaluations Pharmaceutiques
et Bon Usage pour la COMAI

MODALITÉS D'ORGANISATION DES RCP HÉPATITE C AP-HP



*[1] **RCP hépatite C habilitée ?***
*Deux types de « RCP Hépatite C habilitées » peuvent proposer un traitement avec les « nouveaux anti- viraux d'action direct (NAAD) » : **- RCP d'un service expert de lutte contre les Hépatites virales** (ex pôle de référence) autorisé par le ministère et bénéficiant d'un financement MIG (cf. liste nationale sur http://www.sante.gouv.fr/l-hepatite-c.html) ;*
***- RCP autorisée par l'ARS** sans financement alloué (cf. liste régionale sur le site ARS).*
La RCP est composée au minimum d'un hépatologue, d'un microbiologiste ou interniste, d'un pharmacien et d'un professionnel de santé en charge de l'éducation thérapeutique.
Le passage en RCP hépatite C habilitée est obligatoire notamment pour la prise en charge des NAAD par l'assurance maladie,
*[2] **RCP locale ?***
Les avis proposés par une « RCP locale » est soumis à accord par une RCP Hépatite C habilitée. Elle est composée d'au moins 3 disciplines représentées dont : hépatologie, infectiologie, médecine interne, microbiologie, pharmacie.

Nouveaux avis Comai

BUREAUX DE LA COMEDIMS DU 02/10/2014, DU 18/12/2014 - COMAI DU 15/10/2014

AVIS FAVORABLES

Benzathine benzylpénicilline Sandoz® 1,2 et 2,4 MUI (benzathine benzylpénicilline / Sandoz), poudre et solvant pour reconstitution, *traitement de : l'érysipèle, la syphilis précoce et tardive, du pian, du pinta (tréponématoses) ; prophylaxie de : rhumatisme articulaire aigu (RAA), glomérulonéphrite post-streptococcique et érysipèle :* sous réserve de sa commercialisation prévue, caractère d'urgence du traitement, besoin d'en disposer par un approvisionnement fiable, en remplacement de Sigmacillina® 1,2 MUI / 2,5 mL, suspension injectable (arrêt de l'importation). Le bureau émet un avis défavorable à l'admission de la benzathine benzylpénicilline Sandoz® 0,6 MUI, poudre et solvant pour reconstitution à l'AP-HP (absence de consommation en dosage 0,6 MUI). (bureau du 18/12/2014).

Bexsero® (vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé) / Novartis), suspension injectable en seringue préremplie de 0,5 mL, *immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par Neisseria meningitidis de groupe B (IIM B).* Recommandé par le HCSP dans les populations à risque, notamment patients sous Soliris®, aspléniques ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (bureau du 02/10/2014).

Sovaldi® 400 mg (sofosbuvir / Gilead), comprimé pelliculé, *traitement des adultes atteints par une infection à VHC chronique virologique, en association avec d'autres médicaments* (efficacité clinique, ASMR II et III en fonction de l'indication, produit en rétrocession) : la COMAI recommande la mise en place de RCP incluant chaque fois que faire se peut gastro-entérologues, infectiologues, internistes permettant d'encadrer les prescriptions de tous les nouveaux antiviraux indiqués dans le traitement de l'hépatite C (COMAI du 15/10/2014).

Tivicay® 50 mg comprimé pelliculé (dolutégravir / ViiV Healthcare - GSK), *en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH, chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans :* recommandation de réserver les traitements par Tivicay® 50 mg, comprimé pelliculé aux patients naïfs de traitement antirétroviral et aux patients prétraités en échec d'un précédent traitement antirétroviral (remboursement réservé) (COMAI du 15/10/2014).

Spirolept® 200 MU / mL (vaccin leptospire inactivé / Imaxio), suspension injectable, *prophylaxie de la leptospirose due au sérogroupe Icterohaemorrhagiae.*

SUITE D'ATU : AVIS FAVORABLES TEMPORAIRES POUR INITIATION ET SUITES DE TRAITEMENTS

Préambule : seules les indications remboursées, en rétrocession et en hospitalisation, pendant la période transitoire des suites ATU sont précisées. L'indication AMM peut donc être plus large que l'indication remboursée en suite ATU. Ces indications remboursées sont également renseignées dans le référentiel juste prescription AP-HP.

