

Dispositif médical implantable : quelles innovations en 2008 ?

La détection de l'innovation dans le domaine du dispositif médical n'est pas aisée. Chaque année, parmi les nombreuses nouveautés proposées par les industriels, et ceci dans tous les domaines thérapeutiques, il est parfois difficile d'acquiescer le recul suffisant pour faire la part des choses entre innovation et avantage « marketing ». Cette question n'est pas anodine car l'enjeu financier peut s'avérer important surtout lorsqu'il s'agit de pathologies à forte incidence comme dans le domaine cardiovasculaire.

Un petit rappel : en 2002, année de sa création, et conjointement avec le CEDIT, le CODIMS était sollicité pour prendre en charge l'évaluation et le suivi des endoprothèses coronaires pharmacoactives (ECP ou stents coatés pour certains). Les premiers résultats cliniques les faisaient intuitivement classer dans la catégorie des innovations majeures pour la prise en charge des sténoses coronaires. Le CODIMS a été d'autant plus mis à contribution que le recul d'utilisation était particulièrement faible, notamment d'un point de vue tolérance et efficacité à long terme, et l'enjeu financier majeur (la T2A n'était pas encore appliquée). A raison de deux réunions par an, l'action, exemplaire à plus d'un titre, menée conjointement par le CODIMS, le CEDIT, les cardiologues interventionnels de l'AP-HP et la Direction des Achats de l'AGEPS, a permis de suivre les ECP et de veiller à leur bon usage. En 2008, ce groupe se réunira encore une fois sur cette thématique, mais la stabilisation des implantations montre que les ECP font désormais partie de la pratique courante.

> Quelles innovations pour le CODIMS en 2008 ?

Encore le domaine cardio-vasculaire interventionnel, avec deux grandes innovations : les **valves cardiaques implantables par voie percutanée, et les dispositifs médicaux d'embolisation.**

Pour les valves aortiques pré-montées sur une endoprothèse métallique, l'innovation porte sur la voie d'implantation non invasive. Elles sont acheminées par voie vasculaire jusque dans l'aorte puis larguées de la même manière que des « stents ». Plusieurs problèmes sont à régler :

- leur commercialisation risque de modifier à terme les modalités de prise en charge des sténoses des valves aortiques. Actuellement, elles sont réservées aux patients considérés à haut risque chirurgical ou non opérables ;
- l'absence de recul d'utilisation sans données de survie à long terme ;
- l'enjeu financier est important car les actes ne sont pas codifiés ;
- les centres de chirurgie cardiaque de l'AP-HP vont-ils tous être « autorisés » par les instances...

Un beau dossier en perspective.

S'agissant des *dispositifs médicaux d'embolisation*, les applications et les produits se diversifient. Le domaine cardio-vasculaire n'est plus le seul concerné avec le traitement des anévrismes intracrâniens ou le traitement des fistules artérioveineuses. D'autres indications se développent faisant apparaître de nouvelles pratiques notamment dans le domaine de la cancérologie, le cadre de la LPP étant plutôt large (tumeurs). Citons pour exemple, le chargement extemporané de particules d'embolisation par diverses substances actives telles que les dérivés du platine ou la doxorubicine, permettant de délivrer ces dernières directement au niveau de la tumeur, de limiter leurs effets indésirables tout en augmentant leur efficacité antitumorale. Cette indication est pour l'instant reconnue dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires. Mais le recul d'utilisation sur ces DM dans ces indications reste faible et les publications portent sur des cohortes de patients aux effectifs limités.

Par ailleurs, la gamme de produits à disposition est large, allant de la particule synthétique, du coïl ou spirale (tailles et formes variables), à la colle à base de cyanoacrylates utilisée en dehors des indications du marquage CE ...

Le CODIMS doit constituer un groupe technique pour cadrer les pratiques et fixer les indications, ce d'autant qu'il s'agit pour la plupart de DMI hors GHS.

A côté de ces deux grands sujets à fort enjeu financier et/ou à fort impact sur les pratiques, d'autres dispositifs médicaux représentent tout autant des innovations laissant encore entrevoir des actions du CODIMS : en orthopédie par exemple, avec l'*ostéosynthèse totalement résorbable*, en cancérologie avec les *endoprothèses digestives et/ou trachéo-bronchiques*, en neurologie avec les *neurostimulateurs implantables*, en ORL avec les *implants cochléaires ou d'oreille moyenne*...

Quoiqu'il en soit, il ne faut pas oublier que le CODIMS doit poursuivre dans le même temps, ses actions sur le « bon usage » de DM d'utilisation plus courante (ex : perfusion en 2007 ; oxygénothérapie en 2008). L'impact des recommandations du CODIMS sur les pratiques d'utilisation de ces DM est tout aussi important et, en tous cas, autant essentiel que les dossiers d'innovation. A ce titre le CODIMS a plus que jamais besoin d'être en phase avec les comités locaux et doit renforcer ce lien indispensable à son bon fonctionnement.

Pierre Faure Président du CODIMS - Hôpital Saint-Louis
Helga Junot Secrétariat Scientifique COMEDIMS AGEPS

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

P.2 ● COMEDIMS

Circuit d'achat et d'approvisionnement
des médicaments sous ATU à l'AP-HP

Les dépenses liées aux ATU
en quelques chiffres en 2007

P.3 ● CODIMS (Dispositifs médicaux)

Recommandations DM d'oxygénothérapie

P.4 ● COMED (Médicaments)

Sans analyse, pas de dialyse
Transplantons nous dans le vif du sujet

P.5 ● Nouveaux Avis (COMED)

P.6 ● COMAI (Anti-infectieux)

Nouveaux Avis

P.6-7 ● Informations économiques

Les consommations de médicaments
dans les établissements de l'AP-HP
en 2007

P.7-8 ● DMI en sus des GHS à l'AP-HP : quels DMI, quel coût ?

Comedims

CIRCUIT D'ACHAT ET D'APPROVISIONNEMENT DES MÉDICAMENTS SOUS ATU À L'AP-HP

L'évaluation et l'achat des médicaments sous ATU représentent une part importante d'activité des unités du pôle PH-HP en coopération avec la direction des achats, de l'AGEPS. Alors même que la définition du statut exige une mise à disposition rapide du médicament, celle-ci peut s'avérer complexe ou retardée du fait de l'absence soit de fabricant, soit de société exploitante sur le territoire. Cet article a pour objectif de décrire l'ensemble des recherches effectuées à l'AGEPS (fabricants, exploitants, analyse de conformité...), étape par étape et rappelle les règles d'achat et d'approvisionnement en cas de procédure centralisée.

ETAPE 1 NOUVELLE DEMANDE D'ATU MÉDICAMENT NE FIGURANT PAS EN MARCHÉ À L' AP-HP

PUI Hôpitaux APHP

AGEPS - UF EAM
Pharmacien référent ATU

- > Premières recherches bibliographiques sur le médicament (FDA, EMEA, Orphanet, Drugdex...) et sur le fabricant si inconnu de la base de données des marchés (+ de 350 laboratoires référencés).
- > En fonction du degré d'urgence (vitale oui/non ; délai possible oui/non) ou du contexte clinique (demande isolée, unique) : achat centralisé ou local.

ETAPE 2 SI ACHAT CENTRAL, LANCLEMENT DE LA PROCÉDURE D'ACHAT

AGEPS - UF EAM

- 1. Demandes d'offres de prix et de documentations scientifiques**
 - > **filiale + sociétés importatrices** (5 en France) si fabricant étranger avec filiale en France
 - > **sociétés importatrices** si fabricant étranger sans filiale en France
 - > **laboratoire fabricant** si français.
- 2. Analyse des offres et conformité des produits avec les exigences de l'AFSSaPS**
 - > Vérifications : nom de spécialité, DCI, dosage, laboratoire fabricant
 - > Évaluation et comparaison : informations scientifiques fournies (RCP), Quantité Minimale Livrée, délais de livraison, prix,

Non conformité la plus fréquemment rencontrée : laboratoire fabricant proposé par l'importateur ± celui de l'AFSSaPS > Recherches complémentaires

- > Si changement de nom ou fusion/acquisition de la société et non mise à jour AFSSaPS : **CONFORME**
- > Si intermédiaire supplémentaire (grossiste étranger) et confirmation du fabricant d'origine : **CONFORME**
- > Dans tous les cas, si fabricant d'origine différent : **NON-CONFORME** (offre non retenue).

