

Le Bulletin de la Comedims

Le journal de la commission du médicament,
des dispositifs médicaux

Décembre 2014 / N°31



P. 2/3 COMEDIMS

- > **BON USAGE :**
Justifions les indications hors référentiels des médicaments hors GHS
- > **ORBIS :**
Vers un livret thérapeutique unique AP-HP

P. 4/5 COMED / COMAI

- > Nouveaux avis COMED
- > Nouveaux avis COMAI

P. 6/7 CODIMS (Dispositifs médicaux)

- > L'essentiel du groupe d'experts « Dispositifs utilisés en neuroradiologie interventionnelle »
- > Nouveaux avis CODIMS

P. 8 Infos économiques

- > Médicaments et dispositifs médicaux à l'AP-HP

> *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*

Quelques points forts d'actualités

L'innovation thérapeutique : incontournable mais à quel prix ?

édito

De nouveaux médicaments et dispositifs médicaux arrivent en permanence sur le marché et c'est le rôle de la COMEDIMS de l'APHP de réguler l'accès des patients hospitalisés à l'APHP aux véritables innovations thérapeutiques. Cette démarche implique la détermination de la place des nouveaux médicaments et dispositifs médicaux dans la stratégie thérapeutique d'une pathologie donnée, mais également simultanément, l'anticipation des implications organisationnelles et financières pour l'institution, en relation avec les coûts rajoutés mais aussi évités par l'arrivée de ces innovations thérapeutiques.

Le bon équilibre s'avère toujours difficile à trouver, d'une part, entre les désirs et impatiences des médecins comme des patients à bénéficier des derniers cris de l'innovation thérapeutique et d'autre part, les contraintes financières. La juste prescription restreint l'accès des médicaments aux patients répondant aux critères des indications définies dans le cadre de l'AMM (en ce qui concerne les médicaments) et dans les recommandations de l'HAS pour les DM de la liste LPP. C'est la base des exigences des organismes payeurs qui ne peuvent plus envisager l'augmentation constante des coûts des traitements que nous avons connus au cours des dernières décennies sans contrepartie sur l'organisation de la prise en charge des patients. De leur côté, les innovateurs eux-mêmes, industriels des entreprises pharmaceutiques et des dispositifs médicaux ne peuvent survivre sans retours sur investissements !

Malgré tout, la prise de conscience collective et les différentes mesures prises ces dernières années, ont abouti au fait que pour la première fois en 2012, les dépenses associées aux médicaments n'ont pas augmenté en France comme cela a été le cas chaque année au cours des dernières décennies. La dépense totale (TTC) en médicaments a représenté 38,8 Milliards d'Euros en 2012 en France, dont 27 Milliards pris en charge par l'assurance maladie !...

Les domaines thérapeutiques qui ont le plus bénéficié des nouveaux médicaments admis à l'APHP au cours de ces deux dernières années ont été ceux de l'oncologie, des maladies infectieuses et des maladies rares.



Professeur Philippe LECHAT
Président de la COMEDIMS AP-HP

Parmi les nouveaux médicaments admis à l'AP-HP, on peut citer :

● En oncologie :

Mélanome : ipilimumab (Yervoy®) et vémurafénib (Zelboraf®), avec d'autres médicaments prometteurs en fin de développement,

Cancer de la prostate : abiratérone (Zytiga®), enzalutamide (Xtandi®) + un radiopharmaceutique à base de radium (Xofigo®) et le dénosumab (Xgeva®) pour les métastases osseuses,

Cancer du sein HER+ : trastuzumab emtansine (Kadcyla®), pertuzumab (Perjeta®),

Cancer du poumon non à petites cellules : crizotinib (Xalkori®).

Leucémie aigue myéloïde : décatatine (Dacogen®),

Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens : brentuximab védotine (Adcetris®).

● Dans les maladies infectieuses :

Hépatite C : arrivée de médicaments antiviraux encore plus efficaces et mieux tolérés que les précédents télaprévir (Incivo®) et bocéprévir (Victrelis®) que sont le sofosbuvir (Sovaldi®), siméprévir (Olysio®), le daclatasvir (Daklinza®) et bientôt d'autres encore en cours de développement ou de mise sur le marché. On connaît le débat sur les prix très élevés et contestés de ces traitements, basés sur l'anticipation de la réduction des coûts évités à la société en relation avec la morbidité associée à cette maladie. Ces médicaments ont été admis à l'AP-HP en ATU ou en suite d'ATU, en attente des décisions finales sur les conditions de leur prise en charge.

Vaccins contre les méningites à méningocoque : Nimenrix® (mémningo A, C, W135 et Y) et surtout le Bexsero® actif contre certaines souches de méningocoque du groupe B,

HIV : nouvelles molécules antivirales comme la rilpivirine (Eduvant®), le dolutégravir (Tivicay®) et surtout des associations triple voire quadruple : Eviplera®, Stribild®,

Infections à Clostridium difficile : fidaxomicine (Dificlir®),

Antibiotiques : ceftaroline (Zinforo®) pour le traitement des infections de l'AMM à germes multirésistants mais sensibles à la ceftaroline.

● Dans les maladies rares :

Le lupus : bélimumab (Benlista®),

La mucoviscidose : tobramycine (Tobi Podhaler®), ivacaftor (Kalydeco®).

L'hypertension artérielle pulmonaire : riociguat (Adempas®),

La sclérose en plaques : diméthyl fumarate (Tecfidera®).

édito (suite)

Dans les cas où l'intérêt hospitalier de nouveaux médicaments ne concerne que trop peu de patients et n'ont pas à être délivrés en urgence, ces médicaments ne sont pas admis à l'APHP mais positionnés dans la liste des médicaments disponibles auprès du grossiste répartiteur lorsque c'est possible (nécessité de commercialisation en ville des médicaments, absence de restriction hospitalière). Cela a été le cas pour la pirfénone (Esbriet®) dans la fibrose pulmonaire idiopathique, Vyndaqel (Tafamidis®) dans l'amylose familiale à transthyrétine, bosutinib (Bosulif®) dans la leucémie myéloïde chronique, palipéridone (Xeplion®) dans la schizophrénie, etc...

● Bon usage et juste prescription

La mise à disposition de nouveaux médicaments, souvent très chers, impose une régulation stricte de leur prescription pour ne pas mettre en péril la maîtrise des dépenses de santé qui nous est imposée. La pression de la part de l'ARS est forte pour nous inciter à limiter en particulier les prescriptions non insuffisamment justifiées des médicaments coûteux hors GHS. Dans cette optique, la COMEDIMS a mis à disposition des prescripteurs un document de justification des prescriptions des médicaments coûteux hors GHS, à insérer dans le dossier des patients. Cette démarche peut d'ailleurs s'appliquer aux médicaments coûteux inclus dans le GHS. Par ailleurs, la COMEDIMS sollicite régulièrement l'aide des collèges pour les recommandations de prescription et la définition des indications à respecter pour les nouveaux médicaments à fort impact financier. Cela a été le cas pour l'ipilimumab (Yervoy®) avec les dermatologues, pour la dexmédétomidine (Dexdor®) avec les anesthésistes. Pour effectuer un suivi efficace de ces recommandations, il va devenir indispensable de pouvoir disposer d'outils informatiques pour la réalisation facilitée et généralisée de registres, nous permettant de suivre l'évolution en temps réel des prescriptions, du nombre de patients concernés à l'APHP et de l'impact des recommandations en particulier pour les médicaments et dispositifs médicaux à fort impact financier.