Daklinza® 60 mg (daclatasvir / Janssen-Cilag), comprimé pelliculé, *recommandées pour les initiations : traitement de patients adultes atteints d'infection virale C chronique présentant une maladie à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques du VHC) et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées ; ou sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou rénale ; ou ayant subi une transplantation hépatique et présentant une récurrence de l'infection par le virus de l'hépatite C,* **et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique au traitement ou en cas d'échec et / ou de contre-indications aux alternatives thérapeutiques** (bureau du 02/10/2014).

Granupas® 4 g (acide para-aminosalicylique / Lucane Pharma), granules gastro-résistantes, en association avec d'autres *médicaments dans le traitement de la tuberculose multi-résistante chez les adultes et la population pédiatrique âgée de 28 jours et plus, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance* (bureau du 18/12/2014).

RADIATION

Vistide® 75 mg / mL (cidofovir anhydre / Gilead), solution à diluer pour perfusion, *rétinite à cytomégalovirus chez les adultes atteints de syndrome d'immunodéficience acquise ne présentant pas d'insuffisance rénale. Ne doit être utilisé que lorsque les autres thérapeutiques sont considérées comme inappropriées* (arrêt de commercialisation du produit) (bureau du 02/10/2014).

[FB], [IF]

RECOMMANDATIONS

Bon usage des DM de perfusion (à paraître prochainement)

Le CODIMS AP-HP a souhaité mettre à jour les recommandations « Bon usage des dispositifs médicaux de perfusion » diffusées début 2007. Ces recommandations sont fondées sur l'analyse de la littérature et sur des avis des experts (via un groupe d'experts pluridisciplinaire). Elles **excluent volontairement l'amont et l'aval de la « ligne de perfusion »,** à savoir les médicaments (modalités de reconstitution, d'étiquetage, etc.) et les dispositifs médicaux d'injection (aiguilles, cathéters, etc.).
Douze recommandations ont été mises à jour ou ont été créées, dont les principaux thèmes sont la perfusion des produits conditionnés en poche, ou en flacon de verre, les modalités de réglage du débit, la fréquence optimale de changement des tubulures de perfusion, les modalités de manipulation des rampes et des robinets 3 voies, les valves de perfusion, le rinçage des voies d'abord périphériques et centrales et la perfusion sous-cutanée.

À noter :

- La réactualisation de la recommandation portant sur les **valves de perfusion** (valves bidirectionnelles et unidirectionnelles), étant donné le plus grand recul lié à l'expérience et les études parues sur le sujet. Des nouvelles terminologies concernant les valves bidirectionnelles sont apparues dans des recommandations internationales et nationales et sont parfois sujettes à interprétation. Le CODIMS AP-HP a ainsi voulu clarifier les caractéristiques et l'utilisation des différentes valves bidirectionnelles. Deux types de valves bidirectionnelles sont disponibles : les valves sans flush positif à la déconnexion (Bionecteur®, Q-Syte®, TPS®, etc.) et les valves avec flush positif à la déconnexion (Autoflush®, Posiflow®, Care Site®, etc.). Le CODIMS a rappelé que cette caractéristique n'avait de réelle importance que lorsque le cathéter est destiné à être utilisé de manière intermittente. En effet, tout cathéter sans valve, s'il n'est pas clampé, subit lors de la déconnexion de la ligne de perfusion qui lui est raccordée une aspiration avec reflux de sang dans le cathéter pouvant diminuer la perméabilité de celui-ci, lorsqu'il n'est pas utilisé à court terme. Ainsi, la présence sur le cathéter d'une valve avec flush positif à la déconnexion permet d'éviter ce reflux par un effet de flux de rinçage. Néanmoins, lorsqu'une valve avec flush positif ne peut être utilisée (en cas de débit insuffisant par exemple), le CODIMS a rappelé qu'il était possible d'utiliser une valve sans flush positif à condition de clamper l'abord veineux avant la déconnexion. Les membres du groupe ont tenu à spécifier que ces présentes recommandations n'avaient pas pour objectif d'imposer l'utilisation des valves bidirectionnelles mais qu'elles permettaient, le cas échéant, de choisir la valve adaptée au type de cathéter et à son mode d'utilisation.
- La recommandation portant sur la **perfusion sous-cutanée** a été largement complétée par rapport à 2007 compte-tenu de l'expérience acquise de cette pratique.
- Enfin, une recommandation sur le **bon usage des dispositifs médicaux de perfusion spécifiquement utilisés pour l'administration des médicaments anticancéreux,** a été rédigée dans l'objectif de garantir la qualité et la sécurité de l'administration par perfusion des anticancéreux dans les unités de soin et de garantir la sécurité du personnel soignant.

