

Le Bulletin de la Comedims

de la commission du médicament

et des dispositifs

médicaux

P. 2 - COMEDIMS

> Méthodologies d'évaluation des médicaments: attentes et enjeux du XXI^e siècle...

P. 3-5 - COMED

> Bilan groupe biosimilaires du 29/06/2022

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

> Bureaux de la COMEDIMS des 14/04/2022 et 30/06/2022
COMOH du 21/04/2022

> Bureaux de la COMEDIMS des 14/04/2022 et 30/06/2022
COMED des 10/03/2022, 07/06/2022 et 08/09/2022

P. 6-7 - COMAI

> Juste prescription
Fiche médico-économique « traitements du myélome multiple »

> Bureaux de la COMEDIMS des 14/04/2022 et 30/06/2022
COMAI des 24/03/2022 et 23/06/2022

P. 7-8 - CODIMS

> Nouveaux avis CODIMS des 14/03/2022 et 13/06/2022
Bureaux de la COMEDIMS des 14/04/2022 et 30/06/2022

P. 8 - INFOS ÉCONOMIQUES

> Dispositifs médicaux à l'AP-HP – Dépenses en DM intra GHS coûteux (liste COMEDIMS)

Édito

Dr Judith PINEAU

Vice-Présidente de la COMEDIMS
Présidente du CODIMS

L'environnement actuel du Dispositif Médical (DM), tant sur le plan réglementaire que généré par le contexte pandémique, est pour le moins complexe. Cela impacte au quotidien la mise en œuvre de l'approvisionnement des DM, voire leur bon usage dans nos hôpitaux. Dans ce contexte difficile où le « quoi qu'il en coûte » n'est désormais plus de mise, on voit également ré-émerger la question du financement et de l'accès aux DM innovants. Quelle peut être alors la contribution du CODIMS ?

Le premier élément en cause est l'entrée en vigueur en mai 2021 d'un nouveau règlement européen: UE2017/745 ou *Medical Device Regulation* (MDR). Il en résulte que les exigences qui incombent aux industriels avant commercialisation d'un DM ont été renforcées. Il s'agit notamment de l'obligation de mettre en place, au bénéfice du patient, des évaluations voire des investigations cliniques pour s'assurer de l'efficacité et de la sécurité d'utilisation de ces dispositifs.

Les nouveaux dossiers de marquage CE ont donc été déposés en masse auprès des organismes notifiés compétents qui, débordés, rendent le précieux Sésame dans des délais très allongés.

Ce dossier de marquage CE au format MDR, loin d'être une plaisanterie, est plus coûteux à constituer pour les industriels, dont certains ont purement abandonné la production de gammes entières de DM, quand ils n'ont pas mis la clef sous la porte ou quitté le marché européen.

D'autre part, la pandémie de COVID-19 a eu certaines répercussions plus ou moins inattendues de moyen et long termes, en l'occurrence la pénurie de matières premières. Prises d'assaut à la reprise des activités à l'automne 2020, leur cours a de plus augmenté de manière très importante (> 100 % pour certaines).

De tout cela, il résulte un nombre important de tensions, voire de ruptures d'approvisionnement, des retards de livraisons et également des hausses de prix importantes de certains DM.

Dans ce contexte de pénurie généralisée aggravée par le manque de personnel, l'activité des pharmaciens en charge des DM est principalement centrée sur la gestion des approvisionnements: commandes, gestion des ruptures par la recherche d'alternatives, substitutions, avec une attention particulière et permanente à porter sur le bon usage des DM nouvellement référencés dans le cadre des substitutions. Ces ruptures d'approvisionnement font l'objet d'un suivi chronophage dans les hôpitaux, malgré l'aide précieuse de l'Unité Fonctionnelle Évaluation et Achats de DM de l'AGEPS dans la recherche d'alternatives.

Le CODIMS se doit dans ces conditions de faciliter la communication des recommandations émises afin de les porter à la connaissance de tous les soignants concernés, en s'attachant, par exemple, au développement d'applications pour *smartphone* (à ce jour: « bonnes pratiques de perfusion » et « bon usage des pansements »). Hélas, la situation actuelle rend difficilement envisageable le suivi de la mise en œuvre de nouvelles recommandations.

En outre, on constate un certain niveau de désinvestissement d'une partie des cadres de santé dans la gestion des stocks au sein des services, là encore faute de personnel, combiné à l'absence d'outils informatiques modernes de gestion de stock. Il existe une récente prise de conscience sur ce sujet avec un projet de plateforme logistique en cours, qui devra donc pour être efficace porter également sur la gestion des flux d'aval, dans les unités de soins.