AGEPS
Direction des achats

- 3. Mise en œuvre de la procédure d'achat : choix du mieux disant parmi les offres conformes.**

> Référencement définitif : référencement dans la base des marchés et création du code produit AGEPS

Si le produit est gratuit : > approvisionnement direct par la PUI.

AGEPS
SAD Nanterre

- 4. Mise en place du circuit d'approvisionnement**

> Évaluation d'un besoin ou non de stock central et demande le cas échéant, auprès de l'AFSSaPS. Si stock d'urgence (ex : antidotes...), l'ATU ne sera transmise que pour régularisation réapprovisionnement.

> Si stock tampon (dans le cadre de situations cliniques de survenues fréquentes), l'ATU restera indispensable à la commande.

> Contact avec le fournisseur retenu : modalités de commandes, de livraison et de stockage.

ETAPE 3 COMMUNICATION ET DIFFUSION DE L'INFORMATION

PUI Hôpitaux APHP

COMEDIMS CENTRALE

Informations : code produit AGEPS, fournisseurs retenus, modalités de commandes et de livraisons.

> fax SAD Nanterre :
01 46 69 13 94

> Joindre un bon de commande (avec le code produit) + la photocopie de l'ATU valide.

Saisine par UF EAM lors de tout référencement de médicament sous ATU payant.

Si ATU de cohorte, un dépôt de dossier pour le référencement sera obligatoirement demandé à la société.

L'expertise développée par l'AGEPS dans le domaine de l'évaluation et de l'achat des médicaments sous ATU, lui permet d'optimiser les délais de mise en œuvre des marchés pour mieux répondre à l'urgence du besoin comme dans la plupart des cas.

Le suivi centralisé de ces médicaments est plus que nécessaire, et particulièrement sur le plan financier comme en témoignent les chiffres 2007 communiqués dans ce bulletin. Ce suivi et cette expertise sont rendus possibles grâce à la coopération entre les PUI de l'AP-HP et les différents services de l'AGEPS.

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

UF EAM : Unité Fonctionnelle Evaluation Achats Médicaments de l'AGEPS (Paris)

SAD : Service Approvisionnement et Distribution de l'AGEPS (Nanterre)

LES DÉPENSES LIÉES AUX ATU EN QUELQUES CHIFFRES EN 2007 :

2006 17,6 M€

soit 3,2% du budget médicament

2007 32,1 M€

soit 5,3% du budget médicament

Hausse + 83% (Soit + 14,5 M€) contre 34% en 2006

Les cinq premiers produits en valeur en 2007 :

Revlimid®, Isentress®, Thalidomide®, Haemate®

et Vidaza® représentent **50%** des dépenses en ATU (18,6 M€).

Helga JUNOT, Nicole POISSON, Grégory GAUDILLOT, Service EPBU



RECOMMANDATIONS DM D'OXYGÉNOTHÉRAPIE :

Le CODIMS central de l'AP-HP a décidé de rédiger et de diffuser des recommandations de bon usage des dispositifs médicaux d'oxygénothérapie, communes à l'ensemble des hôpitaux de l'institution. Le domaine étant vaste, il a été nécessaire de limiter le champ d'action à l'oxygénothérapie chez les patients en ventilation spontanée, non trachéotomisés, et d'exclure en amont, les sources d'oxygène, mais aussi la néonatalogie (des recommandations étant à venir par la Société Française de Néonatalogie) et l'oxygénothérapie hyperbare.

Un groupe de travail pluridisciplinaire (praticiens représentant les collégiales d'anesthésie réanimation, réanimation médicale, de pneumologie, de gériatrie et de pédiatrie, pharmaciens référents DM dans les PUI de l'AP-HP, cadres de santé désignés par la Direction centrale des soins infirmiers, membres du CODIMS et son président, membre de l'unité centrale Évaluation et Achats médicaments et DM et du secrétariat scientifique du CODIMS central) a ainsi été constitué et réuni à six reprises.

Le groupe de travail a suivi, à l'instar du groupe ayant travaillé sur le bon usage de la perfusion, une méthodologie rigoureuse ; notamment une synthèse de l'existant en terme de bon usage des DM d'oxygénothérapie (recensement des travaux effectués dans les hôpitaux de l'AP-HP, recherche bibliographique : articles, normes, recommandations).

Ces réunions de travail ont abouti à la rédaction d'un texte sur le bon usage comprenant 7 chapitres :

- Définition des termes relatifs à l'oxygénothérapie
- Réglementation
- Indications de l'oxygénothérapie
- Posologies
- Dispositifs médicaux d'administration, avec l'élaboration d'un logigramme de choix du dispositif d'administration de l'oxygène,
- Humidification
- Précautions d'emploi

Le point fort à souligner dans ces recommandations est celle portant sur l'humidification :

Le groupe de travail recommande l'abandon de l'utilisation systématique de dispositifs médicaux d'humidification non chauffants associés à l'oxygénothérapie, à l'exception de situations particulières (néonatalogie et réanimation pédiatrique).

Il est à souligner que certains établissements de l'AP-HP ont d'ailleurs supprimé l'humidification depuis plusieurs années (dont l'HEGP depuis 3 ans) sans effet indésirable rapporté pour les patients.

Physiologiquement, les voies aériennes supérieures (VAS) protègent les poumons en réchauffant (37°C) et humidifiant (44 mg H₂O/L) les gaz inspirés. L'oxygène médical est beaucoup plus sec que l'air ambiant, imposant un surcroît de travail aux VAS.

L'humidification à froid permet à l'oxygène de passer d'une humidité nulle à une humidité comprise entre 15 et 20 mg H₂O/L, approximativement équivalente à celle de l'air ambiant. Les dispositifs chauffants permettent quant à eux de dépasser les 30 mg H₂O/L.

De nombreux services ont pris l'habitude d'humidifier l'oxygène, sur l'hypothèse que cela améliorerait le confort des VAS. Cette pratique est très coûteuse et peu justifiée.

En effet :

-Deux études démontrent que l'humidification à froid n'améliore pas le confort des VAS des patients. Une seule étude retrouve une amélioration de la sensation de sécheresse des VAS, ne justifiant pas l'humidification systématique.

-A titre d'exemple, en oxygénothérapie à faible débit < 4 L/min, l'oxygène médical représente moins de 20% du volume courant du patient, l'assèchement qu'il impose est donc toujours inférieur à 5 mg H₂O/L, donc négligeable.

Il persiste toutefois des situations particulières où l'humidification peut se justifier sur des considérations théoriques (c'est-à-dire sans preuve scientifique à ce jour). Ces situations concernent tout particulièrement la pédiatrie du fait de l'étroitesse des VAS et de l'absence de respiration buccale avant 3 mois. Le cas particulier de la néonatalogie sort de l'objet des présentes recommandations. Pour les enfants hors période néonatale nécessitant une oxygénothérapie à fort débit (fort pourcentage d'O₂ dans le volume courant du patient), avec fragilité particulière des voies aériennes supérieures, l'humidification de l'oxygène est à considérer ponctuellement.

Pour ces rares indications, des flacons à usage unique pré-remplis d'eau stérile type Aquapack® ou Respiflo® doivent être utilisés, mais une humidification « théoriquement optimale » obtenue grâce à des systèmes chauffants peut être discutée, bien qu'elle soit plus onéreuse et appartienne plus spécifiquement au domaine de la réanimation.

Dans tous les cas, l'utilisation de barboteur est à bannir. De plus, il importe de prévoir l'acquisition d'adaptateurs type olive permettant le raccordement direct de la tubulure.

Cette démarche d'abandon de l'utilisation de dispositifs d'humidification doit être localement accompagnée d'une campagne d'information à l'intention des prescripteurs et personnels soignants.