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

[AB], [ALC]

Nouveaux avis Codims

AVIS FAVORABLES

Enterra® (Medtronic) (CODIMS du 09/09/2014) : *neurostimulateur gastrique indiqué dans le traitement des nausées et des vomissements rebelles (réfractaires aux médicaments) et secondaires à une gastroparésie.* Les experts des deux centres AP-HP (Louis Mourier et Jean Verdier) concernés par ce dispositif et les membres du CODIMS ont souligné son intérêt dans la **gastroparésie diabétique.** Etant donné le coût élevé du dispositif, l'absence de financement spécifique (la demande de remboursement étant dans l'attente des résultats d'une étude réalisée par l'intermédiaire d'un STIC), et l'intérêt de ce dispositif dans une indication ciblée, le CODIMS a émis un **avis favorable** au référencement central AP-HP pour les deux centres poseurs pour les patients atteints de gastroparésie diabétique pour 10 patients par an et par centre. Une ré-évaluation sera menée avant le renouvellement du marché et tiendra compte des résultats du STIC et de l'avis de la HAS.

Urgostart® (Urgomedical) (CODIMS du 09/09/2014) : *pansement utilisé dans le traitement des plaies de patients insuffisants veineux (ulcères de jambe, escarres, plaies du pied diabétique, plaies aiguës chronicisées, moyennement à fortement exsudatives).* L'intérêt de ce pansement réside dans la prise en charge des plaies atones. Ainsi, compte-tenu de l'intérêt de ce pansement en initiation de traitement en milieu hospitalier dans des indications limitées et d'une amélioration de service rendu de niveau IV par rapport aux pansements hydrocellulaires, le CODIMS a émis un **avis favorable** au référencement central AP-HP de ce dispositif pour la prise en charge des ulcères veineux ou mixtes à prédominance veineuse, détergés et associés à une compression. Cet avis favorable est assorti de la création d'une fiche de prescription qui permettra d'encadrer les prescriptions.

SIR-Spheres® (Sirtex) (CODIMS du 09/09/2014) : *microsphères chargées en Yttrium90 utilisées dans le traitement des tumeurs hépatiques primaires et secondaires.* Ce dispositif a fait l'objet d'un recours de médecins de 4 centres de l'AP-HP (Beaujon, HEGP, Saint Antoine, Henri Mondor) suite à l'avis défavorable rendu par le CODIMS du 19/06/2014 (attente des résultats des études cliniques en cours). Les médecins à l'origine du recours ont exprimé le besoin de référencer ces microsphères dans des indications ciblées :

Nouveaux avis Codims

traitement du carcinome hépatocellulaire non résécable (d'autant plus pour les patients résistants ou contre-indiqués au sorafenib), des métastases hépatiques non résécables, des tumeurs neuroendocrines et du cholangiocarcinome. Ce dispositif innovant et coûteux n'est pas inscrit sur la LPPR (la société attend les résultats des études en cours avant de faire une demande de remboursement). Le CODIMS a émis un **avis favorable temporaire** au référencement en central de SIR-Spheres® jusqu'à la parution d'un nouvel avis CNEDIMTS avec un service attendu suffisant, sous réserve que le registre européen CIRT soit renseigné par les 4 centres AP-HP concernés, qu'un retour sur les données AP-HP soit effectué et sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat.