Enfin, le contexte budgétaire est celui de la fin du mécanisme de garantie de financement lié à la pandémie de COVID-19. Les tensions financières qui pèsent sur l'AP-HP nécessitent par conséquent de réfléchir à

des pistes d'économies. En ligne de mire, on trouve notamment les DM et en particulier ceux qui sont mal financés. En effet, le taux de croissance des dépenses de DM avoisine les deux chiffres, voire les atteint pour les DMI (Implantables).

Une option pour rationaliser les dépenses serait de bloquer le référencement de certains DM considérés comme trop coûteux et d'attendre pour cela du CODIMS que ne soient pas instruites les demandes des DM mal financés, que l'on peut séparer en deux catégories.

Il s'agit en premier lieu des DM éligibles au remboursement en sus du montant du Groupe Homogène de Séjour (GHS), mais dont les fabricants n'ont pas déposé de dossier de remboursement auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour inscrire leur DM sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR). Les DM concernés sont principalement des DMI, ainsi que certains DM invasifs particulièrement coûteux.

La méthode radicale de non-instruction des dossiers n'a pas été retenue par le CODIMS, qui serait dans cette hypothèse réduit à une chambre d'enregistrement de DM déjà évalués par la HAS. L'accès aux DM innovants risquerait alors d'être réduit de manière significative. Les dossiers de demande de référencement continueront à être tous traités, évalués et discutés collégalement au cas par cas et en comité plénier, avec l'avis des experts désignés, et une attention particulière maintenue sur le financement.

En effet, le CODIMS participe déjà à la rationalisation des dépenses, par la prise en compte des informations médico-économiques qui ont été introduites dans les dossiers traités depuis fin 2018: coût du dispositif et accessoires nécessaires à une procédure confronté au tarif du ou des principaux GHS concernés, en prenant le seuil de 30 % comme seuil d'alerte à discuter. De manière analogue, dans les cas où un DM équivalent serait inscrit sur la LPPR, la demande est en principe rejetée.

.../...



**AGEPS
AP-HP**

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

**ASSISTANCE
PUBLIQUE**  **HÔPITAUX
DE PARIS**

.../...

Cet aspect a été récemment renforcé avec l'ajout dans le formulaire de saine du CODIMS du recueil de l'avis favorable de la direction des finances de l'établissement concerné, dans le cas d'un DM mal financé au regard des montants des GHS concernés.

Enfin, une préférence va à une politique incitative à l'égard des industriels, tant pour aller vers la HAS que pour faire pression sur les coûts des dispositifs.

La seconde catégorie concerne les DM ne relevant pas de l'inscription sur la LPPR, qui resteront donc financés par le GHS (« in GHS ») et dont le coût dépasse 30 % du tarif du GHS concerné.

En réalité, les difficultés concernent surtout un nombre limité de DM coûteux mais sans financement spécifique, parmi lesquels on peut classer les DM innovants. Pour ceux manquant de données cliniques, le CODIMS a depuis 2017 incité les praticiens à contribuer à l'évaluation des DM innovants, avec la mise en place d'un guichet unique intitulé Contrat de Recherche Clinique (CRC) Innovation, destiné à soutenir et développer des projets d'évaluation de dispositifs médicaux innovants. Ce dispositif existe toujours, mais sous une autre forme.

Le « nouveau CRC Innovation » comporte deux volets distincts, dont l'un concerne l'évaluation de dispositifs médicaux innovants ou de solutions innovantes. Il est destiné à soutenir et développer des projets d'évaluation de dispositifs médicaux innovants, mais aussi de solutions innovantes, n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation complète, au moins dans l'indication (ou dans les modalités) envisagée(s). Cet appel à projet vise à financer l'obtention de données cliniques et/ou médico-économiques afin de contribuer à la diffusion de l'innovation clinique à l'hôpital. Le périmètre des innovations concernées relève des dispositifs médicaux ainsi que des solutions autres, marquées CE (par exemple: dispositifs de bien-être), des solutions non-produits de Santé (par exemple: logiciels, actes innovants...), ainsi que des nouvelles pratiques suivant des modalités innovantes. La sélection des projets pour le CRC est désormais assurée par la Commission d'Expertise Scientifique (CES) de l'AP-HP et la DRCl. En 2021, le CRC Innovation a financé 3 projets.