● Prescriptions en DCI et informatisation de la prescription

La loi de décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé a prévu qu'à partir de janvier 2015, toutes les prescriptions de médicaments devront comporter la mention de leur DCI (le décret d'application sur la certification des logiciels d'aide à la prescription est paru en novembre 2014). Outre les objectifs sécuritaires, cette mesure réduira la pression commerciale exercée par les laboratoires pharmaceutiques et facilitera la pénétration des génériques. C'est une petite révolution culturelle qui va s'opérer mais qui devra faire l'objet d'aménagement et de certaines exceptions. Il est ainsi prévu de ne pas prescrire en DCI pour les associations au-delà de deux principes actifs, ou encore pour les DCI complexes (celles des vaccins par exemple) ou à risque de confusion entre spécialités.

L'incorporation de la DCI dans les prescriptions sera facilitée par l'informatisation de la prescription, les logiciels effectuant automatiquement l'opération d'inclusion de la DCI. En ce qui concerne plus spécifiquement l'APHP, la COMEDIMS a mis en place un groupe de travail pour établir les règles de constitution du livret thérapeutique unique des médicaments disponibles à l'APHP et qui sera déployé avec la mise en place d'ORBIS.

● ATU et prise en charge post AMM – pré remboursement

Pour les médicaments sous ATU, il existe une période

critique correspondant à l'intervalle de temps entre l'obtention de l'AMM et l'établissement du statut du nouveau médicament en terme de niveau de remboursement, de prix et de prise en charge hors GHS ou non pour les hôpitaux. Le ministère a édité un arrêté dont la complexité atteint des sommets rarement égalés...

En pratique, il faut distinguer les poursuites d'ATU et les initiations :

- **Pour les poursuites d'ATU**, elles seront prises en charge si l'indication de l'ATU est reprise dans celle de l'AMM. Dans le cas contraire, elles pourront quand même être prises en charge si pour les ATU nominatives, l'indication de l'ATU n'a pas fait l'objet d'une évaluation défavorable et si pour les ATU de cohorte l'indication visée fait l'objet d'une extension d'indication en cours.
- **Pour les initiations de traitement**, trois cas de figure sont à considérer en fonction de la date de l'AMM :

1. ATU de cohorte avec AMM obtenue après janvier 2014 : la prise en charge est limitée aux indications de l'ATU. Si l'indication de l'AMM est plus large que celle de l'ATU, la prise en charge sera toutefois possible pour les patients en échec de traitement ou présentant une contre-indication aux alternatives ou pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Un mois après l'obtention de chaque AMM, l'HAS publie la liste des alternatives thérapeutiques disponibles.

2. ATU nominative avec AMM obtenue entre le 1^{er} janvier 2014 et le 1^{er} juillet 2014 : la prise en charge des ATU jusqu'à publication du prix. Il n'y aura donc pas de prise en charge des ATU nominatives pour les AMM obtenues après le 1^{er} juillet 2014.

3. ATU de cohorte et nominatives avec AMM obtenues en 2013 : poursuite de la prise en charge pendant 7 mois. Au-delà, décision de la DSS (prolongation ou non de la prise en charge).

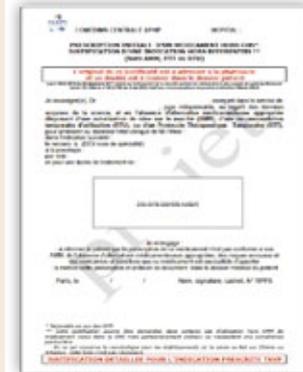
Ainsi, pour les ATU suivantes, dont les AMM ont été obtenues en 2013 et dans l'attente de leur prix, la DSS a décidé l'arrêt de leur prise en charge pour toute nouvelle initiation après le 15 mai 2014 et pour les poursuites de traitement à partir du 1^{er} Août 2014 : Tafinlar®, Bosulif®, Erivedge®, Imnovid®, Stivarga® et Vyndaqel®.

L'objectif de ces mesures est de contraindre les laboratoires à accélérer les procédures de demandes de remboursement et de prix et de favoriser la mise en place des ATU de cohorte au détriment des ATU nominatives. Il conviendra donc de bien anticiper ces évolutions de prise en charge des ATU pour en informer les patients et adapter la prise en charge thérapeutique des patients concernés.

Si l'innovation thérapeutique est donc bien en marche permanente pour les médicaments, il en est de même pour les dispositifs médicaux. Pour les DM innovants et coûteux, non encore inscrits sur la liste des produits pris en charge par l'assurance maladie, un budget APHP sera dédié chaque année pour le financement des études cliniques complémentaires à réaliser. La sélection des DM dans ce cas sera effectuée par un guichet unique CODIMS-CEDIT.

Professeur Philippe LECHAT
Président de la COMEDIMS AP-HP

BON USAGE : JUSTIFIONS LES INDICATIONS HORS RÉFÉRENTIELS DES MÉDICAMENTS HORS GHS



La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des autres produits de santé (dite loi « Bertrand ») précise les cas dans lesquels « une spécialité

pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché ». Ainsi, ce type de prescription n'est possible qu'en « l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation ». D'autre part, ces prescriptions doivent se faire dans le cadre des PTT (protocoles thérapeutiques temporaires) ou des RTU (recommandations temporaires d'utilisation), ou au regard des données acquises de la science, si le prescripteur le juge indispensable pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans tous ces cas, **le médecin doit informer le patient, justifier sa prescription « hors référentiel » et porter l'argumentaire qui l'a conduit à prescrire hors AMM dans le dossier médical.**

Dans le contexte actuel de maîtrise médicalisée des dépenses de l'Assurance Maladie et dans le cadre du contrat de bon usage des médicaments, l'ARS Ile de France a demandé à l'APHP et en particulier à la COMEDIMS APHP de mettre en œuvre toutes les mesures nécessaires pour faciliter **le respect des conditions de prescriptions dans le cadre des référentiels de bon usage des médicaments inscrits sur la liste hors GHS.**

C'est dans cet objectif que la COMEDIMS APHP vous propose **d'utiliser le document visualisé ci-dessus de justificatif de prescription hors référentiel des médicaments hors GHS**, disponible sur le site <http://comedims.aphp.fr> et qui a également été l'objet d'une diffusion électronique au sein de l'APHP.