CB - ALC

Nouveaux avis

CODIMS du 19 mars 2008

AVIS FAVORABLES

à l'inscription sur la liste des dispositifs médicaux admis à l'AP-HP et à la mise en œuvre de la procédure d'achat sans mise en concurrence :

- **Biostar®** (NMT medical) Il s'agit d'un implant de réparation intra-cardiaques au niveau de l'oreillette tels que le **foramen ovale perméable (FOP)** et la **communication inter-auriculaire (CIA)**. Il est à noter que la seule indication validée et remboursée par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour la fermeture de foramen ovale perméable est l'association du FOP à un syndrome de platypnée orthodéoxie.
- **l'implant prémonté sur le système Qwikload Plus®**,
- **le cathéter de pose « Rapid Transport Delivery Catheter ».**

Biostar® est destiné à l'occlusion par cathétérisme des défauts intra-cardiaques au niveau de l'oreillette tels que le **foramen ovale perméable (FOP)** et la **communication inter-auriculaire (CIA)**. Il est à noter que la seule indication validée et remboursée par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour la fermeture de foramen ovale perméable est l'association du FOP à un syndrome de platypnée orthodéoxie.

Une étude sur la fermeture des FOP est en cours dans le cadre d'un programme de Soutien aux Thérapeutiques Innovantes et Coûteuses (STIC). Il s'agit d'un essai thérapeutique randomisé et d'une étude coût-efficacité comparant le traitement par anti-agrégants plaquettaires, anticoagulants et fermeture endovasculaire du foramen après un infarctus cérébral associé à un foramen ovale perméable. Dans cette étude, les dispositifs médicaux ne sont pas définis. Dans ce cadre, l'AP-HP a dans un premier temps expertisé et admis l'ensemble des DM disponibles dans cette indication, ces cinq DM étant inscrits sur la ligne générique correspondante. Après analyse des consommations, le dispositif Helex®, non utilisé, a été retiré de la liste des DM admis à l'AP-HP. Les experts souhaiteraient que Biostar® soit disponible dans le cadre du STIC mais à un prix équivalent à celui des implants synthétiques.

Le CODIMS émet un avis favorable, sous réserve de son inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) et de l'obtention d'un prix de remboursement.

- **DC BEAD®** (Térumo) Il s'agit d'un implant d'embolisation artérielle chargeable extemporanément à la doxorubicine.

Il est constitué de microparticules sphériques de polyvinylacétate (PVA), calibrées, non biodégradables et en suspension dans du sérum physiologique tamponné. Un monomère d'AMPS (2-acrylamido-2-méthylpropanesulfonate) a été greffé sur le PVA ; celui-ci est capable de réaliser des liaisons ioniques avec les ions du milieu dans lequel il se trouve.

DC Bead® est présenté en flacons de 2 mL de microsphères en suspension dans 6 mL de sérum physiologique ; quatre granulométries différentes sont disponibles.

DC Bead® est indiqué dans le traitement par chimioembolisation des tumeurs malignes hypervascularisées. Les études disponibles portent essentiellement sur les **carcinomes hépatocellulaires (CHC)**.

Les experts sollicités reconnaissent que la mise en œuvre de chimioembolisation dite « lipiodolée » n'est actuellement pas standardisée (doses variables de médicament anticancéreux et de la taille des particules). Par conséquent, la mise à disposition d'une procédure précisant les doses de médicament et de particules ainsi que les modalités de reconstitution mieux cadrées sont un progrès indiscutable. DC Bead® apporte une sécurité d'utilisation supplémentaire.

Le CODIMS émet un avis favorable, sous réserve de la mise en place par la société Térumo d'un registre de suivi de tous les patients bénéficiant de la technique DC Bead® à l'AP-HP et d'un retour d'informations concernant les données de tolérance et d'efficacité au CODIMS central. Cette décision sera néanmoins soumise à la validation du CEDIT.

- **SAPIEN®** (Edwards Lifesciences) Il s'agit d'un système de remplacement de la valve aortique par voie percutanée. Sapien® est une valve à trois feuillets en péricarde bovin montée sur un stent en acier inoxydable et un ballon gonflable, présentée dans une solution stérile de glutaraldéhyde. La mise en place de cette valve peut se faire selon deux voies d'abord : la voie fémorale et la voie trans-apicale impliquant deux cathéters de pose différents.

Deux tailles de valves sont disponibles :
-23 mm pour un anneau natif allant de 18 à 20 mm,
-26 mm pour un anneau natif allant de 21 à 25 mm.

La valve Sapien® est indiquée dans le traitement des patients présentant une sténose aortique symptomatique (surface valvulaire aortique inférieure à 0,8 cm²) nécessitant un remplacement de la valvule aortique et présentant un risque élevé de mortalité opératoire ou « non opérables » selon une ou plusieurs des évaluations de risque suivantes :

- Logistic EuroSCORE supérieur à 20,
- STS Score supérieur à 10.

Nouveaux avis

... suite de la page 3 : CODIMS

Le bénéfice apporté aux patients par les valves Sapient® et Corevalve Revalving System® a été démontré et reconnu par la Haute Autorité de Santé (ASA de niveau 1). L'HAS a proposé une inscription sur la liste des DM remboursables dans le cadre d'une procédure accélérée, mais l'inscription de l'acte de remplacement de la valve aortique par voie percutanée à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) est toujours en attente. Celle-ci conditionne le remboursement de ces DM implantables. A ce jour ces DMI ne sont toujours pas remboursés.

La CEPP a également limité cette activité à 15 centres en France, devant répondre à des critères précis. Ces centres n'ont pas encore été désignés.

Le CODIMS émet un avis favorable à l'inscription de Sapient® et de Corevalve Revalving System® sur la liste des dispositifs médicaux admis à l'AP-HP. Mais dans l'attente de l'inscription de l'acte et de l'obtention d'un tarif de remboursement, un accord de la Direction des Finances semble indispensable à la mise en œuvre d'un achat centralisé (cet accord a été obtenu pour 2 centres à l'AP-HP).

AVIS DÉFAVORABLES

• G-VIR® (Hutchinson) (recours laboratoire)

Il s'agit de gants de chirurgie synthétiques, non poudrés, incluant un liquide désinfectant entre deux couches d'élastomères. Le gant est un matériau laminé constitué de 3 couches. L'épaisseur résultante du gant est similaire à celle d'un double gantage (500 µm). L'agent désinfectant est un mélange de chlorure de didécyl-diméthyl ammonium (produit majoritaire), de chlorure de benzalkonium et de digluconate de chlorhexidine.

Le CODIMS estime que les nouvelles études présentées n'apportent pas davantage de preuves sur l'efficacité du gant dans la prévention des accidents d'exposition au sang (AES) que les études précédentes. Seul un changement de la solution désinfectante comprise entre les deux couches d'élastomère en faveur d'une solution virucide, permettrait à ce produit d'obtenir une indication dans les AES et apporterait un nouvel intérêt au produit. Les experts sollicités ont, en outre, souligné le fait que le gant G-Vir® est trop épais, ce qui augmente le risque de piqûre.

CB

Groupe d'experts à venir

- Endoprothèses coronaires pharmacoactives (3^{ème} trim. 2008)
- Groupe Bon usage des DM utilisés en urologie 2008-2009

SANS ANALYSE PAS DE DIALYSE !

LE GROUPE D'EXPERTS « NÉPHROLOGIE-DIALYSE » S'EST RÉUNI POUR LA TROISIÈME FOIS : 10 CLASSES RÉVISÉES, 196 SPÉCIALITÉS ET 513 RÉFÉRENCES.

LES OBJECTIFS PLUS SPÉCIFIQUES DE CE GROUPE ONT CONSISTÉ À :

> **Établir une synthèse des habitudes de prescription** (ex : substitution envisageable des érythropoïétines, solutions de dialyse péritonéale...);

> **Réévaluer les classes médicamenteuses** (agents stimulant l'érythropoïèse et chélateurs du phosphates), à évaluer les besoins et définir des éléments d'appréciation des critères de choix selon les différentes techniques de dialyse (hémodialyse, hémofiltration, hémodiafiltration, biofiltration);

> **Émettre des recommandations de bon usage :**

- **Concernant les érythropoïétines** : les experts recommandent d'espacer le plus possible les injections d'érythropoïétines en situation stabilisée.