Pipeline Flex® (Covidien) (Bureau du 02/10/2014) : *dispositif d'embolisation de type « flow diverter » utilisé dans l'embolisation endovasculaire des anévrysmes cérébraux par redirection du flux sanguin au niveau du vaisseau porteur de l'anévrysme, induisant la stagnation et la thrombose du sang dans l'anévrysme. Ce dispositif peut être utilisé seul ou avec des microspires.* Le dispositif Pipeline® (Covidien) est le seul « flow diverter » actuellement au marché AP-HP. Le dispositif Pipeline Flex® est en tout point identique à Pipeline® mis à part qu'il possède un système de recapture permettant une capture complète de l'implant et un repositionnement si nécessaire. Pipeline Flex® a obtenu un service attendu suffisant et une amélioration du service attendu de niveau V par rapport à Pipeline® (mêmes indications de prise en charge par l'assurance maladie). Ainsi, le Bureau de la COMEDIMS a émis un **avis favorable** au référencement en marché central AP-HP (évolution du dispositif Pipeline®, actuellement au marché AP-HP avec possibilité de recapture du flow diverter) sous **réserve de la publication au Journal Officiel du code LPPR et du tarif de remboursement.** Il a été rappelé lors de ce Bureau que les résultats du registre Diversion, mis en place par la société française de neuroradiologie en octobre 2012, sont attendus pour permettre d'évaluer l'intérêt et le besoin en ces dispositifs. L'objectif de ce registre est d'évaluer la morbi-mortalité à 12 mois des patients atteints d'un anévrysme intracrânien traité par un « flow diverter ».

Ivas® (Stryker), Guardian® (Item Implant), KyphX® (Medtronic) (CODIMS du 24/11/2014) : *ballonnets de cyphoplastie utilisés pour la réduction et la stabilisation des fractures vertébrales par compression thoracique et lombaire d'origine ostéoporotique, cancéreuse ou traumatique.* Les dispositifs KyphX® et Guardian® ont été évalués par un groupe d'experts AP-HP « Vertébroplastie » en 2012 à la suite duquel ils ont été référencés en central. Le système Ivas® a été référencé postérieurement à la réunion du groupe dans l'objectif de ré-évaluer ces trois dispositifs après quelques mois d'utilisation. Etant donné les avis divergents des experts sollicités et l'absence d'une réponse claire quant à la possibilité de mettre ces dispositifs en concurrence, le CODIMS a émis un **avis défavorable** au maintien du référencement en central de **Guardian®** (faibles consommations et attente des résultats d'une étude en cours), un **avis favorable** au maintien du référencement en central de KyphX® (grand recul d'utilisation, large gamme, service attendu suffisant obtenu pour le ciment associé) et de Ivas®. Les renouvellements des marchés seront conditionnés à la ré-évaluation de ces dispositifs par le CODIMS après un an d'utilisation.

Licox® (Integra Lifescience) (CODIMS du 24/11/2014) : *sonde de surveillance de la pression partielle en oxygène utilisée en chirurgie esthétique et reconstructive, en chirurgie de la main et chirurgie crânio-maxillo-faciale.* L'intérêt majeur de cette sonde souligné par les experts sollicités est la **surveillance post-opératoire des transferts tissulaires libres microchirurgicaux, type lambeaux libres enfouis et pour les phototypes foncés.** Cette surveillance permet la détection précoce d'une ischémie du lambeau et une reprise chirurgicale si nécessaire pour le sauver. Le CODIMS a émis un **avis favorable** au référencement central AP-HP dans des indications ciblées (surveillance de la vascularisation des lambeaux libres enfouis et des lambeaux sur phototype foncé). Le renouvellement du marché sera conditionné à la **présentation des retours d'expériences des praticiens après un an d'utilisation.**

Channel RFA® (Covidien) (CODIMS du 24/11/2014) : *cathéter d'ablation par radiofréquence utilisé pour la coagulation de sites hémorragiques ou non hémorragiques situés dans le système gastro-intestinal, y compris, sans s'y limiter, l'œsophage : ulcères de l'œsophage, malformations artérioveineuses, angiomes, œsophage de Barrett, lésions de Dieulafoy, angiodysplasie, ectasie vasculaire antrale et rectites radiques* ***(indication faisant l'objet de la saisine).*** Ce cathéter représente une évolution des cathéters d'ablation par radiofréquence Halo® (Covidien) actuellement référencés en central : il s'agit de la première sonde qui peut s'introduire dans le canal biopsie de l'endoscope, évitant ainsi un traumatisme induit par les allers-retours de la sonde dans l'anus irradié des patients. De plus, ce cathéter permet un traitement optimal car permet une grande précision du traitement, notamment en présence d'une sténose anale. La demande de référencement de ce dispositif est établie dans l'objectif de réaliser une étude prospective chez 20 patients évaluant l'ablation par radiofréquence des rectites radiques en deuxième ligne de traitement, après échec à la coagulation au plasma argon. Le CODIMS a émis un **avis favorable** au référencement en central dans le cadre d'un marché pour « essai » dans le traitement des rectites radiques. Le renouvellement du marché sera conditionné à la **présentation des résultats de cette étude par les praticiens.**