En conclusion, il apparaît qu'un dispositif complémentaire de financement des DM innovants reste plus que jamais nécessaire, notamment pour les cas où l'évaluation clinique est complexe, voire impossible à mettre en œuvre (petites cohortes de patients, PME ne pouvant supporter le poids financier d'une vaste étude clinique, difficultés méthodologiques telles que randomisation ou double aveugle impossibles à mettre en œuvre...). Il s'agirait d'une enveloppe fléchée « Innovation », qui existe dans la plupart des CHU de France et permet de formaliser l'engagement des praticiens sur une quantité établie de DM, réservés à des indications précises et des populations cibles bien définies. L'instauration de l'enveloppe Innovation, promue par le CODIMS dès 2017, serait également la bienvenue en apportant plus de visibilité et de transparence dans les achats de dispositifs médicaux.

Méthodologies d'évaluation des médicaments: attentes et enjeux du XXI^e siècle...

Pr Stéphane Mouly

Président de la COMEDIMS AP-HP

Professeur de thérapeutiques à l'Université Paris Cité

Chef du Département de Médecine Interne, AP-HP Nord, Groupe Hospitalier Lariboisière & Saint-Louis

Le référencement d'un traitement au sein de nos établissements et son intégration au sein d'une stratégie thérapeutique nécessitent de nombreuses discussions d'experts et une analyse des données de la science afin de disposer de preuves fiables de son bénéfice clinique pour des raisons médicales, éthiques et déontologiques, associées à une évaluation de l'impact médico-économique pour les patients et notre institution. La méthodologie des études doit garantir la « qualité de la démonstration et la validité des résultats obtenus » et leur pertinence clinique. La méthodologie « actuelle » regroupe un ensemble de principes apportant une solution à toutes ces problématiques et limite à un niveau voulu, le risque de résultats faussement positifs (contrôle des biais) et donc de conclusion à tort à l'intérêt du traitement. Les « nouvelles méthodologies » doivent apporter aussi, mais par d'autres moyens, un contrôle identique de ces différentes problématiques.

La méthodologie standard a été construite progressivement au cours du temps, avec la pratique de l'évaluation des traitements de manière pragmatique pour garantir la fiabilité des résultats produits. La méthodologie actuelle, celle de l'essai thérapeutique comparatif randomisé, est simple, parfaitement bien codifiée et réalisable, constituant un juge impartial permettant de révéler l'apport réel des traitements (perçu parfois comme une contrainte du point de vue de l'intérêt du traitement).

En effet, l'expertise fondamentale ou clinique (études précliniques, essais cliniques dits de phase 2) ne permet pas de prédire le bénéfice clinique que seule, la réalisation d'essais pivots permet de confirmer et de quantifier en vérifiant par les faits que le mécanisme par lequel on pense qu'un nouveau médicament pourrait apporter un bénéfice aux patients débouche réellement sur ce bénéfice attendu et quantifié.

La problématique de l'évaluation actuelle de l'intérêt d'un nouveau dispositif médical est bien plus complexe, ces derniers ne

bénéficiant pas le plus souvent d'essais cliniques comparatifs de forte puissance. La méthodologie classique, celle des essais thérapeutiques comparatifs s'inscrit donc pleinement dans une approche par les faits cliniques objectifs, issus de données réelles et lorsque les règles de la méthodologie de l'évaluation sont respectées, l'interprétation des faits cliniques et la quantification du bénéfice observés doivent s'affranchir de tout caractère subjectif ou même théorique.

La fragilité des méthodologies classiques pour la production de résultats cliniquement pertinents et de nature à changer les pratiques de soins et de prescription réside dans le non-respect total ou partiel des règles fondamentales de l'évaluation de l'efficacité et/ou la tolérance d'un nouveau traitement ou d'une nouvelle stratégie thérapeutique (tableau ci-dessous) mais également dans les principes méthodologiques même des essais comparatifs, en particulier les critères de sélection de la population-cible et le choix du critère de jugement principal.

En effet, les caractéristiques de la population sur laquelle sont conduits les essais comparatifs et le critère de jugement principal conditionnent la validité externe de l'essai c'est-à-dire la capacité d'extrapoler ces résultats à la population générale de patients dans la pathologie considérée. L'hétérogénéité des résultats de plusieurs essais comparatifs au sein d'une même pathologie et reposant sur un même critère de jugement peut être quantifiée selon le principe des méta-analyses, modèle mathématique pouvant s'apparenter à un essai thérapeutique de forte puissance, meilleur reflet de la quantité d'effet d'un traitement dans une pathologie considérée car prenant en compte l'hétérogénéité des populations au sein de la pathologie.