Le groupe insiste également sur la nécessité de disposer d'aiguilles sécurisées (transmis-

sion de l'information aux laboratoires). Le COMED insiste sur la nécessité de suivre les **recommandations de l'AFSSaPS concernant l'utilisation des érythropoïétines**, compte tenu du risque de thrombose si le taux d'hémoglobine est trop élevé. Le taux d'hémoglobine cible est inférieur ou égal à 12 g/dL bien qu'en pédiatrie, les taux recherchés pourraient être plus élevés (12-13 g/dL).

> **Émettre des avis sur les nouveaux produits (demande d'admission en cours) :**

- **Avis défavorable** à l'admission à l'AP-HP de **Dynépo®** (époïétine delta) (absence d'intérêt particulier hospitalier, avec une indication thérapeutique limitée à la néphrologie et sans argumentaire scientifique démontrant une meilleure efficacité ou tolérance par rapport aux autres érythropoïétines déjà disponibles [ASMR V]), **avec néanmoins une inscription sur le fichier grossiste-répartiteur (pour les suites de traitements) mais depuis, arrêt de commercialisation annoncé par le laboratoire, jusqu'à épuisement des stocks (janvier 2009).**

Concernant les trois autres spécialités (Eprex®, Néorecormon® et Aranesp®), elles sont maintenues admises à l'AP-HP (absence de mise en concurrence : **politique générale de l'AP-HP : non équivalence des érythropoïétines.**)

- **Avis défavorable** à l'admission à l'AP-HP de **Fosréno®** (carbonate de lanthane), **avec néanmoins une inscription sur le fichier grossiste-répartiteur, pour l'ensemble de ses dosages** (intérêt de la forme galénique du carbonate de lanthane (diminution du nombre de prises) avec un effet chélateur plus puissant que celui du sévélermer), **en recommandant de positionner ce produit en 2^{ème} intention** (problème de tolérance : augmentation du QTc et accumulation osseuse), en cas d'échec, de mauvaise tolérance ou mauvaise observance au Renagel® (sévélermer) actuellement disponible à l'AP-HP.

> **Faire le point sur une nouvelle technique** (anticoagulation régionale);

> **Envisager une rationalisation des besoins concernant notamment les solutions de dialyse péritonéale** (radiation des solutions non consommées depuis 2 ans et/ou contenant 1,75 mmol/L de calcium, tout en soulignant que les solutions de dialyse péritonéale restent difficilement substituables (captivité vis-à-vis des cycleurs, patients stabilisés avec un type de soluté et une technique) et les concentrés acides d'hémodialyse (radiation des formes bidons).

> **Évaluer les besoins concernant les hémodialyseurs et les accessoires de dialyse** (filtre, cathéter, aiguilles), en préparation du renouvellement de l'appel d'offres concerné.



TRANPLANTONS NOUS DANS LE VIF DU SUJET...

L'ENSEMBLE DES MÉDICAMENTS UTILISÉS EN TRANSPLANTATION À L'AP-HP A ÉTÉ RÉÉVALUÉ POUR LA PREMIÈRE FOIS : 9 CLASSES RÉVISÉES, 32 DCI, 36 SPÉCIALITÉS ET 63 RÉFÉRENCES.

LES OBJECTIFS PLUS SPÉCIFIQUES DE CE GROUPE ONT CONSISTÉ À :

> **Faire une synthèse des habitudes de prescription**, dans le cadre de la transplantation, afin de tenter de dégager un consensus (difficile en pratique);

> **Positionner les classes thérapeutiques** les unes par rapport aux autres (ex : anticorps polyclonaux versus anticorps monoclonaux...);

> **Envisager une rationalisation des besoins** concernant notamment les **solutions de conservation d'organes** :

- **Tendance actuelle** : privilégier les solutions extracellulaires, avec PEG de haut poids moléculaire comme colloïde préférentiel;

EN CONCLUSION, LE GROUPE D'EXPERTS EST FAVORABLE À :

pour les solutions intracellulaires :

- Maintien de Viaspan® (solution de référence),
- Radiation de Custodiol® (consommations peu importantes) avec l'accord des centres utilisateurs de cette solution.

pour les solutions extracellulaires :

- Maintien de Perfadex® (pour son indication pulmonaire),
- Maintien de IGL-1®,
- Maintien de Celsior® (intérêt en transplantation cardiaque),
- Admission de Scot30 reins® et Scot15® (simplicité d'utilisation et absence d'un composant énergétique).

> **Évoquer des problématiques diverses :**

- Difficultés d'approvisionnement (ganciclovir injectable),
- Arrêts de commercialisation annoncés (Lymphoglobuline®, Zenapax®),
- Difficultés de négociation de prix (Lymphoglobuline®- Thymoglobuline®),
- Commercialisation à venir (génériques de la ciclosporine, voie orale),
- Proposer des alternatives (ex. Simulect® pour Zenapax® en arrêt de commercialisation).

(cf. détail dans les comptes-rendus des groupes d'experts « Médicaments utilisés en transplantation » du 15 octobre 2007 et « Néphrologie-Dialyse » du 11 décembre 2007 ainsi que le compte-rendu du COMED du 25 mars 2008, disponibles sur le site de la COMEDIMS).

Nouveaux avis

MÉDICAMENTS ADMIS :

- **Atripla**® (ténofovir 245 mg, emtricitabine 200 mg, efavirenz 600 mg /BMS), en comprimé : **avis favorable** (première trithérapie anti-rétrovirale en une seule prise par jour) (Bureau 15/04/2008).
- **Daunoxome**® (daunorubicine/Gilead Science ; nouveau titulaire : Diatos), en dispersion liposomale à diluer injectable : **avis favorable au maintien** (indiqué dans le sarcome de Kaposi ; liste T2A et réservé à l'usage hospitalier) (Bureau 15/04/2008).

- **Ionsys**® (fentanyl/Janssen-Cilag), en dispositif transdermique iontophorétique : **avis favorable** (intérêt thérapeutique hospitalier : prise en charge de la douleur) **sous réserve** de :

1) **Suivi de l'utilisation de ce produit par les CLUD et les COMED-DIMS locaux** (programme de formation),

2) **Recommandations de bon usage** : respecter l'indication, la durée du traitement et les services concernés :

Indication : le traitement des douleurs post-opératoires aiguës modérées à sévères, uniquement en milieu hospitalier,

Durée de traitement : la durée maximale de traitement est de 72 heures (3 dispositifs).

Services cliniques concernés à l'AP-HP : le COMED recommande l'utilisation de cette spécialité en **post-opérateur uniquement** (en continuant la surveillance : risque de dépression respiratoire). Cette spécialité sera donc réservée à l'AP-HP, aux salles de réveil et aux services de chirurgie.

3) **Nécessité d'études pharmaco-économiques** : registre de laboratoire prévu (étude épidémiologique) et étude AP-HP à mettre en place.

Ce dossier sera réévalué dans un délai de 2 ans sur la base des données pharmaco-économiques disponibles (COMED 25/03/2008).

- **Singulair**® (montélukast/MSD) en comprimés 5 et 10 mg : suite à un **recours laboratoire, avis favorable** (actuellement disponible auprès du grossiste-répartiteur) (intérêt pour les hôpitaux pédiatriques) (COMED 25/03/2008).

- **Tasigna**® (nilotinib/Novartis Pharma) en gélule 200 mg, indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome de Philadelphie positif, en phase chronique et en phase accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur incluant l'imatinib (Glivec®), admis à l'AP-HP (suite d'ATU, Bureau 12/02/2008) (COMED 25/03/2008).

- **Torisel**® (temsirolimus/Wyeth), en solution pour perfusion 25 mg/mL, indiqué dans le traitement de première intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique (suite d'ATU, Bureau 12/02/2008) (COMED 25/03/2008).