Enable® (Medtronic), Intuity® (Edwards), Perceval® (Sorin) (CODIMS du 24/11/2014) : *valves cardiaques* « sans suture » *utilisées dans le traitement curatif de la sténose aortique et/ou de l'insuffisance aortique.* Le CODIMS du 10/06/2013 avait émis un sursis à statuer à la demande de référencement de ces dispositifs, dans l'attente des résultats des études cliniques en cours. Les 5 centres de chirurgie cardiaque ont réaffirmé le besoin en ces valves pour deux principales raisons : utilisation de ces valves lors d'interventions multiples (diminution de la durée de clampage aortique et de la circulation extra-corporelle) et dans une perspective de développer la chirurgie mini-invasive. Compte-tenu des nouvelles données cliniques et de l'argumentaire des experts, le CODIMS a émis un **avis favorable** au référencement en central de ces trois valves « sans suture » dans le cadre de **marchés négociés pour « essai »** sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat et d'un prix aligné entre ces 3 valves et proche des autres valves cardiaques chirurgicales actuellement au marché. Ces valves seront ré-évaluées par le CODIMS en prévision du renouvellement de l'appel d'offres des valves cardiaques afin de décider d'une mise en concurrence ou non de ces dispositifs.

IN.PACT® Pacific et Admiral (Medtronic), Passeo18Lux® (Biotronik), Lutonix® (Bard), Advanced18PTX® (COOK) (CODIMS du 24/11/2014) : *cathéters d'angioplastie périphérique à élution de paclitaxel utilisés pour l'angioplastie transluminale percutanée chez les patients présentant une pathologie obstructive des artères périphériques (artère fémorale superficielle et artères fémoropoplitées).* Le dispositif IN.PACT® a fait l'objet d'un recours hospitalier suite à la décision rendue par le CODIMS du 27/11/2012. Il avait émis un avis défavorable au référencement en central de ce dispositif étant donné les données cliniques jugées insuffisantes et un coût élevé par rapport aux alternatives. L'expert à l'origine du recours a indiqué que les ballons actifs apportaient un supplément d'efficacité par rapport à l'angioplastie avec un ballon nu, surtout pour les indications de resténoses (sur artères natives ou intrastent). S'agissant d'une technique ciblée qui **concerne un petit nombre d'indications et un petit nombre de patients pour lesquels les praticiens disposent de peu d'alternatives** et que le niveau de preuve est variable selon les DM , le CODIMS a émis un avis favorable au référencement en central AP-HP d'un ballon actif dans le cadre d'une mise en concurrence (besoin exprimé dans des indications ciblées (resténoses, sténoses des artères poplitées), peu d'alternatives). Les résultats des études cliniques ainsi que les tarifs des ballons seront des éléments d'appréciation.

Sequent Please® (BBraun), IN.PACT® Falcon (Medtronic), Pantera Lux® (Biotronik), Agent® (Boston), Biostream® (Biosensors), Essential® (Ivascular) (groupe d'experts CODIMS « Endoprothèses coronaires pharmacoactives » du 08/12/2014) : *cathéters d'angioplastie coronaire à élution de paclitaxel utilisés pour l'angioplastie transluminale percutanée chez les patients présentant une pathologie obstructive des artères coronaires (resténose intrastent, lésions de novo des petits vaisseaux et lésions de bifurcation).* Cette évaluation fait suite au recours de la société BBraun quant à la décision du CODIMS du 11/03/2010 concernant Sequent Please®. Celui-ci avait émis un avis défavorable au référencement en central AP-HP (données cliniques insuffisantes, coût surévalué par rapport aux données cliniques et aux prix des autres DM en marché, notamment par rapport aux stents actifs). Etant donné que le dispositif Sequent Please® est celui qui dispose du plus grand nombre d'études cliniques, le groupe d'experts a émis un **avis favorable** à son référencement en central AP-HP **dans le cadre d'une seule indication, à savoir la resténose intra-stent** (afin d'éviter une utilisation chez les diabétiques, les lésions de bifurcation et les petites artères, indications pour lesquelles peu de données cliniques sont disponibles), sous réserve de la négociation du prix et sous réserve de la procédure d'achat. Cet avis est assorti d'une fiche de recommandation rappelant l'indication de pose de Sequent Please® validée par les experts.