Les principes de la méthodologie classique, utilisés pour garantir un haut degré de certitude aux résultats, constituent cependant des contraintes qui rendent la réalisation des essais parfois lourde, complexe, longue, coûteuse nécessitant de nombreux

Tableau. Les « 10 commandements revisités » dans les essais cliniques

1	Randomisation	→ Parfois manquante...
2	Groupe contrôle	→ Parfois manquant...
3	Double aveugle	→ Parfois manquant ou « impossible », biais de réalisation, de suivi ou de mesure
4	Taille d'échantillon	→ Non respectée ou différente du protocole
5	Population cliniquement pertinente	→ Pas si pertinente, trop restrictive ou biais de sélection
6	Critère principal cliniquement pertinent	→ Co-critère, analyse sur un critère secondaire, critère de substitution non validé
7	Analyse en intention de traiter	→ Modifiée, non respectée, substituée par un per-protocole, biais d'attrition
8	Analyse en fin d'essai sur tous les patients	→ Analyse intermédiaire, en sous-groupes, et jamais sur la totalité de l'effectif
9	Différence statistiquement significative	→ Tendance, définition de la significativité statistique non consensuelle, multiplicité des comparaisons, notion de « p-hacking »
10	Différence cliniquement pertinente	→ Non ! (Absence fréquente de la quantification du bénéfice clinique)

patients et parfois source « d'entorses » aux règles strictes de la méthodologie des essais comparatifs comme évoqué ci-dessus. Les contrepropositions cherchant à rendre l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des nouveaux médicaments et dispositifs médicaux plus simple, plus rapide et moins coûteuse sont communément dénommées « nouvelles méthodologies ».

Il n'existe pas de définition de ce qu'est une « nouvelle méthodologie ». Les nouvelles approches méthodologiques de l'évaluation de l'efficacité et la tolérance d'un nouveau médicament ou dispositif médical reposent sur une meilleure utilisation de données cliniques issues d'études, d'approches ou de registres jusque-là considérés comme à faible niveau de preuve scientifique en raison de leur hétérogénéité et de l'absence de « contrôle ». Ces approches dites pragmatiques ou observationnelles sont en constante amélioration (sur un plan mathématique et statistique) et leur implémentation au sein de nos approches décisionnelles est devenue indispensable pour une évaluation plus pragmatique du rapport bénéfice-risque d'un médicament, d'un dispositif médical ou d'une stratégie thérapeutique dans la pratique clinique courante.

En effet, une partie des nouvelles méthodologies repose sur des techniques d'emprunt d'information, comme l'inférence bayésienne par exemple. Dans ces approches les résultats proviendront à la fois des données objectives observées, mais aussi du résultat supposé par l'investigateur qui est injecté dans le calcul du résultat. Cette insertion d'information *a priori* peut être purement arbitraire (ce que présuppose l'investigateur sur l'effet du traitement) ou être basée sur de premiers résultats (et dans ce cas s'apparente à une démarche de méta-analyse). Les essais mono-bras utilisent un contrôle externe et des ajustements des facteurs de confusion, les études observationnelles arrivent aujourd'hui à s'affranchir des biais auxquelles elles étaient régulièrement confrontées, les essais dits « baskets » évaluent un même traitement dans plusieurs affections, d'autres essais évaluent plusieurs traitements dans une seule et même maladie. Aucune de ces nouvelles méthodologies n'abandonne tout ou partie des principes méthodologiques, mais rend la production de preuves plus fluide, rapide et moins lourde. Il existe des

conditions de validité spécifiques et aucune hypothèse n'est nécessaire pour assurer la crédibilité des résultats (qui ne dépend que de la méthodologie de l'étude).