- **Tyverb**® (lapatinib/GSK), en comprimé pelliculé 250 mg, indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs ErbB-2, chez des patientes réfractaires ayant reçu un traitement incluant une anthracycline, un taxane et le trastuzumab (Herceptin®) et en progression, et pour lesquelles la poursuite ou la reprise du trastuzumab ne sont pas indiquées (suite d'ATU, Bureau 12/02/2008) (COMED 25/03/2008).

- **Vectibix**® (panitumumab/Amgen), en solution à diluer pour perfusion 20 mg/mL, indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique EGFR+, après échec des régimes de chimiothérapie standard (fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécane), en monothérapie, chez des patients dont la tumeur présente un gène Kras non muté (suite d'ATU, Bureau 12/02/2008) (COMED 25/03/2008).

- **Versatis**® (lidocaïne/Grünenthal), en compresse imprégnée 5 %, indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes (suite d'ATU, Bureau 12/02/2008) (COMED 25/03/2008).

- **Yondelis**® (trabectedine/Pharma Mar), en poudre pour solution à diluer pour perfusion 0,25 et 1 mg (réservé à l'usage hospitalier), indiqué dans le traitement du sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitement à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide, ou chez des patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments (suite d'ATU, Bureau 12/02/2008) (COMED 25/03/2008).

COMPLÉMENTS DE GAMME ACCEPTÉS (ADMIS AP-HP OU VIA GROSSISTE-RÉPARTITEUR) :

- **Aranesp**® 130 µg (darbepoétin alpha/Amgen), solution injectable en seringue préremplie 0,65 ml et stylo prérempli (SureClick®) en complément des autres dosages déjà tous disponibles à l'AP-HP (intérêt pour adapter la posologie, espacement des injections), Ar-

rêt de commercialisation du dosage 15 µg (Bureau 12/02/2008).

- **Aricept**® (chlorhydrate de donépézil/Esai) : **maintien à l'AP-HP des formes orales** (moins fragiles : convient pour les automates de dispensation) **et orodispersibles** (problèmes de déglutition) en conditionnement unitaire (Bureau 15/04/2008).

- **Baraclude**® (entécavir/BMS), **en solution buvable à 0,05 mg/mL** (adaptation de la posologie chez l'insuffisant rénal) : **pour régularisation**, maintien de l'avis favorable à l'admission à l'AP-HP, émis par la COMAI du 20/09/2006 (Bureau 15/04/2008).

- **Benefix**® (nonacog alfa/Wyeth) **2 000 UI**, en poudre et solvant pour solution injectable : nouvelle présentation en complément des dosages disponibles à l'AP-HP : 250, 500 et 1000 UI, pour lesquels un changement de présentation est intervenu le 17/03/2008 (Bureau 15/04/2008).

- **Hycamtin**® (topotécane/GSK) :

> **en poudre pour solution à diluer pour perfusion à 4 mg : changement de présentation** ; le flacon 5 mL (admis à l'AP-HP) est substitué par un flacon 17 mL (même concentration) à un prix équivalent (harmonisation européenne).

> **en gélules 0,25 et 1 mg** : avis favorable à l'admission à l'AP-HP, en complément de la forme injectable 4 mg (Bureau 27/05/2008).

- **Kogenate**® (octocog alfa/Bayer) **2 000 UI**, **en poudre et solvant pour solution injectable avec système Biojet**® : avis favorable à l'admission à l'AP-HP, en complément des autres dosages déjà disponibles (250, 500 et 1 000 UI) sans être un critère discriminant lors du prochain appel d'offres (Bureau 27/05/2008).

- **Levemir**® (insuline détémir/NovoNordisk) en cartouches de 3 ml en stylo prérempli multidose jetable (**InnoLet**®), en complément des présentations stylo Flexpen® et cartouche Penfill® déjà disponibles à l'AP-HP (intérêt pour les patients diabétiques âgés, mal voyants ou ayant des difficultés de préhension) (Bureau 12/02/2008).

- **Méthadone gélule**® (Bouchara Recordati) **en gélule à 1, 5, 10, 20 et 40 mg** : **avis favorable à l'admission à l'AP-HP**. Le produit est déjà disponible en ville. (Bureau 27/05/2008).

- **Rebetol**® (ribavirine/Schering-Plough), **en solution buvable 40mg/ml**, en complément des présentations gélules 200 mg de ribavirine déjà disponible à l'AP-HP (intérêt pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et des adolescents) (Bureau 12/02/2008).

- **Requip LP**® (ropinirole/GSK), **comprimés 2, 4 et 8 mg** (réduction du nombre de prises quotidiennes de trois à une seule prise) en complément des présentations à libération immédiate déjà disponibles à l'AP-HP (Bureau 15/04/2008).

MISES EN CONCURRENCE :

- **Geltim LP**® (timolol/Théa) en gel ophtalmique 1mg/g en unidose : **avis favorable à la participation à la prochaine mise en concurrence** sur la DCI « timolol » (janvier 2009) **entre les formes gel et liquide** (Bureau 12/02/2008).

- **Héparine sodique Panpharma**® en solution injectable 25 000 UI/5 mL : **avis favorable à la participation à la prochaine mise en concurrence sur la DCI « héparine sodique »** (janvier 2009) (Bureau 27/05/2008).

- **Paracétamol Panpharma**® en solution pour perfusion 10 mg/mL, 500 mg/50 mL et 1 g/100 mL, **en poche PVC** : **avis favorable à la participation à la prochaine mise en concurrence sur la DCI « paracétamol injectable »** (janvier 2009) **entre les formes flacons et poches** (en privilégiant les formes poches) (Bureau 27/05/2008).

SUITES DE GROUPES D'EXPERTS COMED AP-HP :

- **Adalate**® (néfédipine/Bayer), **en capsule 10 mg (radié par le groupe « Cardiologie » 2005 ; absence d'intérêt en cardiologie) : inscription sur le fichier grossiste-répartiteur** (protocole d'utilisation comme tocolytique dans les menaces d'accouchement prématuré) avec suivi des consommations (utilisation restreinte à la gynécologie-obstétrique) (Bureau 27/05/2008).

- **Xolaam**® (hydroxyde d'Al et de Mg/RPG) en suspension buvable (radié par le groupe « Hépatogastro-entérologie » 2007 : absence d'intérêt) : **inscription sur le fichier grossiste-répartiteur** (reconstitution de l'anti-rétroviral Videx®, poudre pour suspension buvable) (Bureau 27/05/2008).

- **X-Prep**® (séné/MedaPharma) **en poudre orale 5 g (radié par le groupe « Hépatogastro-entérologie » 2007 : mésusage) : inscription sur le fichier grossiste-répartiteur** (constipation rebelle au Movicol®) avec suivi des consommations (surveiller le mésusage) (Bureau 27/05/2008).

MÉDICAMENTS EN ATU :

- **Voraxaze**® 1 000 UI (carboxypeptidase G2/ Protherics PLC), poudre pour solution pour perfusion (traitement des intoxications aiguës par le méthotrexate) : **stockage permanent de 8 flacons** (au lieu de 4 : problématique d'approvisionnement le week-end) dans le Service Approvisionnement et Distribution de l'AGEPS (Bureau 12/02/2008).

SUITES D'ATU :

avis favorable temporaire dans l'attente de l'évaluation de ce dossier par le COMED de novembre 2008 :

- **Circadin**® (mélatonine/Lunbeck), **en comprimé à libération prolongée** (AMM européenne obtenue le 29/06/2007 dans le traitement de l'insomnie primaire chez patients > 55 ans après que des ATU nominatives payantes aient été délivrées essentiellement pour une autre indication ne rentrant pas dans le cadre de cette AMM : la régularisation des cycles du sommeil chez les enfants autistes ou aveugles) : **avis favorable temporaire à l'AP-HP pour assurer les suites de traitements initiés sous ATU (hors AMM) avec prolongation de la rétrocession.**

Pour les nouveaux patients (indication hors AMM) : dérogation DGS dès le dépôt de la demande d'agrément par le laboratoire. Des experts seront sollicités pour analyser les données bibliographiques du dossier (indications hors AMM) (Bureau 27/05/2008)

AVIS DÉFAVORABLE :

- **Eligard**® (leuproréline/Astellas ; analogue GnRH), en poudre et solvant pour solution injectable 45 mg : **avis défavorable** (absence d'intérêt hospitalier d'un schéma d'administration/6 mois) (Bureau 27/05/2008).