Pr Philippe LECHAT, Président de la COMEDIMS
Bernard SARRUT, Service EPBU / AGEPS

POUR RAPPEL : TRAVAUX EN COURS : Recommandations de bon usage en cours de rédaction :

- Médicaments par voie intrathécale
- Sclérose en plaques
- Nouveaux antithrombotiques
- DM de perfusion

ORBIS : vers un livret thérapeutique unique AP-HP

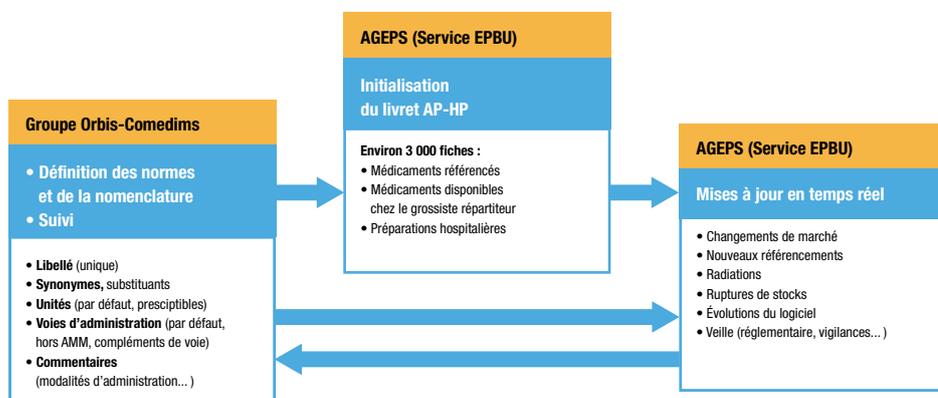
Enjeux

Dans ses deux derniers plans stratégiques, l'AP-HP a affiché une réelle volonté de moderniser son Système d'Information (SI) et de rentrer dans une logique **d'unité de l'institution** avec NSI-Gestion (SAP) et NSI-Patient (Orbis). L'orientation nouvelle donnée au projet Orbis (déploiement prioritaire de la solution cible sur les six groupes hospitaliers déjà entamés et réévaluation fin 2015 avant d'envisager des solutions d'interopérabilité avec l'existant pour les autres), ne modifie pas la perspective d'une **gestion centralisée d'un livret thérapeutique AP-HP** qui permettra de relayer efficacement la **politique du médicament** adoptée par les instances centrales (CME, COMEDIMS et ses comités : COMED et COMAI).

La construction de ce livret thérapeutique est en cours, et son avancement fera l'objet d'informations régulières dans le bulletin de la COMEDIMS.

Une construction en 3 temps

Construction du livret thérapeutique AP-HP dans Orbis



L'information contenue dans le livret thérapeutique AP-HP doit être **structurée et adaptée aux besoins** de chaque intervenant (médecin, pharmacien, préparateur en pharmacie, personnel infirmier...) afin de **réduire le risque iatrogène** lié à l'informatisation du circuit du médicament. Le paramétrage effectif du livret devait donc être précédé d'un travail important sur la définition d'une **nomenclature et de normes consensuelles** permettant sa sécurisation, en tenant compte des contraintes imposées par le logiciel.

Les grandes orientations

Ces réflexions, menées par le groupe « Orbis-COMEDIMS », ont abouti à une première série de **recommandations** pour le paramétrage du livret, dont voici les principaux éléments :

● Le libellé du médicament

Il est **unique** dans Orbis, donc identique pour toutes les étapes du circuit. Une harmonisation de sa structure dans le livret AP-HP permet de garantir la présence des **éléments pertinents** permettant l'**identification précise et sans équivoque** du médicament.

Structure du libellé médicament dans le livret thérapeutique Orbis

Principes >	Dci	PROFIL CINETIQUE (LP-LI)	dosage	PROFIL PATIENT	SPECIFICITE COMPOSITION	forme pharmaceutique / VOIE	contenant	(SPECIFICITE*)
Générique >	Dci*							(Laboratoire)

Chacun des items composant le libellé est soumis à des normes (abréviations, conditions). Un astérisque (*) permet d'indiquer le produit référencé (placé après la DCI, il indique le référencement d'un générique et placé en fin de libellé, celui du princeps). De plus, en référence aux recommandations de l'OMS, le recours au « Tallman letters » (système d'écriture intégrant des lettres MAJUSCULES) permet de prévenir les erreurs de sélection en mettant l'accent sur les différences entre deux médicaments visuellement proches (exemple : cefOTAXime – cefTAZidime).

La prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI)

Les médicaments du livret thérapeutique AP-HP sont donc identifiés par leur **DCI** (1^{er} terme), sauf exceptions (associations de plus de trois substances, DCI complexes ou à risque de confusion). Plusieurs arguments ont motivé ce choix :

- l'évolution de la **règlementation** : la prescription en DCI est un pré-requis pour la certification des LAP (Logiciels d'Aide à la Prescription) par la HAS (Haute Autorité de Santé), rendue obligatoire au 1^{er} janvier 2015 par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé,
- son **intérêt pédagogique** (pour les professionnels de santé et les patients) et la meilleure acceptation des génériques,
- la **gestion simplifiée** des changements de marché (pas de réorganisation des armoires à pharmacie).

La présence du nom de spécialité en fin de libellé et le recours à l'astérisque permettent l'adaptation de cette nouvelle stratégie à la pratique, en facilitant le rapprochement entre la dénomination du médicament dans Orbis et sa dénomination sur le conditionnement.

● Les unités de prescription par défaut

Des règles simples, mémorisables et basées sur l'**intuitivité** et la **sécurisation** de la prescription, sont appliquées :

- les médicaments administrés par **voie orale** et **autres voies** (cutanée...) sont prescrits en unité de distribution (comprimé, patch...).
- les médicaments administrés par voie **parentérale** sont prescrits en unité **gravimétrique** (mg, UI...). L'unité volumétrique (L, mL...) est retenue pour les médicaments dont l'intention thérapeutique est en volume (exemple : solutés massifs).

Ces unités sont celles proposées **par défaut** par le logiciel, et peuvent être modifiées lors de la prescription.

Ainsi, le livret thérapeutique AP-HP permet de mettre à disposition une information sur les médicaments **validée, actualisée et partagée** par le plus grand nombre, dans une **nomenclature commune**. Il sera complété par un **thésaurus de protocoles AP-HP** (protocoles d'administration et protocoles thérapeutiques) validé par des experts de chaque spécialité médicale.

Céline MAGNEUX

Livret Thérapeutique Médicaments AP-HP
Pôle PH-HP – AGEPS

DEMANDES D'ADMISSION ET DÉCISIONS MARQUANTES

BUREAUX DE LA COMEDIMS DU
06/02/2014, DU 10/04/2014 ET DU
03/07/2014

COMED DU 18/03/2014 ET DU
12/06/2014

AVIS FAVORABLES

Carbidopa / Lévodopa Téva® 10 mg/100 mg et 25 mg/250 mg (carbidopa + lévodopa / Téva), comprimé sécable, maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative : **seule spécialité disponible sécable** (bureau du 06/02/2014).

Ci-Ca Dialysate K2 Plus® (électrolytes et glucose / Fresenius Medical Care), solutions de dialyse avec phosphate pour l'hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD) à utiliser pour une anticoagulation au citrate et hémodialyseur adapté (contient du phosphate et remplace Ci-Ca Dialysate K2®) (COMED du 12/06/2014).

Dexdor® 100 µg/ mL (dexmédétomidine / Baxter), solution à diluer pour perfusion, sédation en Unité de Soins Intensifs chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (correspondant à un score de 0 à -3 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond) (Bureau du 06/02/2014).

Recommandations COMEDIMS : Dexdor® doit être réservé aux sédations < 14 jours en cas d'échec d'arrêt de la sédation manifesté par un état d'agitation et/ou d'asynchronie ventilatoire, nécessitant la restauration d'une sédation continue, de sédation postopératoire courte, de sédation courte chez le brûlé, en cas de confusion mentale (delirium) avec agitation ou désadaptation du respirateur et en cas d'échec de traitement d'un syndrome de sevrage

Imnovid® 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (pomalidomide / Celgene), gélule, en association avec la dexaméthasone, traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les adultes ayant déjà reçu au moins 2 traitements comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement (COMED du 12/06/2014).