Il est difficile de parler de nouvelles méthodologies sans évoquer les études dites en « vraie vie » ou « *real world evidence* » (RWE) prenant une place croissante au sein de nos algorithmes de décisions pour l'autorisation voire le financement d'un nouveau traitement ou d'une nouvelle stratégie thérapeutique au sein d'un arsenal existant. Le terme RWE désigne une preuve obtenue, non plus à partir de données spécifiques recueillies dans le cadre expérimental d'un essai clinique randomisé, mais à partir de données d'observation de la pratique médicale courante, de haut degré de certitude, recevable au niveau réglementaire et pour modifier les pratiques. L'homogénéité des populations des essais de phase III induite par la sélection drastique des patients dans ces essais contraste avec l'hétérogénéité observée en pratique courante en raison de comorbidités, de traitements concomitants, de terrains génétiques, de culture pharmaceutique conditionnant l'observance thérapeutique qui sont autant de critères d'exclusion au cours des méthodologies classiques. Le gap entre l'efficacité d'un traitement observée au cours d'un essai de phase III et sa performance au travers de données recueillies en « vraie vie », quantifiable par des modèles statistiques (« *bridging* ou *efficacy-to-effectiveness studies* ») confirme et même renforce la nécessité pour les décideurs et les payeurs de disposer de données en vie réelle permettant d'apprécier l'impact général des stratégies et produits de santé en situation pragmatique lors de leur mise en œuvre en pratique quotidienne.

Les registres, les cohortes observationnelles, les bases de données administratives, les données complémentaires des essais randomisés contrôlés, les essais pragmatiques, les données du PMSI, les enquêtes de santé et peut-être un jour les réseaux sociaux (nul n'a oublié la « crise du Lévothyrox® ») sont autant de sources de données en vie réelle qui viennent en complément aujourd'hui indispensable des essais comparatifs de phase III.

Le champ des données en vie réelle est large, allant de la validation d'un biomarqueur jusqu'à l'évaluation de l'efficacité et la sécurité d'une stratégie thérapeutique en passant par une meilleure compréhension de l'histoire naturelle d'une maladie et le caractère fortuit ou non de comorbidités associées. Avantages et inconvénients des études en vie réelle sont nombreux et probablement pas tous décrits, mais ces dernières intègrent mieux l'environnement, les influences diverses qui interfèrent avec les produits dans une approche de performance (« *effectiveness* ») plutôt que d'efficacité. Du fait de l'absence d'exhaustivité de certains recueils, de l'absence de randomisation (en dehors des essais pragmatiques) et de la subjectivité du recueil de certaines informations, les biais des études en vie réelle sont nombreux et il n'est pas certain que « les volumes écrasent les biais ».

De plus, l'absence de modélisation mathématique rend floue la frontière entre l'épidémiologie descriptive et la recherche clinique. De nombreuses méthodes mathématiques et statistiques ont donc été développées ces 10 dernières années pour réduire l'effet des facteurs de confusion potentiels et permettre une estimation de l'effet d'un traitement en situation de pratique clinique courante. Les modèles de régression logistique, les modèles proportionnels de Cox, les stratifications, l'appariement et l'élaboration d'un score de propension sont quelques exemples de méthodes de contrôle des biais auxquels les données en vie réelle nous exposent.

L'évolution des nouvelles méthodologies et leur utilisation croissante par les décideurs et les payeurs nous montrent donc que ces dernières doivent être placées à un niveau de preuve équivalent et complémentaire à celui des essais contrôlés randomisés, créant un nouveau paradigme du niveau de preuve. Au sein de la COMEDIMS, nous devons tous prendre la mesure de ces nouvelles données devenues exploitables pour faire évoluer nos algorithmes de décision et continuer de promouvoir, à chaque référencement ou retrait de médicament ou dispositif médical, le bon usage, la juste prescription, la maîtrise des risques iatrogènes et du coût, en plaçant toujours le patient au centre de nos préoccupations.

Bilan groupe biosimilaires du 29/06/2022

Comme chaque année, un groupe d'experts Biosimilaires s'est réuni le 29 juin 2022 (*visioconférence*) pour **réévaluer les besoins et la politique de choix de ces spécialités** à l'AP-HP.

Le groupe était composé de **praticiens spécialistes** des aires thérapeutiques correspondant aux prescripteurs de ces biothérapies (**gastro-entérologie, rhumatologie, hématologie**). Les **pharmaciens** des principaux hôpitaux consommateurs étaient également présents, aux côtés des pharmaciens du Service Évaluations Pharmaceutiques et Bon Usage (SEPBU) et de son chef de service.

L'objectif était plus précisément de faire un point annuel sur l'utilisation des biosimilaires (BS) à l'AP-HP. Voici une synthèse des principales discussions.

INFLIXIMAB

Il est constaté une diminution de 16 % du montant des dépenses d'**infiximab intraveineux (IV)** entre 2020 et 2021 parallèlement à une augmentation des quantités consommées (+8 %). La part de marché en quantité de Remicade® reste stable (< 10 %) et la part de Flixabi® est proche de 90 %. La part de marché d'Inflectra® reste aux alentours de 5 %.