AVIS DEFAVORABLES

Cova® (Biom'Up) (CODIMS du 09/09/2014) : *membrane anti-adhérentielle utilisée dans la prévention de la formation des adhérences post-chirurgicales (indications en chirurgie digestive, cardiaque, orthopédique, maxillo-faciale et chirurgie du rachis).* Le CODIMS du 26/11/2013 avait émis un sursis à statuer au référencement de Cova® dans l'attente de l'estimation du besoin en chirurgie du rachis et en orthopédie. En raison de l'absence de besoin exprimé par les hôpitaux pour ces disciplines et en l'absence d'étude clinique, le CODIMS a émis un **avis défavorable** au référencement en central AP-HP de Cova®.

Propaten® (Gore), Flow Plus Héparine® (Perouse Medical), Intergard Héparine® (Maquet), Flowline héparine® (Gamida) (CODIMS 24/11/2014) : *prothèses vasculaires imprégnées d'héparine utilisées pour le remplacement ou le pontage de vaisseaux pathologiques chez des patients atteints de maladies occlusives ou anévrysmales des artères infrainguinales (indications retenues par la CNEDIMTS pour Propaten®,* seule prothèse évaluée par la HAS). L'objectif de cette évaluation était d'anticiper les demandes éventuelles de référencement en central AP-HP de tels dispositifs. Néanmoins, en l'absence de besoin identifié (aucun avis d'expert reçu pour le CODIMS), le CODIMS a émis un **avis défavorable** au référencement en central AP-HP d'une prothèse vasculaire imprégnée d'héparine.

Perclot® (Gamida) (Bureau du 18/12/2014) : *poudre d'amidon utilisé comme adjuvant hémostatique pendant les interventions chirurgicales (sauf chirurgie oculaire) lorsque le contrôle du saignement des capillaires, veines ou artérioles par pression, ligature ou autres moyens traditionnels sont inefficaces ou irréalisables.* Etant donné l'absence de nouvelle donnée clinique de bonne méthodologie publiée, le Bureau de la COMEDIMS a maintenu l'avis du groupe d'experts « colles et hémostatiques per-opératoires » de 2011 et du Bureau de la COMEDIMS du 13/12/2013, à savoir un avis défavorable au référencement en marché central AP-HP.

SURSIS À STATUER

Nellix® (Endologix) (CODIMS du 09/09/2014 et du 24/11/2014) : *endoprothèse aortique abdominale indiquée dans le traitement des anévrysmes de l'aorte abdominale infra-rénale.* Par rapport aux autres endoprothèses aortiques abdominales référencées à l'AP-HP, le système Nellix® est constitué de 2 stents couverts montés sur 2 ballons implantables, contenus dans des « endobags », qui sont remplis d'un polymère injectable afin de faire l'**étanchéité complète de l'anévrysme.** Cette innovation pourrait permettre, selon les experts, de réduire les endofuites de type II liées aux artères collatérales ce qui réduirait les coûts liés à des interventions secondaires. Néanmoins, ce dispositif dispose de peu de données cliniques et n'est pas inscrit sur la LPPR et n'est donc pas remboursé en sus des GHS, contrairement aux endoprothèses aortiques abdominales référencées à l'AP-HP. En effet, la société Endologix attend les résultats d'un registre (EVAS) avant de déposer une demande de remboursement auprès de la CNEDIMTS. Ce dispositif innovant et coûteux se trouve donc dans une phase intermédiaire : après la fin d'une étude clinique pour laquelle le dispositif était fourni et avant le dépôt du dossier de demande de remboursement à la CNEDIMTS. Aucun financement n'est donc disponible durant cette phase intermédiaire. D'après la société Endologix, une demande de prise en charge à travers le forfait innovation (article L165-1-1) sera effectuée auprès de la CNEDIMTS lorsque le décret d'application sera paru au Journal Officiel (début 2015). Bien que le CODIMS ait souligné l'intérêt potentiel de ce dispositif, il a également mis en exergue le surcoût pour l'hôpital compte-tenu du fait de la prise en charge intra-GHS. Le CODIMS a émis un **sursis à statuer** au référencement en central AP-HP de ce dispositif dans l'attente d'informations complémentaires concernant la démarche de la société auprès de la CNEDIMTS (forfait innovation). Des achats locaux sont néanmoins possibles, dans l'attente, dans les centres demandeurs.