Kadcyla® 100 mg et 160 mg (trastuzumab emtansine (T-DM1) / Roche), poudre pour solution à diluer pour perfusion, en monothérapie, traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 + métastatique ou localement avancé non résecable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent : avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin (bureau du 03/07/2014).

Orencia® 125 mg (abatacept / BMS), solution injectable SC en seringue pré-remplie, traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF (bureau du 10/04/2014).

Perjeta® 420 mg / 14 mL (pertuzumab / Roche), solution à diluer pour perfusion, en association au

trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résecable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique (COMED du 18/03/2014).

Prismocitrate® 18/0 (citrate, électrolytes / Gambro Hospal), soluté d'hémodilution : à condition que les marchés des moniteurs d'hémodilution pour l'anticoagulation régionale au citrate autorise l'anticoagulation au citrate via Prismaflex (COMED du 12/06/2014).

Rapiscan® 400 µg (régadénoson / Covidien), solution injectable, vasodilatateur coronarien sélectif destiné à être utilisé comme agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique (SPM) chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate (usage diagnostique uniquement) (COMED du 18/03/2014).

Xtandi® 40 mg (enzalutamide / Astellas), capsule molle, traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (CPRC métastatique) chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel (COMED du 18/03/2014).

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 APHP.

Adempas® 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg et 2,5 mg, (riociguat / Bayer Healthcare), comprimé,

- hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) chez les patients adulte en classe fonctionnelle OMS II à III présentant une HTP-TEC inopérable ou une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort

- hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de la classe fonctionnelle II à III, en association aux antagonistes de l'endothéline ou en cas d'échec et/ou de contre-indications aux alternatives thérapeutiques lorsqu'Adempas® est utilisé en monothérapie (bureau du 03/07/2014).

Défitelio® 80 mg / mL (defibrotide / Gentium), solution concentrée à diluer pour perfusion, traitement des maladies veino-occlusives hépatiques sévères liées aux greffes de CSH chez les 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 10/04/2014).

Pheburane® 483 mg/g (phenylbutyrate de sodium / Lucane Pharma), granulé, traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase chez les nourrissons, les enfants ne pouvant pas avaler les comprimés 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 10/04/2014).

Tecfidera® 120 et 240 mg (diméthyl fumarate / Biogen), gélule, traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente chez les 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 10/04/2014).

Xofigo® 1 000 kBq/mL (dichlorure de radium / Bayer), traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, chez l'adulte 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 10/04/2014).

SUITE D'ATU : AVIS DÉFAVORABLE POUR LES INITIATIONS DE TRAITEMENT ET AVIS FAVORABLE TEMPORAIRE POUR LES SUITES DE TRAITEMENTS

Giotrif® 40 mg (afatinib / Boehringer Ingelheim), comprimé, 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 (indication AMM ≠ indication ATU) : **mode de financement en post-ATU mal défini et alternatives disponibles** (bureau du 03/07/2014).

MISES EN CONCURRENCE

Adrénaline en forme injectable prête à l'emploi : avis favorable à une mise en concurrence sur la DCI, à laquelle pourront participer **Anapen® 0,15 mg/0,3 mL et 0,30 mg / 0,3 mL** (Bioprojet Pharma), solution injectable en seringue préremplie, **Jext® 0,15 mg/0,15 mL et 0,30 mg/0,3 mL** (ALK), solution injectable en stylo prérempli et **Epipen® 0,15 mg / 0,15 mL et 0,30 mg / 0,3 mL** (Meda Pharma), solution injectable en stylo prérempli. Cette mise en concurrence ne sera faite qu'une fois les tensions d'approvisionnement en stylos auto-injecteurs d'adrénaline terminées (bureau du 03/07/2014).

Hydrocortisone Biocodex® 100 mg (hydrogénosuccinate d'hydrocortisone / Biocodex), lyophilisat en flacon et solution pour usage parentéral en ampoule, insuffisance surrénale aiguë ; insuffisance surrénale transitoire du nouveau-né ; hyperplasie congénitale des surrénales avec syndrome de perte de sel (syndrome de Debré-Fibiger) : **avis favorable à la mise en concurrence entre les spécialités à base de sels d'hydrocortisone** (bureau du 06/02/2014).

Ioméron® 150 mg d'iode / mL (ioméprol / Bracco Imaging France), urographie intraveineuse, phlébographie périphérique, scanographie du cerveau et du corps, cavernographie, angiographie numérisée par voie intra-artérielle, cholangiographie par voie endoscopique, uréthro-cystographie. mise en concurrence avec **Radioselectan urinaire® 30 %**, solution injectable et **Telebrix® 12 sodium**, solution injectable : **pour couvrir les besoins dans l'indication uréthro-cystographie** (COMED du 12/03/2014).

Monoprost® 50 µg/mL (0,005 %) (latanoprost / Thea), collyre en récipient unidose de 0,2 mL, réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire : **avis favorable à la participation à la mise en concurrence des collyres à base de prostaglandines (latanoprost et travosprost) en privilégiant les formes sans conservateur et unidoses. Si le travosprost n'est pas retenu, son inscription chez le grossiste-répartiteur sera maintenue (meilleure tolérance chez la population noire)** (bureau du 06/02/2014).

Nicotinamide Renaudin® 100 mg / 2 mL (nicotinamide / Renaudin), solution injectable, traitement et prévention de la carence en vitamine PP chez l'adulte lorsque la voie orale n'est pas praticable ou inadaptée ; supplémentation vitaminique chez les patients sous-alimentation parentérale : mise en concurrence sur la DCI nicotinamide par voie IV/IM et le dosage à 100 mg / 2 mL, à laquelle pourra également participer Vitamine PP Aguetant® 100 mg/2 mL, solution injectable (bureau du 10/04/2014).

Seebri Breezhaler® 44 µg (bromure de glycopyrronium / Novartis), monodose, traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez l'adulte : mise en concurrence avec Spiriva Handihaler® 18 µg, poudre pour inhalation en gélule et inhalateur (équivalence thérapeutique et équivalence des dispositifs d'inhalation) (COMED du 18/03/2014).

AVIS DÉFAVORABLES AVEC INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Adoport® 0,5 mg, 1 mg et 5 mg (tacrolimus / Sandoz), gélule, prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques, traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs : **pour les suites de traitement (tous les avis d'experts étant convergents sur les difficultés de switcher Prograf® par Adoport® avec un surcoût induit par la multiplication des dosages)** (COMED du 18/03/2014).

Bosulif® 500 mg et 100 mg (bosutinib / Pfizer), comprimé pelliculé, traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés : **sous réserve de l'agrément aux collectivités (pour les suites de traitement, population cible de patients restreinte, ASMR V et conditionnement non adapté à l'hôpital)** (COMED du 12/06/2014).

Diallertest® (Bioprojet Pharma), patch-test, diagnostic des allergies aux protéines du lait : **faible consommation prévisionnelle pédiatrique** (bureau du 03/07/2014).

Magnéspasmyl® 47,4 mg (lactate de magnésium di-hydraté / Dexo), comprimé pelliculé : carences magnésiennes avérées, isolées ou associées **pour les indications correspondant à la prise en charge dérogatoire** (bureau du 06/02/2014).

Votrient® 200 mg et 400 mg (pazopanib / GSK), sarcome des tissus mous (STS) chez les adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de STS avancé, préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo) adjuvant ; cancer du rein avancé (RCC) chez l'adulte en 1^{ère} ligne et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie : **pour une utilisation dans le traitement des sarcomes des tissus mous** (COMED du 18/03/2014).