À l'issue du marché en cours, la politique d'achat actuelle de l'infiximab IV à l'AP-HP, à savoir 90 % des unités communes de dispensation (UCD) via une mise en concurrence et 10 % des UCD via un marché négocié pour les situations particulières est maintenue.

Concernant la forme sous-cutanée (SC), elle a été introduite par marché négocié en mai 2021 et présente un taux de pénétration inférieur à 1 % au global AP-HP. Les membres confirment que la forme SC est destinée aux patients équilibrés, c'est-à-dire à une posologie standard, avec une administration à intervalle régulier. Est observée parfois une réaction au point d'injection, effet indésirable entraînant un retour de certains patients vers une administration IV.

Ainsi, la pénétration à l'hôpital est variable selon les spécialités et selon les établissements, les données montrent que l'infiximab IV garde une place de choix par rapport à l'administration SC.

L'admission de Remsima® SC à l'AP-HP est maintenue par le groupe biosimilaires.

RITUXIMAB

Entre 2020 et 2021 le montant des dépenses du rituximab IV a diminué de 49 % et la quantité a diminué de 2 %. Il faut noter que le rituximab IV a subi une nouvelle baisse de prix durant cette période. Il est confirmé que la forme SC (pas de BS) reste peu utilisée en raison d'indications AMM moins étendues que la forme IV.

Pour le prochain appel d'offres (AO) rituximab IV, renouvellement de l'achat de 95 % des UCD par un AO et 5 % des UCD réservées à un marché négocié pour Mabthera® IV si ce produit de référence n'est pas retenu à l'AO (situations particulières).

TRASTUZUMAB

Entre 2020 et 2021, deux baisses de prix d'Ontruzant® et un deuxième appel d'offres ont été observés, ce qui a conduit sur cette période à une diminution de 50 % du montant des dépenses.

Globalement à ce jour, l'intégralité des GH reste à 100 % d'utilisation du BS IV.

La forme IV est toujours majoritairement consommée par rapport à la forme SC mais une tendance à l'augmentation de la consommation de la forme SC est observée depuis le 3^e trimestre 2021. Des difficultés liées à des pénuries de personnels en unités centralisées, ou alors des difficultés techniques de production en unité centralisée pourraient expliquer cette hausse du besoin en forme SC (prête à l'emploi).

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

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

<https://ansm.sante.fr>

Anagrélide (Xagrid® et génériques): risque de thrombose incluant un infarctus cérébral en cas d'arrêt brutal du traitement

L'arrêt brutal du traitement doit être évité en raison du risque d'augmentation soudain du nombre de plaquettes et de complications thrombotiques potentiellement fatales, telles que l'infarctus cérébral.

Le mécanisme de l'infarctus cérébral après l'arrêt brutal du traitement est lié au rebond de la numération plaquettaire. La numération plaquettaire commence généralement à augmenter dans les 4 jours suivant l'arrêt du traitement et revient aux valeurs de base en une à deux semaines, pouvant même dépasser les valeurs de base.

- En cas d'interruption ou d'arrêt du traitement, la numération plaquettaire doit être contrôlée fréquemment.

- **Indiquer aux patients** comment identifier les premiers signes et symptômes évocateurs de complications thrombotiques, telles que l'infarctus cérébral et les alerter sur la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes.

(Lettre aux professionnels de santé 22/02/2022 – Bureau du 14/04/2022)

[IF]

La politique d'achat actuelle du trastuzumab IV à l'AP-HP, soit 100 % des UCD achetées via une mise en concurrence, est confirmée par les membres du groupe biosimilaires.

BEVACIZUMAB

Le montant des dépenses concernant le bévacizumab a diminué de 56 % entre 2020 et 2021, de la même manière que les quantités qui ont augmenté de 31 % au cours de cette période. Il faut noter que suite à une rupture précoce d'approvisionnement du nouveau BS Aybintio®, un retour à la normale a eu lieu vers mai 2021 pour une prise totale des parts de marché par ce BS au 3^e trimestre 2021.

Les membres du groupe biosimilaires modifient les modalités d'achat du bévacizumab IV à l'AP-HP: 100 % des UCD via une mise en concurrence (simplification du marché).