- **Isfondine**® (solution de Ringer acétate/B Braun), en solution pour perfusion : avis défavorable en l'absence de données cliniques d'utilisation dans les populations cibles (insuffisants hépatocellulaires, polytraumatisés, traumatisés crâniens) et d'une ASMR V. (COMED 25/03/2008).

- **Savène**® (dexrazoxane/Topotarget ; Novex Pharma), en poudre pour solution à diluer pour perfusion 20 mg/mL (traitement de l'extravasation des anthracyclines) : **avis défavorable à l'admission à l'AP-HP** (alternative : Cardioxane® (estimée comparable) en actualisant le référentiel de cette spécialité) (COMED 25/03/2008).

ARRÊTS DE COMMERCIALISATION :

- **Daivonex**® (calcipotriol/Léo) **pommade à 50 µg/g** : admission de la forme crème à l'AP-HP (en substitution de la forme pommade arrêtée, en janvier 2008) (Bureau 12/02/2008).

- **Septopal**® 4,5 mg de gentamicine billes pour usage chirurgical (Biomet France) : dans l'attente de la disponibilité d'une spécialité équivalente (en importation) (disponibilité de Septocol®, compresses imprégnées gentamicine) (Bureau 12/02/2008).

RADIATION :

Les médicaments concernés par le déremboursement et perte d'agrément aux collectivités, en date du 01 janvier 2008, sont :

- Admis à l'AP-HP :**
- Torental® 100mg et 300 mg injectable,
 - Persantine® 75mg comprimé.
- Inscrits sur le fichier grossiste répartiteur :**
- Torental® forme orale, Gomenoleo® 2%, 5% et 10%, Huile gomenolee 5%, Geneserine® 3 gouttes 30ml, Praxinor®, Trivastal® 3mg injectable.

MAIS maintien des formes orales de Fonzylane® et Praxilène®, disponibles sur le fichier du grossiste répartiteur (SMR faible dans l'artériopathie périphérique et maintien de l'agrément collectivités) (Bureau 12/02/2008)

Groupe d'experts à venir au cours du 4^{ème} trimestre 2008 :

RADIOLOGIE : • Produits de contraste et d'IRM

COMMISSION DES ANTI-INFECTIEUX

LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES A BAISSÉ DE 6 % EN 2006 !

L'AP-HP s'est engagée en 2006 à réduire sa consommation d'antibiotiques pour contribuer à la maîtrise des résistances bactériennes et préserver ainsi l'efficacité de ces traitements.

Pour ce faire, elle s'est associée à l'Assurance maladie pour sensibiliser les prescripteurs et plus largement l'ensemble des professionnels de l'AP-HP à cette démarche. Une opération en bonne voie eu égard à la baisse de 6 % mesurée sur la première année.

Après les messages « savoir dire non aux antibiotiques » et « mieux utiliser les antibiotiques », le message développé en 2008 incite à la prévention des infections : prévention de la transmission croisée par l'hygiène des

mains notamment, mais aussi prévention des infections par la vaccination des patients et des personnels ou par la limitation des dispositifs invasifs (cathéters, sondes urinaires...).

Pour plus d'informations, vous pouvez prendre contact avec le référent en antibiothérapie de votre hôpital, ou consulter le site intranet : <http://antibiotiques.aphp.fr>



Sandra FOURNIER
Direction de la Politique
Médicale de l'AP-HP

INFORMATIONS ÉCONOMIQUES

LES CONSOMMATIONS DES MÉDICAMENTS DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE L'AP-HP EN 2007

La consommation hospitalière de médicaments représente, en 2007, plus de la moitié des dépenses totales (56,8%) et est en hausse de 10% (345,5 M€ contre 314 M€ sur la même période 2006). 60,7% des dépenses correspond aux médicaments « hors-GHS », en progression de 9,4% alors que les médicaments inclus dans les GHS progressent de 11,7%.

La rétrocession représente moins de la moitié des dépenses (43,2%) et est en augmentation d'environ 8,8% (263,3 M€ contre 241,9 M€ en 2006).

1) PRODUITS UTILISÉS EN HOSPITALISATION : DES DÉPENSES TOUJOURS TRÈS CONCENTRÉES

Dix sous classes thérapeutiques (sur 125) représentent environ les deux tiers des dépenses. En premier, les anticancéreux représentent 30,5% du total des dépenses et sont en forte progression (+13,9%) par rapport à 2006. Les évolutions des dépenses des anticancéreux sont cependant différentes. En effet, d'une part l'Eloxatine® (oxaliplatine) diminue de -6,6% (effet prix) et le Taxotere® (docetaxel) diminue

de -11% (effet quantité), d'autre part la progression des nouveaux anticancéreux coûteux cetuximab (Erbix®), bortézomib (Velcade®), bevacizumab (Avastin®) et pemetrexed (Alimta®) se poursuit (effet quantité). Viennent ensuite les facteurs de la coagulation en diminution de 11,4% qui représentent 8,5% du total. L'évolution des dépenses de cette classe est très variable selon les périodes, car liée à la prise en charge en hospitalisation de patients atteints de certaines pathologies (exemples hémophilie et facteurs de coagulation, patients avec anticorps).

A noter, la forte progression de la classe « enzymes » (+78,1% en valeur). Cette classe regroupe des médicaments pour maladies orphelines : Gaucher, Fabry... L'augmentation constatée semble liée surtout à une augmentation des quantités consommées en hospitalisation de la spécialité Cerezyme®. Ceci s'explique par le fait qu'avant la prise en charge de cette spécialité coûteuse en sus des GHS, le Cerezyme® était rétrocédé puis administré en hôpital de jour.

Par ailleurs, nous pouvons constater au sein de cette classe, une augmentation en valeurs de l'α-glucosidase alpha (Myozyme® ; +500%), du galsulfase (Naglazyme® ; +80%), de l'idursulfase (Elaprase® ; NS).

Les 30 premiers médicaments (parmi lesquels 22 hors-GHS) représentent 59% du total. Le rituximab (Mabthera®) (21,5 M€) occupe le premier poste de dépenses, progressant de 20,5% (nouvelle indication dans la polyarthrite rhumatoïde). Les immunoglobulines polyvalentes occupent dorénavant la deuxième place (19,6 M€) et progressent de 20,9%, progression qui est liée à un effet quantité (environ 497 kg en 2006 d'Ig IV

Nouveaux avis

MÉDICAMENTS À ÉVALUER OU À RÉÉVALUER :

• **Isentress®** (raltégravir ; VIH) : avis favorable au maintien (médicament auparavant disponible en ATU nominative payante puis de cohorte) de cette spécialité à l'AP-HP (avancée thérapeutique (patients en échec thérapeutique) avec un profil de tolérance acceptable et peu d'interactions médicamenteuses) (COMAI 10/06/2008).

ARRÊTS DE COMMERCIALISATION ; RUPTURES DE STOCK :

• **Pyocétal®** (cefsulodine) poudre pour préparation injectable IV à 1 g : arrêt de commercialisation avec des stocks suffisants en France pour couvrir les demandes jusqu'à fin août 2008 environ : nombreuses alternatives déjà disponibles à l'AP-HP dans le cadre du traitement des infections à *P. aeruginosa*

SB - ALC

UN POINT SUR L'ÉRYTHROMYCINE :

1) Concernant les formes orales :

Radiation (mauvaise tolérance digestive et toxicité rénale et cardiaque de l'érythromycine) des formes orales suivantes : comprimé 500 mg, sachet 500 mg, suspension buvable 250 mg/5 mL avec en alternative la roxithromycine (Rulid®) admis à l'AP-HP (COMAI du 15/01/2008). Radiation du fichier grossiste répartiteur du sachet 125 mg pour son utilisation « hors infectiologie » comme prokinétique, y compris au long cours dans les gastroparésies (absence de données d'efficacité par voie orale, risque d'effets secondaires et impact écologique). (COMAI 07/10/2008).