AVIS DÉFAVORABLES SANS INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Breakyl® 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg et 1200 µg (fentanyl / Meda Pharma), traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse : **maniabilité inférieure aux alternatives thérapeutiques** (COMED du 18/03/2014).

Ci-Ca Dialysate K4 Plus® (électrolytes et glucose, solution de dialyse / Fresenius Medical Care) : **risque de confusion important avec les poches Ci-Ca Dialysate K2 Plus® (étiquetage trop similaire, alternatives disponibles)** (COMED du 12/06/2014).

Miffee® 200 mg (mifépristone / Linepharma), interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association séquentielle avec un analogue des prostaglandines (PG), au plus tard au 63^{ème} jour d'aménorrhée : **bioéquivalence sur la Cmax non démontrée versus Mifégyne® 200 mg, comprimé, indications non couvertes par rapport aux alternatives thérapeutiques et non utilisable avec le protocole d'IVG médicamenteuse le plus fréquent en cas de grossesse < 7 SA** (bureau du 10/04/2014).

MisoOne® 400 µg (misoprostol / Nordic Pharma), comprimé, interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, administration séquentielle avec la mifépristone au plus tard au 49^{ème} jour d'aménorrhée : **dosage non adapté à tous les besoins et alternatives thérapeutiques disponibles** (COMED du 12/06/2014).

Vitamine B12 Gerda® 1 000 µg / 4 mL (cyanocobalamine / Gerda), solution injectable IM et buvable, en ampoule, déficits prouvés en vitamine B12 dus à un défaut d'absorption : maladie de Biermer, gastrectomie totale, résection de l'iléon terminal, maladie d'Imerslund (voie IM) ; anémie par carence d'apport alimentaire en vitamine B12 chez les végétaliens stricts depuis plus de 4 ans (VO) : **volume de l'ampoule restreignant les sites d'injections IM, taux de sodium par ampoule > 1 mmol, et alternatives disponibles** (bureau du 03/07/2014).

AUTORISATIONS RESTREINTES D'UTILISATION (ARU)

Erivedge® 150 mg (vismodegib / Roche), gélule, traitement des patients adultes atteints de carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique et carcinome baso-cellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées : **défavorable avec néanmoins autorisation restreinte d'utilisation (ARU) pour les suites de traitement (impossibilité de proposer une mise à disposition exceptionnelle du produit via le grossiste-répartiteur, dans la mesure où il n'est pas disponible chez le grossiste-répartiteur et où le laboratoire livre directement les officines et les hôpitaux). Un stock de dépannage sera disponible auprès du SAD. Le conditionnement étant non adapté à l'hôpital, le laboratoire doit s'engager à reprendre et rembourser les périmés non consommés (au SAD et boîtes ouvertes dans les PUI)** (bureau du 03/07/2014).

[FB], [IF]

Nouveaux avis Comai

BUREAUX DE LA COMEDIMS DU 06/02/2014,
DU 10/04/2014 ET DU 03/07/2014
COMAI DU 05/03/2014 ET DU 26/06/2014

AVIS FAVORABLES

Streptomycine Panpharma® 1 g (streptomycine sulfate / Panpharma), poudre pour préparation injectable, cas de tuberculoses très bacillifères ou en cas de résistance à l'un des autres antituberculeux et toujours en polychimiothérapie et cas de brucellose, tularémie ou de peste. L'association de la streptomycine avec un autre antibiotique peut être justifiée dans certaines infections à germes sensibles en particulier dans leurs manifestations septicémiques et endocarditiques (bureau du 06/02/2014).

Stribild® 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir disoproxil / Gilead), comprimé pelliculé, traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes de 18 ans et plus, naifs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans Stribild : **pour les patients naifs et sous réserve, pour les patients prétraités, que le produit soit bien remboursé (produit en rétrocession)** (COMAI du 26/06/2014).

Zinforo® 600 mg (ceftaroline / Astra Zeneca), poudre pour perfusion, traitement chez les patients ≥ 18 ans des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), et des pneumonies communautaires (PAC) : **avis favorable conditionnel dans le cadre d'une mise à disposition encadrée.**

Les conditions proposées sont :

- infection documentée à germe résistant
- prescription validée par le référent antibiotique de l'hôpital
- dispensation contrôlée par la pharmacie
- données collectées et transmises pour le registre AP-HP « ceftaroline »

Le bureau rappelle que dans ses indications AMM, la ceftaroline n'a pas démontrée son intérêt par rapport aux alternatives disponibles à l'AP-HP. Le bureau souhaite que l'utilisation, AMM et hors-AMM, de la ceftaroline soit strictement réservée aux patients en impasse thérapeutique (bureau du 10/04/2014). Un nouveau dispositif d'utilisation restreinte va être proposé par l'AGEPS et l'AP-HP: les ARU (autorisations restreintes d'utilisation) (COMAI du 26/06/2014).

SUITE D'ATU : AVIS 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 APHP.

Olysio® 150 mg (siméprévir / Janssen-Cilag), gélule, en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus de génotype 1 ou 4, en association avec d'autres médicaments, chez les adultes ayant une maladie hépatique à un stade avancé (avec fibrose hépatique F3/F4 ou présentant des manifestations extra-hépatiques) **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 03/07/2014).

Tivicay® 50 mg (dolutégravir / Viiv Healthcare), indication de l'AMM : **traitement des patients présentant une infection par le VIH résistant au raltégravir en échec virologique et pour lesquels il n'existe pas d'alternative au traitement ou en cas d'échec et / ou de contre-indications aux alternatives thérapeutiques** (bureau du 10/04/2014).

Sovaldi® 400 mg (sofosbuvir / Gilead), comprimé, traitement des adultes atteints par une infection à VHC chronique virologique en association avec d'autres médicaments **et pour lesquels il n'existe pas d'alternative au traitement ou en cas d'échec et / ou de contre-indications aux alternatives thérapeutiques** (bureau du 06/02/2014).

AVIS DÉFAVORABLES AVEC INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Bexsero® (vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé) / Novartis), suspension injectable, en seringue pré-remplie 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 (IM B) : **sans attendre l'avis de la commission de la transparence et l'agrément aux collectivités non encore disponibles (besoin ponctuel, absence d'alternative, recommandations HCSP 10/09/2013)** (bureau du 06/02/2014).

[FB], [IF]

CODIMS

L'essentiel du groupe d'experts

« DISPOSITIFS UTILISÉS EN NEURORADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE »

du 5 juin 2014.

Le contexte :

Il s'agissait de la **seconde réunion** d'experts sur ce thème spécifique, réunissant les neuroradiologues interventionnels des 5 centres de l'AP-HP concernés. Le périmètre de l'évaluation était restreint par rapport à la réunion d'experts de 2011 car défini selon les besoins hospitaliers exprimés et selon l'existence de nouveaux DM innovants. Ainsi, **trois classes de dispositifs ont été ré-évaluées** (32 dispositifs, 259 références) : **dispositifs de thrombectomie, endoprothèses intracrâniennes pour angioplastie et pour anévrisme, microcathéters à ballonnet (ballonnet pour « remodelling », ballonnet détachable et ballonnet pour angioplastie intracrânienne).**

Les enjeux :

L'objectif de cette évaluation était de faire l'**état des lieux des besoins qualitatifs et quantitatifs** des cliniciens en ces 3 classes de dispositifs, c'est à dire de définir l'intérêt des dispositifs, du besoin hospitalier et des modalités de leur éventuel référencement à l'AP-HP (selon que ces dispositifs sont jugés concurrentiels ou non).