ADALIMUMAB

En intra-hospitalier, le montant des dépenses d'adalimumab a diminué de 5 % entre 2020 et 2021 alors que les quantités ont augmenté de 31 % durant cette même période (reprise de soins post-COVID?). Ces quantités restent faibles en hospitalisation (médicament pour un usage ambulatoire). À noter qu'au 1^{er} trimestre 2022, la part de marché de Yuflyma® (nouveau BS) a atteint les 12 % tandis que celle d'Humira® diminue à 9 % (seules spécialités disponibles au dosage unitaire de 40 mg/0,4 mL). Ainsi, compte tenu de l'arrivée récente et de la forte pénétration de ce BS de volume unitaire équivalent (Yuflyma® 40 mg/0,4 mL) au produit de référence, **les experts décident de privilégier désormais au livret AP-HP les références réduisant la douleur à l'injection.**

Ainsi, sont dégagées les propositions suivantes pour l'adalimumab:

- avis de radiation de toutes les références dosées à 40 mg/0,8 mL (seringues et stylos) avec leur inscription sur la liste du grossiste-répartiteur (GRP);
- admission de toutes les références d'adalimumab 40 mg/0,4 mL sans citrate (seringues et stylos) par des marchés négociés (sous réserve d'alignement des prix avec les autres BS pour les nouvelles références);

- maintien au livret d'Amgevita® 20 mg/0,4 mL seringue (besoin en pédiatrie);
- admission des seringues et stylos dosés à 80 mg/0,8 mL sans citrate (réduction du nombre d'injections pour les posologies adulte), sous réserve d'alignement des prix avec les autres BS;
- inscription sur la liste du GRP pour les autres demandes éventuelles.

ÉTANERCEPT

Il est constaté en intra-hospitalier une diminution de 27 % du montant des dépenses d'éтанercept entre 2020 et 2021 associée à une augmentation de 25 % en quantité (qui reste faible, usage ambulatoire). Cette baisse en montant est liée à la baisse de prix d'Erelzi® au 1^{er} trimestre 2021 et à la fin de marché du princeps Enbrel® au 2^e trimestre 2021.

Avis du groupe: les membres du groupe biosimilaires confirmer la politique d'achat actuelle (marchés négociés) des références d'éтанercept.

POINT SUR L'EXPÉRIMENTATION

art. 51 LFSS 2018 à l'AP-HP (prescriptions hospitalières exécutées en ville d'adalimumab et d'éтанercept)

Le professeur Maxime Dougados, praticien référent AP-HP pour ce dispositif, déplore le délai de plus d'un an en pratique concernant le retour de l'intérêt vers l'AP-HP (siège qui répartit par la suite les sommes vers les établissements). Il constate que les sommes cumulées sont non négligeables et ont permis la réalisation de projets tels que la réfection de peintures dans des services ou encore l'emploi d'une IDE de coordination dans d'autres services. La répartition des recettes dans les services dépend des établissements, selon l'implication des praticiens concernés. L'obtention des informations (ARS et assurance maladie) reste une difficulté majeure.

Il conclut en soulignant l'importance de son rôle de coordonnateur entre toutes les structures concernées pour optimiser le juste retour des sommes liées à ce dispositif.

[PhM]

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

Bureaux de la COMEDIMS des 14/04/2022 et 30/06/2022 COMOH du 21/04/2022

AVIS ONCO-HÉMATOLOGIE

AVIS FAVORABLES

Ledaga® 60 µg/g, gel (chlorméthine/Recordati Rare Diseases): traitement par voie topique des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde (LTC-MF) chez les patients adultes (COMOH du 21/04/2022).

MISES EN CONCURRENCE

Cabazitaxel Accord® 20 mg/mL, solution à diluer pour solution pour perfusion (cabazitaxel, accord healthcare) (Bureau du 14/04/2022).

Oyavas® 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (bévacizumab, EG labo) (Bureau du 30/06/2022).

RADIATION

Elzonris® 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (tagraxofusp/Clinigen): en monothérapie, traitement de première ligne des patients adultes présentant un néoplasme à cellules dendritiques plasmacytoïdes blastiques (NCDPB); fin de l'ATU nominative, SMR insuffisant (Bureau du 14/04/2022).