Vessel'X® (Item Implant) (CODIMS du 24/11/2014) : *dispositif d'expansion vertébrale implantable utilisé dans le cadre de la vesselplastie* (technique chirurgicale mini-invasive permettant de traiter la fracture par l'introduction, dans le corps vertébral et par voie percutanée, d'un implant à expansion contrôlée dans lequel du ciment est injecté). Il s'agit d'une technique alternative à la cyphoplastie et à la vertébroplastie. Les indications de ce dispositif sont le *traitement des fractures vertébrales par compression avec des douleurs réfractaires aux traitements médicaux et les fractures traumatiques avec tassement vertébral.* Selon les experts, l'intérêt majeur de ce dispositif est la **diminution des fuites de ciment et le maintien de la restauration de la hauteur vertébrale.** Le principal inconvénient de cette technique est le manque de recul clinique : un protocole d'une étude multicentrique (dont 3 centres AP-HP participants) comparant vesselplastie, cyphoplastie et vertébroplastie est en cours de rédaction. Néanmoins, étant donné qu'il existe des alternatives référencées à l'AP-HP avec des coûts de procédure comparables, compte-tenu du manque de données cliniques et en attendant la mise en place de l'étude comparative, le CODIMS a émis un **sursis à statuer** au référencement en central AP-HP de ce dispositif.

[AB] [ALC]

Antibiotiques à l'AP-HP : consommation au 1er semestre 2014

● La consommation des antibiotiques (J01) avec les imidazolés *per os* ainsi que la rifampicine, au 1er semestre 2014, exprimée en DDJ, est de 1.73 millions de doses, soit une diminution du nombre de doses globales de -2 % par rapport à S1 2013.

● En parallèle, l'activité hospitalière est restée quasiment stable par rapport au 1er semestre 2013 ; le nombre de journées d'hospitalisation complètes étant en évolution de +1 % par rapport à S1 2013. **La consommation exprimée en nombre de DDJ/1000 journées d'hospitalisation > 24h est de 502 DDJ/1000JH>24h, elle baisse ainsi de -3% par rapport à S1 2013. Il important de remarquer que cette baisse de la consommation observée, fait suite à une augmentation continue constatée depuis 2010.**

TOP 10 des antibiotiques les plus utilisés au 1er semestre 2014

Nombre de DDJ/1000JH >24h-global	S1 2013	S1 2014	Evolution S1 2013/S1 2014 (%)
AMOXICILLINE + INHIBITEUR D'ENZYME	137,67	123,55	-10%
AMOXICILLINE	124,88	119,01	-5%
CEFTRIAXONE	19,42	18,19	-6%
PIPERACILLINE + INHIBITEUR D'ENZYME	17,00	17,45	3%
METRONIDAZOLE	15,70	16,33	4%
CLOXACILLINE	13,77	16,15	17%
CIPROFLOXACINE	17,17	16,08	-6%
SULFAMETHOXAZOLE + TRIMETHOPRIME	15,90	16,05	1%
CEFOTAXIME	9,79	12,11	24%
VANCOMYCINE	11,50	11,89	3%

Consommation en DDJ/1000JH>24h par famille d'antibiotiques

● La consommation des **céphalosporines** a encore augmenté au 1er semestre 2014 **(+6.2%).** La consommation des céphalosporines 3ème et 4ème génération, au global AP-HP, s'élève à 44.24 DDJ/1000JH > 24h. La céftriaxone reste l'antibiotique le plus consommé de cette classe avec 18.19 DDJ/1000JH > 24h. Sa consommation continue de baisser à S1 2014 avec -6.33%.