La synthèse globale de cette séance :

Cette discipline concerne des interventions à haut risque dans des situations d'urgence, les données cliniques disponibles sont peu nombreuses et le nombre des nouveaux dispositifs commercialisés est relativement important. Les utilisateurs ont indiqué ne pouvoir émettre un avis sur les dispositifs qu'une fois seulement qu'après les avoir testés. Dans ce contexte, il a été exprimé globalement un besoin en de nombreux dispositifs, notamment pour les dispositifs de thrombectomie et pour les microcathéters d'occlusion par ballonnet.

Focus sur les dispositifs de thrombectomie :

Il a été exprimé une **grande difficulté à positionner les dispositifs les uns par rapport aux autres**. Selon les experts, la **technique de thrombectomie est une technique émergente en plein essor**, utilisée principalement dans le traitement de l'AVC ischémique lors de l'échec ou de la contre-indication de la thrombolyse par voie intra-veineuse. **Les dispositifs utilisés sont récents** pour la plupart, avec peu de données cliniques disponibles, et de recul d'utilisation, et peu évalués par les experts du groupe. Pour ces raisons, les experts ont exprimé le besoin de référencer en central ces dispositifs pour permettre leur évaluation. Le groupe a donc émis un **avis favorable au maintien du référencement en central des dispositifs actuels et un avis favorable** au référencement en central pour essai de certains dispositifs récemment commercialisés : **Trevo® (Stryker), pREset® (Phenox) et Eric® (Microvention) (concept différent) et les dispositifs de thromboaspiration Système Max® et Système ACE® (Penumbra)**. Par contre, d'autres dispositifs ont reçu un avis défavorable : **Revive SE® (Codman) et Catch® (Balt) (système obsolète).**

Focus sur les endoprothèses intracrâniennes pour angioplastie :

Par rapport à 2011, une seule endoprothèse reste désormais commercialisée : **Wingspan® (Stryker)**. Les experts ont exprimé le **besoin de maintenir cette endoprothèse au marché, du fait qu'elle représente la seule alternative disponible pour certains patients atteints d'une sténose intracrânienne.**

Focus sur les endoprothèses intracrâniennes pour anévrisme :

Sur cette classe de dispositifs, certains ayant été évalués par la HAS, d'autres non, la politique antérieure a été maintenue : celle de référencer à l'AP-HP, **uniquement les DM ayant été évalués par la HAS et ayant obtenu un service attendu suffisant et un remboursement.**

Fort de ce principe, le groupe a émis un **avis favorable au maintien en référencement central pour Enterprise® (Codman), Neuroform 3® / Neuroform EZ® (Stryker), Leo+® / Leo+ Baby® (Balt)** (sous réserve de l'obtention d'un service rendu suffisant, dossier en cours d'évaluation par la HAS), un **avis favorable** pour Solitaire AB® (Covidien) qui a obtenu récemment un service attendu suffisant, un **avis favorable au référencement** de LVIS® / LVIS Junior® (Microvention) sous réserve de l'obtention d'un service attendu suffisant et de l'inscription sur la LPPR. Un **avis favorable au référencement** de pCONus® (Phenox) a également été émis compte-tenu d'un concept différent, présentant un intérêt pour les anévrysmes de bifurcation, sous réserve de mise en place d'un registre prospectif par la société (du fait d'un manque de données cliniques à ce jour).

Focus sur les microcathéters à ballonnet :

Concernant les microcathéters d'occlusion par ballonnet, les experts n'ont pu se prononcer sur le positionnement des différents DM les uns par rapport aux autres, et ne sont pas favorables à une mise en concurrence. De plus, la technicité du geste liée à l'utilisation de chaque microcathéter d'occlusion par ballonnet rend difficile le changement de pratique. **Les experts ont proposé de les maintenir au marché.** Il a été proposé, néanmoins, de radier du marché AscenT® (Codman) (dispositif en cours d'évolution technique).

[AB, ALC]

Pour en savoir plus, nous vous conseillons de consulter le site internet de la COMEDIMS (<http://comedims.aphp.fr>).

AVIS FAVORABLES

SB Knife JR® (Sodalis) (CODIMS du 27/03/2014 et Bureau du 10/04/2014) : pince de dissection endoscopique indiquée dans l'incision de la muqueuse, la dissection sous-muqueuse et la coagulation des vaisseaux endoscopiques. D'après les experts, ce dispositif apporte un **grand bénéfice en termes de sécurité (moins de risque de perforation) dans la dissection sous-muqueuse** par rapport aux couteaux à dissection actuellement au marché. Malgré le faible niveau de preuve des études cliniques relatives à ce dispositif, le Bureau de la COMEDIMS a émis un avis favorable au référencement à l'AP-HP dans le cadre d'un **marché négocié sans concurrence** (sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat).

Hemospray® (Cook) (CODIMS du 27/03/2014 et Bureau du 10/04/2014) : poudre hémostatique (silice cristalline) utilisée dans le traitement des hémorragies digestives hautes par voie endoscopique. Ce dispositif présente un **intérêt majeur : dans les saignements digestifs hauts diffus, en nappe, récidivants, de localisation difficile, et après échec des alternatives endoscopiques hémostatiques** (clips, injection d'adrénaline, méthodes thermiques). L'indication principale serait **les tumeurs hémorragiques avec saignement diffus en première intention** (car absence d'alternatives thérapeutiques, ou alternatives peu efficaces). Du fait de l'avis unanime des experts, le Bureau de la COMEDIMS a émis un avis favorable au référencement à l'AP-HP de ce dispositif dans le cadre d'un marché négocié sans concurrence (sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat).

Evita Open Plus® (Gamida) et Thoraflex Hybrid® (Vascutek) (CODIMS du 27/03/2014) : endoprothèses aortiques thoraciques hybrides utilisées dans le traitement chirurgical en un seul temps (contrairement à la technique de référence en deux temps) des pathologies (anévrismes ou dissections) de l'aorte thoracique pouvant s'étendre à l'arche aortique. Evita Open Plus® est une prothèse tissée sans branche non imprégnée de collagène alors que Thoraflex Hybrid® est une prothèse vasculaire à 4 branches, imprégnée de gélatine avec un collier entre la prothèse vasculaire et la prothèse aortique. Compte-tenu de l'intérêt indéniable des dispositifs dans une technique en un temps, mais du fait de leur coût et de leur non inscription sur la LPPR, le CODIMS a émis un **avis favorable** à leur référencement à l'AP-HP **sous réserve de l'obtention d'un service attendu suffisant par la CNEDIMTS et de l'obtention d'un remboursement**. Depuis la décision rendue par le CODIMS, Thoraflex Hybrid® a obtenu un service attendu suffisant (avis CNEDIMTS du 06/05/2014) avec une amélioration du service attendu (ASA) de niveau III par rapport à l'intervention en deux temps chirurgicaux, par la technique de la trompe d'éléphant conventionnelle et une ASA de niveau IV par rapport aux techniques hybrides avec les prothèses actuelles.