2) Concernant les formes injectables :

Maintien à l'AP-HP du dosage 1 g (à la place du 500 mg proposé à l'admission par la COMAI du 15/01/2008, comme prokinétique dans le cadre de protocole lors de fibroscopies réalisées en urgence) : en raison de l'absence de données comparatives entre l'érythromycine et l'alternative proposée (spiramycine) dans les pneumopathies atypiques et du fait de la difficulté de mise en œuvre de la décision précédente (mise en place d'un marché pour un dosage d'injectable à 500mg pour l'utilisation comme prokinétique), la COMAI propose de laisser le choix de l'antibiotique aux prescripteurs dans les pneumopathies atypiques nécessitant une antibiothérapie, en soulignant que la prescription IV d'érythromycine doit être encadrée et en insistant sur la cardiotoxicité de l'érythromycine et sur le risque d'interactions médicamenteuses (COMAI 10/06/2008).

MAIS concernant l'utilisation de l'érythromycine comme prokinétique, la COMAI souhaite sensibiliser les prescripteurs sur l'impact écologique d'un tel traitement (risque de sélection d'entérobactéries résistantes).

Dans les pneumopathies atypiques, les recommandations sont les suivantes :

- en cas de légionellose avérée, de privilégier l'emploi d'une fluoroquinolone, activité bactéricide ; nombreuses données in vitro et cliniques (efficacité supérieure de la lévofloxacine par rapport aux macrolides), en conformité avec les recommandations de bon usage des fluoroquinolones précédemment émises par la COMAI ;

- en cas de pneumopathies atypiques nécessitant une antibiothérapie IV, de laisser le libre choix au prescripteur entre spiramycine IV et érythromycine IV comme antibiothérapie de première intention avec encadrement de la prescription d'érythromycine et en insistant sur sa cardiotoxicité telle qu'elle est mentionnée dans le Vidal surtout chez les personnes âgées et lors d'une utilisation en empilage aux urgences (facteurs de co-morbidité souvent non connus, notamment cardiovasculaires) et sur le risque d'interactions médicamenteuses.

L'administration de l'érythromycine se fait en perfusion intraveineuse continue ou en perfusion intraveineuse discontinue ; elle doit alors être fractionnée en 4 prises par 24 heures, la durée d'administration de chaque prise doit être au minimum de 60 minutes. Une surveillance de l'électrocardiogramme est recommandée pendant la durée de la perfusion chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires ; l'allongement de l'espace QT doit conduire à l'arrêt de la perfusion.

Infos économiques

contre 535 kg en 2007) mais également à un effet prix. L'inflximab (Remicade®) (19,4 M€) bien que rétrogradé à la troisième place, continue sa progression (12,5%) due à l'augmentation des quantités consommées (son prix étant stable). Cette évolution peut être expliquée par des extensions d'indications et de nouveaux schémas posologiques.

Parmi les **antifongiques**, la caspofungine (Candidas®) augmente de 5,3% soit 0,3 M€. Par ailleurs, l'amphotéricine B liposomale (Ambisome® et autres) reste stable (+0,9%) alors que le voriconazole (Vfend®), sorti pour les formes orales de la liste hors GHS en septembre 2007, diminue de -3,5% (soit 0,1 M€).

Rang	Sous Classe (rang 2006)	Classe	Valeur 2007 hospitalisation (M€)	Valeur 2006 hospitalisation (M€)	variation	% évolution	% du total
1	Anticancéreux (1)	5A	105,5	92,7	12,9	13,9	30,5
2	Facteurs de coagulation (2)	2F	29,5	33,3	-3,8	-11,4	8,5
3	Immunoglobulines (3)	5G	22,7	18,8	3,9	20,6	6,6
4	Enzymes (6)	9P	21,2	11,9	9,3	78,1	6,1
5	Cytokines (4)	5E	20,2	17,7	2,6	14,5	5,9
6	Antifongiques (5)	1D	18,1	17,5	0,6	3,2	5,2
7	Immuno-dépresseurs (y compris SAL) (9)	5B	8,6	6,9	1,7	23,8	2,5
8	Antiviraux (7)	1C	8,3	8,4	-0,2	-1,9	2,4
9	Facteurs de croissance cellulaire (8)	5D	7,9	7,7	0,1	1,9	2,3
10	Divers médicaments cardiovasculaires (23)	2Z	4,8	2,2	2,5	114,5	1,4
Total des 10 premiers			246,7	217,2	29,5	13,6	71,4

2) MÉDICAMENTS RÉTROCÉDÉS : EN CONSTANTE ÉVOLUTION

Les dix premières sous classes thérapeutiques (sur 125) représentent environ 95% des dépenses de médicaments rétrocedés.

Les **trois premières classes** en terme de valeur sont : la **classe des antiviraux** suivie des **facteurs de coagulation** puis la classe intitulée « **divers médicaments cardiovasculaires** ».

• La **classe des antiviraux** (notamment antirétroviraux) représente 39,8% de la valeur de rétrocession (104,8 M€), il y a inversion de la tendance par rapport à 2006 soit une augmentation de 2,3% (en diminution de -15% en 2006). Les **anti-rétroviraux** représentent toujours une place prépondérante. A noter cependant une diminution pour la plupart des dépenses de rétrocessions, liées à la diminution du prix de ces produits, d'une part, et à la disponibilité en ville (double circuit de dispensation), d'autre part. Seules les dépenses de Truvada® (emtricitabine + ténofovir) et abacavir+ lamivudine (Kivexa®) sont en progression (soit les derniers anti-rétroviraux commercialisés).

Le tipranavir (Aptivus®) est sorti du palmarès du fait du double circuit de dispensation. De même, l'enfu-

virtide (Fuzeon®) et le fosamprenavir (Telzir®) diminuent respectivement de -2% et -0,9%.

• Au deuxième rang, figure la **classe des facteurs de coagulation** représentant 25,2% de la valeur de rétrocession soit 66,3 M€ (par rapport à 53,5 M€ en 2006, soit une augmentation de 23,9%). Le premier médicament rétrocedé était l'octocog (facteur VIII recombinant) pour une valeur de 38,3 M€ (33,3 M€ en 2006 ; +5,1%).

• Au troisième rang, on trouve la classe intitulée « **divers médicaments cardio-vasculaires** » comportant notamment les produits utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive : eprosténo (Flolan®) et bosentan (Tracleer®).

Le Flolan® est le deuxième médicament rétrocedé en terme de valeur (19 M€ contre 18,4 M€ en 2006 ; +3,1%). Quant à Tracleer®, il représente en valeur 7,6 M€ contre 6,2 M€ en 2006 (+22,8%).

• Enfin, la classe des **anticancéreux** (+16,5%) est passée de 17 M€ en 2006 à 19,9 M€ en 2007. Cette augmentation est due notamment au lenalidomide (Revlimid®) (8,2 M€ contre 2,4 M€ en 2006) et à la rétrocession des anticancéreux par voie orale.



ÉVOLUTION DES INDICES DE PRIX, QUANTITÉ ET STRUCTURE

Devant l'augmentation des dépenses d'une année à l'autre, les indices de prix et de quantité qui sont calculés sur un panier constant de produits entre deux années, témoignent respectivement de la part imputée à l'augmentation du prix des médicaments, de la part imputée à l'augmentation des consommations en quantités et de la part liée à la modification structurelle de la prescription (liées aux innovation, nouvelles présentations mais aussi disparitions de produits ou de références...).

L'**indice de prix** (calculé sur les cessions des hôpitaux) montre un Indice de prix stable en 2007 (-0,02% sur l'année 2007 par rapport à 2006). L'évolution des prix est liée à l'application des prix CEPS (lorsqu'ils sont inférieurs au prix d'achat antérieurement négocié par l'Ageps) et à l'arrivée de certains génériques.