● La consommation des **fluroquinolones** poursuit sa diminution en 2014 avec **-3.7%** (soit une consommation à 40.31 DDJ/1000JH > 24h). Cette baisse de la consommation porte sur toutes les fluroquinolones sauf la levofloxacine qui reste stable avec 8.64 DDJ/1000JH > 24h. La ciprofloxacine reste la fluoroquinolone la plus utilisée devant l'ofloxacine ; avec 16.08 DDJ/1000JH > 24h pour la ciprofloxacine et 11.59 DDJ/1000JH > 24h.

● La consommation des **antistaphylococciques** continue d'augmenter au 1er semestre 2014 : 21.17 DDJ/1000 JH > 24h **(+7.1).** La vancomycine reste l'antibiotique le plus consommé avec 11.89 DDJ/1000 JH > 24h à S1 2014, soit une légère augmentation de 3.4%. La consommation de la daptomycine (2.66 DDJ/1000JH > 24h) et du linézolide (3.41 DDJ/1000JH > 24h) continue d'augmenter à S1 2014. Cette progression représente +29.1% pour la daptomycine et +5.2% pour le linézolide. La consommation de la teicoplanine progresse de 5.4% à S1 2014 (2.34 DDJ/1000JH > 24h).

● La consommation des **pénemes** continue de progresser à S1 2014 **(+9.8%)** à 16.7 DDJ/1000JH > 24h. La consommation de l'imipénème diminue légèrement à S1 2014, avec -3.8% (8.93 DDJ/1000JH > 24h) après deux baisses successives en 2012 et en 2013. La consommation du méropéneme poursuit sa progression au 1er semestre 2014, avec +75.4% pour atteindre 5.42 DDJ/1000JH > 24h. Les consommations de l'ertapéneme et du doripéneme enregistrent une légère baisse pour atteindre 1.63 DDJ/1000JH > 24h pour l'ertapéneme et 0.13 DDJ/1000JH > 24h pour le doripéneme.

● Les **macrolides** ont été caractérisés comme antimicrobiens à importance critique selon le groupe d'experts de surveillance des résistances bactériennes de l'OMS[1]. En revanche, les pénemes ne figurent pas dans cette classification. L'ANSM dans un document publié en novembre 2013 reprend la classification de l'OMS et recommande une surveillance particulière des macrolides[2].

● La consommation des **macrolides,** en 2013, est de 15.43 DDJ/1000JH > 24h **(-13.7%).** L'azithromycine, est le macrolide le plus utilisé avec 4.6 DDJ/1000JH > 24h. Elle reste stable par rapport au 1er semestre 2013. En revanche, les consommations des autres macrolides sont en baisse à S1 2014. La diminution la plus remarquable est celle de la clarithromycine et de la spiramycine. La clarithromycine baisse de -33%. Celle de la spiramycine baisse de -15%. La consommation de l'érythromycine semble se stabiliser avec 3.5 DDJ/1000JH > 24h.

Service Evaluations Pharmaceutiques et Bon Usage (EPBU), Pôle PH-HP Unité Fonctionnelle Etudes Médico-Economiques et Référentiels (EMER)
A. Cherichi, O. Parent de Curzon

[1] Critically important Antimicrobials for Human medicine - 3rd Revision - 2011- WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of antimicrobial resistance (AGISAR)
[2] Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques » - rapport d'expertise - 2013 - ANSM

Le Bulletin de la Comedims

© AP-HP 2015

AGEPS

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

Rédacteur en chef :
Martine Sinègre [MS], Service EPBU, AGEPS.

Comité de Rédaction :
Anne-Laure Cordonnier [ALC], Aurélie Boudard [AB], François Bocquet [FB], Isabelle Fusier [IF], Bernard Sarrut [BS] (Service EPBU, AGEPS), Michael Cohen (Directeur AGEPS).

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

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

Coordination :
Direction AGEPS - Brigitte Goulet (Communication).
Téléphone : 01 46 69 12 83

Conception :
Agence Linéal : 03 20 41 40 76

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