Abthera® (KCI Medical), Renasys Abdominal® (Smith and Nephew), Avance® (Molnlycke), Vivanomed® (Hartmann) (CODIMS du 27/03/2014) : kits abdominaux de thérapie par pression négative (TPN), dispositifs utilisés en chirurgie digestive (gestion des éventrations, laparotomies, etc.), en transplantation hé-

patique. Les experts et le CODIMS ont confirmé l'intérêt et le besoin de référencer un kit abdominal de TPN pour la prise en charge de la fermeture temporaire de la paroi abdominale ouverte. Le CODIMS a jugé **les kits abdominaux comparables** entre eux et a ainsi émis un **avis favorable à la mise en concurrence des kits abdominaux** pour n'en retenir qu'un seul.

Surgiflo® Next Génération avec thrombine (Ethicon) (CODIMS du 27/03/2014) : gel hémostatique avec thrombine utilisé dans l'hémostase au cours d'interventions chirurgicales (sauf ophtalmologie) lorsque la compression, la ligature ou les autres méthodes conventionnelles sont difficiles à réaliser ou inefficaces. Le CODIMS a procédé à sa ré-évaluation suite à un recours de la société Ethicon. En effet, le gel hémostatique avec thrombine qui a été retenu lors du dernier appel d'offres est Floseal® (Baxter). Le CODIMS a considéré, de nouveau, que les deux dispositifs étaient très similaires, sans avantage significatif de l'un par rapport à l'autre. Il a émis un **avis favorable pour le maintien d'une mise en concurrence entre Floseal® et Surgiflo Next Génération® avec thrombine**.

Watchman® (Boston) et ACP® (Saint Jude Medical) (CODIMS du 19/06/2014) : il s'agit de prothèses prophylactiques de fermeture de l'auricule gauche destinées à la prévention de la migration de thrombus à partir de l'auricule gauche chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. Les dispositifs ont un concept différent pouvant conduire à des indications différentes : fermeture intra-auricule (Watchman®) vs fermeture de l'entrée de l'auricule (ACP®). L'intérêt de ces dispositifs est leur utilisation chez des **patients présentant des contre-indications aux anticoagulants ou ayant présenté un accident thromboembolique ou hémorragique sous traitement anticoagulant bien conduit**. Compte-tenu de l'intérêt de ces dispositifs et du besoin exprimé par les experts pour ces patients, le CODIMS a émis un **avis favorable** au référencement à l'AP-HP de ces dispositifs :

- Watchman® (Boston) : **sous réserve de la publication au journal officiel du code LPPR et du tarif de remboursement**,
- ACP® (Saint Jude Medical) : **sous réserve d'un service attendu suffisant et de la publication au journal officiel du code LPPR et du tarif de remboursement**.

Permacol® (Covidien) et Strattice® (Lifecell) (CODIMS du 19/06/2014) : prothèses biologiques à base de derme porcin acellulaire implantées pour réparer la paroi abdominale dans des situations complexes. Un registre de suivi de l'implantation de ces dispositifs a été mis en place sous l'égide de la Collégiale de Chirurgie digestive conformément à l'avis du CODIMS. **L'intérêt de ces bioprothèses est leur utilisation dans des situations « contaminées », ce qui permet de traiter simultanément l'infection et l'éventration**. Bien que les données issues du registre ne soient pas exhaustives (moins de 50% de taux d'échec), il en ressort que la **fermeture pariétale a toujours été réalisée en un temps**, avec un taux de récurrence d'éventration qui reste élevé (15% vs 40% dans la littérature). Malgré le surcoût initial engendré par le coût des dispositifs, il en résulte une **réduction des coûts liés à la réduction de la durée d'hospitalisation, à la réduction du taux de soins infirmiers et à la réduction du nombre d'interventions**. Au vu des résultats du registre, le CODIMS a émis un **avis favorable** au renouvellement des marchés négociés

de Permacol® (Covidien) et Strattice® (Lifecell).

Une fiche de recommandations de bon usage de ces dispositifs sera rédigée en collaboration entre la Collégiale de chirurgie digestive et le CODIMS.

Avaulta® et Nuvia® (Bard) (CODIMS du 19/06/2014) : il s'agit d'implants pour cure de prolapsus par voie basse (Nuvia® : voie transvaginale à **incision unique**). Le CODIMS de juin 2014 a réévalué ces deux implants suite aux recours de deux hôpitaux quant à la décision prise par le CODIMS de juin 2013 et le Bureau de la COMEDIMS de décembre 2013 : celle de ne référencer à l'AP-HP que le dispositif utilisé par voie transvaginale unique disposant d'un plus grand recul clinique (Elevate® / AMS France). Etant donné que le recours provient de deux services d'urologie experts de la procédure de la cure de prolapsus par voie basse transobturatrice, le CODIMS a émis un **avis favorable** au référencement de ces deux implants pour une utilisation uniquement dans les deux centres demandeurs, dans le cadre d'un marché négocié sans concurrence (sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat) sous réserve de la mise en place d'un **registre de suivi des implantations** (suivi de la **morbidity immédiate** et de l'**érosion des dispositifs**). De plus, ces dispositifs devront être utilisés dans des **indications restrictives**. Le renouvellement de ce référencement (durée limitée à 1 an) sera donc conditionné à la présentation au CODIMS des résultats obtenus dans le cadre de ce registre.

Spinejack® (Vexim), stent VBS® (Synthes) et ciment haute viscosité Cohesion Bone Cement® (Vexim/Teknimed) (CODIMS du 19/06/2014) : dispositifs d'expansion vertébrale implantables et ciment utilisé dans le traitement des fractures vertébrales par compression. La ré-évaluation de ces dispositifs survient 2 ans après la réunion du groupe d'experts CODIMS « Dispositifs d'expansion vertébrale » de 2012. Compte-tenu du retour des utilisateurs, qui expriment après 2 années d'utilisation, l'intérêt de ces dispositifs et le besoin de continuer à en disposer, le CODIMS a émis un **avis favorable** au maintien du référencement à l'AP-HP de ces dispositifs d'expansion vertébrale. Concernant les ciments, il est apparu logique d'émettre un **avis favorable** au référencement en central de Cohesion Bone Cement®, dont l'utilisation est recommandée avec le système Spinejack®.

Calendrier des groupes d'experts thématiques CODIMS 2014 :

- 2) Cardiologie interventionnelle : Endoprothèses coronaires pharmacocatives et DM de fermeture FOP et CIA : 4^{ème} T.
- 3) Bon usage des DM de perfusion : poursuite de la mise à jour des recommandations 2007.

[AB] [ALC]

MÉDICAMENTS ET DISPOSITIFS MÉDICAUX À L'AP-HP - Point d'étape sur les consommations à 6 mois 2014

LES CHIFFRES CLEFS :

Médicaments

- 462 M€ : montant des livraisons de médicaments aux établissements de l'AP-HP sur les 6^{es} mois 2014 ;
- +100 M€ : progression de ces livraisons par rapport au 1^{er} semestre 2013 (soit +27%), dont 90M€ sont imputables à l'arrivée des 3 nouveaux médicaments anti-VHC (sofosbuvir, daclatasvir et siméprévir) ;
- +68 % : progression du montant de médicaments rétrocedés, les nouveaux anti-VHC étant essentiellement dispensés à des patients ambulatoires.