Globalement, les **quantités** sont en augmentation (5,8%) en 2007 (contre +0,97% en 2006).

L'**indice de structure** est équivalent à celui de 2006 (1,04% contre 1,05%).



ÉVOLUTION DES DÉPENSES DES DISPOSITIFS MÉDICAUX IMPLANTABLES (DMI) HORS GHS

LES DMI SUIVIS EN 2007 :

Le suivi des dispositifs médicaux implantables (DMI) a débuté en 2004 par le suivi des DMI cardiovasculaires exclusivement. En mars 2005, une première liste de DMI orthopédiques concernant les prothèses articulaires de hanche, genou et épaule s'est ajou-

tée, ainsi que les implants mammaires et ORL, et les neurostimulateurs périphériques, étendant ainsi le suivi à d'autres disciplines médico-chirurgicales. En mai 2005, est également parue une liste de DMI orthopédiques ciblant en plus, les DMI d'ostéosynthèse du rachis. En 2006, de nouveaux DMI sont venus compléter cette liste (stents digestifs,

tuteurs urétéraux, neurostimulateurs centraux et implants de chirurgie maxillo-faciale, stent intracrânien Léo® (Balt) et stent coronaire pharmacodynamique Endeavor® (Medtronic).

Infos économiques

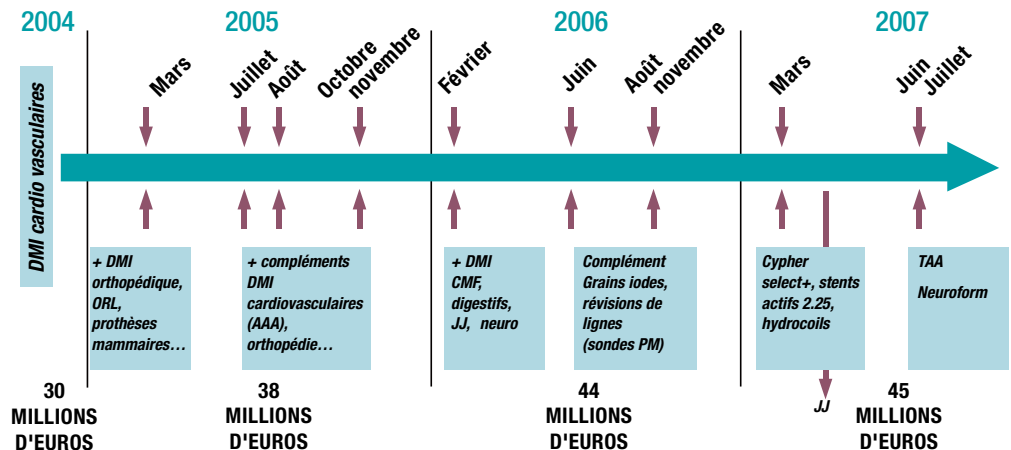


DMI EN SUS DES GHS À L'AP-HP : QUELS DMI, QUEL COÛTS ?

ÉVOLUTION DES COÛTS DES DMI EN SUS DES GHS

La liste a été ensuite peu modifiée, avec simplement des compléments de gammes et des révisions de lignes (sondes de stimulation cardiaque au 2^e semestre 2006, stents actifs de diamètre 2,25mm et hydrocoils au 1^{er} semestre 2007, stent intracrânien Neuroform® et endoprothèse de traitement des anévrismes de l'aorte thoracique).

Les tuteurs urétéraux (2500 sondes /an à l'AP-HP, 180 000 €/an) sont sortis de la liste au 1^{er} semestre 2007.



ÉVOLUTION GÉNÉRALE :

Les dépenses de DMI remboursables en sus des GHS à l'AP-HP sont en constante augmentation depuis 2004 : 26% entre 2004 et 2005 et de 15% entre 2005 et 2006. Pour l'année 2007, l'évolution est moins importante : +3,3% par rapport à la même période en 2006, soit 45 M€ de dépenses pour l'année 2007.



DMI EN SUS DES GHS À L'AP-HP : QUELS DMI, QUEL COÛTS ?

RÉPARTITION ET ÉVOLUTION DES DÉPENSES DMI T2A

Au sein de ces 45 M€ de dépenses pour l'année 2007, la répartition est la suivante :

> 64,3% des dépenses sont représentées par le secteur cardiovasculaire parmi lesquelles :

> 16,6% concernent les DMI endovasculaires utilisés en cardiologie tels que les stents coronaires, les dispositifs de fermeture de foramen ovale perméable ou encore les DM d'embolisation. Les évolutions les plus remarquables portent sur :

- les stents actifs implantés en 2007(3550 stents, -10%/2006), avec une baisse de prix importante (-10% en moyenne: baisse des prix CEPS, utilisation croissante du stent Endeavor® moins coûteux)
- les implants de fermeture de PFO (110 implants, +100%/2007).
- 9,4% concernent les DMI endovasculaires périphériques parmi lesquels figurent les endoprothèses vasculaires périphériques, les endoprothèses pour traitement des anévrismes de l'aorte, les filtres caves et les implants d'embolisation. Toutes ces catégories de DMI sont en progression en nombre d'implants posés et en dépenses.

> 25,1% concernent les dispositifs de rythmologie : stimulateurs et défibrillateurs cardiaques implantables avec une progression continue du nombre de poses défibrillateurs implantables triple chambre depuis 2005.

> et 13,1% la chirurgie cardiovasculaire représentée par les valves et les prothèses vasculaires.

> 22,8% des dépenses proviennent des DMI d'orthopédie (prothèses articulaires, DMI de chirurgie maxillo-faciale et d'ostéosynthèse du rachis) dont les dépenses sont en progression de 20%.

> les 11,3% des dépenses restantes soit 5,2 M€ sont représentées par les DMI d'urologie et gynécologie, les neurostimulateurs périphériques et centraux, les stents digestifs et les anneaux gastriques essentiellement.

Les économies potentielles réalisées grâce à la négociation des prix obtenus par la direction des achats de l'AGEPS et l'UF EADM pour l'AP-HP pour les DMI remboursés en sus des GHS sont de l'ordre de - 9,8% par rapport au prix de remboursement fixé par le CEPS, permettant de dégager un gain de 2,24 M€ au titre des recettes calculé comme étant 50% de la différence entre les dépenses d'achats avec négociation de prix AP-HP et le tarif LPPR des DMI concernés.

Jean-François HUSSON, Olivier PIAT, Pharmaciens,
Claire SANTARELLI, Biostatisticienne

UF Etudes Médico-Economiques et Référentiels du Service EPBU

Bilan économique par famille (en M€)	2005	2006	2007	Évolution 2006-2007
Chirurgie cardiovasculaire	5,51	6,51	5,98	8%
DMI rythmologie	10,43	11,35	11,44	+1%
DMI cardiologie interventionnelle	8,42	8,65	7,58	12 %
DMI endovasculaire périphérique	2,97	3,75	4,32	+15%
DMI orthopédie	8,18	8,64	10,40	+20%
DMI divers T2A	1,96	4,58	5,16	+12,6%
Total	38,12	44,07	45,53	+3,3%

le Bulletin de la Comedims
© AP-HP 2008



Directeur de la Publication :
Jean-François Bergmann (Lariboisière)

Rédacteur en chef :
Agnès Brouard [AB], Service EPBU, AGEPS

Comité de Rédaction :
Cécile Bard [CB], Sonia BEDJIDIAN [SB], Anne-Laure Cordonnier [ALC], Helga Junot [HJ], Bernard Sarut [BS] (Service EPBU, AGEPS), Vincent-Nicolas Delpech (Directeur AGEPS).

Comité de Lecture :
Christian Brun-Buisson (Henri Mondor), Jacques Chiras, Robert Farinotti (Pitié-Salpêtrière), Bruno Fantin (Beaujon), Pierre Faure (Saint-Louis), Roger Leverge (Lariboisière).

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

Diffusion :
Direction AGEPS – Brigitte Goulet (Communication)
Téléphone : 01 46 69 12 83

Conception : Agence Linéal : 03 20 41 40 76