Dispositifs médicaux (DM)

- 137 M€ : montant de DM réceptionnés au cours des 6^{es} mois 2014 en progression de 8,6% vs les 6^{es} mois 2013 ;
- +10,8 % : progression des demandes de remboursements des dépenses engagées pour les DMI hors GHS ;
- 95 % : contribution à la croissance des demandes de remboursement hors GHS imputable aux bioprothèses valvulaires aortiques et pulmonaires posées par voie transcutanée (TAVI) et aux DM d'assistance ventriculaire pour cœur artificiel.

Ces premières observations seront suivies d'analyses détaillées et intégrées aux rapports annuels sur la consommation des médicaments et dispositifs médicaux à l'AP-HP

Partie 1 : Consommation en médicaments à 6 mois 2014

● Livraisons de médicaments par les établissements (analyses de données logistiques)

Au 1^{er} semestre 2014, le montant des livraisons de l'AGEPS aux établissements de l'AP-HP (462 M€) a augmenté de +27% par rapport au 1^{er} semestre 2013 suite à l'arrivée successive de 3 nouveaux traitements des hépatites C : le sofosbuvir (Sovaldi®), le daclatasvir (Daklinza®) et le siméprévir (Olysio®). Ces traitements qui, pour la première fois, entraînent une guérison dans plus de 90 % des cas pour les 4 génotypes, ont fortement impacté les dépenses (89,4M€ sur les 98,9M€ de progression) en raison d'un coût par patient très élevé. Dans l'attente de la finalisation de leur statut, circuit et prix de remboursement, ces 3 médicaments essentiellement rétrocedés sont pris en charge de manière dérogatoire par l'assurance maladie en tant que suite d'ATU¹.

Ces nouveaux anti-VHC masquent les évolutions des autres classes. Il convient cependant de souligner la stabilité des livraisons en antinéoplasiques, les dépenses liées à l'arrivée de nouveaux traitements (ibrutinib (Imbruvica®)², dabrafenib (Tafinlar®)³, ponatinib (Iclusig®), pertuzumab (Perjeta®), ipilimumab (Yervoy®) étant compensées par des baisses de prix, par le référencement de génériques d'anciens blockbusters et par le passage en ville d'anticancéreux récemment développés et disponibles sous forme orale (tels que ruxolitinib (Jakavi®), vemurafenib (Zelboraf®), axitinib (Inlyta®), crizotinib (Xalkori®)). À noter également l'évolution de +156% en valeur du pomalidomide (Imnovid®) (5,1M€ de livraisons) qui est la quatrième plus forte contribution à la croissance des dépenses de médicaments derrière les 3 nouveaux anti-VHC. Ce médicament orphelin, essentiellement rétrocedé, continue à être pris en charge en tant que suite d'ATU⁴ durant la période d'instruction nécessaire à l'inscription sur les listes de remboursement au titre de l'AMM et de la fixation de son prix par le CEPS.

● Demandes de remboursement des dépenses engagées pour les médicaments hors GHS (analyses des données e-PMSI)

L'analyse des premières remontées dans e-PMSI montre une croissance des demandes de remboursement des dépenses relatives aux médicaments hors GHS de +5,5% et du montant accordé de +5,8% (progression supérieure au taux d'évolution donné à titre indicatif par la circulaire de la DSS et de la DGOS du 9 avril 2014 fixé à 1,5%⁵). L'écuzimab (Soliris®) est

le médicament contribuant le plus à la croissance des dépenses hors GHS. En 2013, 106 patients avaient été traités par ce médicament orphelin. Plus de 60% des UCD étaient dispensées dans l'indication hémogloburie paroxystique nocturne (HPN) et 35% dans l'extension d'indication récente syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique. À fin juin 2014, 134 patients ont reçu ce traitement, 42% dans l'HPN et 55% dans le SHU atypique. Les consommations de l'AP-HP en Soliris® suivent les mêmes tendances que l'ensemble des établissements anciennement sous dotation globale en France.

Partie 2 : Consommation en dispositifs médicaux à 6 mois 2014

● Réception des DM par les établissements (analyses de données logistiques)

Au 1^{er} semestre 2014, le montant total des réceptions de DM (avec une classification CLADIMED) a atteint un montant de 136,6 M€, soit une évolution de +8,6% par rapport au 1^{er} semestre 2013.

- 88,4% de ce montant (soit 120,7 M€) correspondent à des DM relevant d'un marché central et livrés directement aux établissements ;
- 7,5% (soit 10,3 M€) correspondent à la valeur des DM livrés par le service approvisionnement et distribution de l'AGEPS ;
- 4,1% (soit 5,6 M€) correspondent aux DM (ou possiblement des prestations) inclus dans des marchés locaux. Le nombre de références relevant de ce type de marché s'élève à 3 143.

Les DM non implantables en GHS représentent la majorité des réceptions en valeur (60,9% du montant des réceptions, soit 83,2 M€), les DMI en GHS en représentent 10,6% (soit 14,4 M€) et les DMI hors GHS 28,6% (soit 39,0 M€).

Avec un montant de 46,9 M€, les DM du système cardiovasculaire occupent la 1^{ère} place du classement en valeur des familles de DM. Ils enregistrent une augmentation de +7,4% en valeur et contribuent ainsi à 30 % à l'évolution des dépenses en DM. Cette progression est principalement due aux dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (+58% en valeur) et aux prothèses cardiaques, dont les valves percutanées aortiques et pulmonaires progressent de +34% en valeur par rapport au 1^{er} semestre 2013 suite à un effet quantité positif avec 289 valves réceptionnées. Les dépenses relatives au DM des organes sensoriels (7,9M€, au 6^{ème} rang du classement) augmentent de 18,1% suite à une reprise des livraisons des implants cochléaires et des processeurs associés (+33%) qui représentent 92% des dépenses de cette classe. Cette évolution suit la restructuration de l'activité entre les différents centres de l'AP-HP qui avait entraîné une baisse des livraisons en 2013.

● Demandes de remboursement des dépenses engagées pour les DMI hors GHS (analyses des données e-PMSI)

Au 1^{er} semestre 2014, le montant demandé en remboursement pour les DMI hors GHS a progressé de +10,7% comparativement au 1^{er} semestre 2013. Ce montant atteint alors une valeur de 34,1 M€. Pour rappel, le taux prévisionnel d'évolution pour l'année 2014 des dépenses d'assurance maladie afférentes aux produits et prestations hors GHS a été fixé à titre indicatif à +6% selon la circulaire de la DSS et de la DGOS du 9 avril 2014.

Seule la classe des DM du système cardiovasculaire porte la croissance des dépenses hors GHS (18,7 M€ ; +18,9%). En cohérence avec les analyses précédentes des réceptions, cette forte progression peut être expliquée par les évolutions des remontées des bioprothèses valvulaires transcutanées (+ 62,5% en dépense, expliquant 52% de l'ensemble des remontées) et les dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (+132,1% en dépense, expliquant 45% de l'évolution de l'ensemble des remontées). En revanche, les demandes de remboursement pour les DM des organes sensoriels (-19,5%) évoluent à l'opposé des réceptions. Cela s'explique par un défaut de remontée des poses des processeurs associés aux implants cochléaires.

Auteurs : A. Degrasat-Théas, A. Cherichi, V. Siorat, O. Parent de Curzon, M. Sinègre

Service Évaluations Pharmaceutiques et Bon Usage (EPBU),
Pôle PH-HP
Unité Fonctionnelle Études Médico-Économiques et Référentiels (EMER)

Le Bulletin de la Comedims

© AP-HP 2014

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