[PhM]

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

Bureaux de la COMEDIMS des 14/04/2022 et 30/06/2022 COMED des 10/03/2022, 07/06/2022 et 08/09/2022

AVIS COMED (AUTRES TRAITEMENTS)

AVIS FAVORABLES

Adakveo® 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, flacon de 10 mL (crizanlizumab/Novartis): prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus. Prescription restreinte: ≥ 16 ans; > 2 CVO hospitalisées par an malgré un traitement bien conduit par hydroxycarbamide; réévaluation d'efficacité systématiquement à 3 et 6 mois. Poursuivre uniquement si vraie différence des crises hospitalisées et à domicile par rapport à l'année précédente; discussion de l'instauration du traitement en RCP locale systématique et avec au moins un centre de référence; pour une utilisation en monothérapie instauration uniquement après échec/refus de l'hydroxycarbamide malgré un travail sur l'observance (programme d'éducation thérapeutique, consultations explicatives) (COMED 10/03/2022).

Adrénaline Aguetant® 5 mg/5 mL, solution injectable sans sulfite en seringue préremplie (adrénaline/Aguettant): à réserver aux situations d'extrême urgence en raison de son coût comme dans les camions du SMUR ou en cas d'urgence obstétricale. La forme flacon beaucoup moins onéreuse est à privilégier (Bureau du 14/04/2022).

Aspavell® 1080 mg/20 mL, solution pour perfusion, flacon de 20 mL (pegécetaplan/Sobi): traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois (COMED 07/06/2022).

CardioGen-82® 3,3-5,6 GBq, générateur radio-pharmaceutique (chlorure de rubidium (⁸²Rb)/Bracco Imaging France): imagerie par Tomographie par Émission de Positons (TEP) du myocarde au repos ou sous stress pharmacologique, dans le but d'évaluer la perfusion régionale myocardique chez les adultes ayant une pathologie des artères coronaires connue ou suspectée. Ouverture progressive des centres pour assurer une bonne optimisation de l'utilisation des générateurs et une bonne rentabilité de l'examen: HEGP puis Bichat puis Saint-Louis/Lariboisière (COMED 08/09/2022).

Coagadex® 250 et 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable (facteur X humain/Cevrida): traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques et pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X. Suite groupe experts hémophilie et sous réserve de proposition de prix; pathologie très rare, utilisation très ponctuelle, pas de nécessité de disposer de stock d'avance, utilisation du PPSB en cas d'urgence, médicament de rétrocession (COMED 10/03/2022).

Cosentyx® 75 mg/0,5 mL solution injectable en seringue préremplie et 300 mg/2,25 mL solution injectable en stylo (sécukinumab/Novartis Pharma): nouvelle présentation adaptée aux enfants < 50 kg dans le psoriasis (remboursement uniquement dans cette indication) et nouveau dosage à 300 mg en stylo qui permet d'éviter deux injections pour les posologies à 300 mg (Bureau du 30/06/2022).

Cuvitru® [200 mg/mL] 1 g/5 mL, 2 g/10 mL, 4 g/20 mL, 8 g/40 mL, solution injectable par voie sous-cutanée en flacon (immunoglobuline humaine normale SC/Takeda): traitement de substitution dans les déficits immunitaires primitifs et secondaires (Bureau du 30/06/2022).

Eskésia® 25 mg/5 mL (5 mg/mL), 250 mg/10 mL (25 mg/mL), solution injectable/pour perfusion en ampoules (eskétamine/CMD Lavoisier): induction et maintien de l'anesthésie générale, comme seul anesthésique ou en association avec des hypnotiques; anesthésie et soulagement de la douleur en médecine d'urgence; contrôle de la douleur liée à la respiration artificielle; adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale. Meilleur profil de tolérance que la kétamine et éventail d'indications en anesthésie-réanimation plus large, attention les posologies sont globalement deux fois inférieures à la kétamine, dosage à 250 mg pour l'intubation et 25 mg pour l'hypéralgie ou sédation procédurale, pas de cohabitation au sein d'un même service de l'eskétamine et la kétamine en raison du risque d'erreur, future potentielle concurrence avec d'autres laboratoires (COMED 10/03/2022).

Estrotep® 500 MBq/mL, solution injectable flacon multidoses 10 mL (fluoroestradiol (¹⁸F)/

Ge Healthcare: caractérisation des lésions métastatiques, connues ou suspectées, comme exprimant les récepteurs estrogéniques dans le cancer du sein de l'adulte, exprimant initialement le récepteur des estrogènes (COMED 10/03/2022).

Fintepla® 2,2 mg/mL, solution buvable en flacon de 60 mL, 120 mL, 360 mL (fenfluramine/Zogenix ROI): traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques chez les patients âgés de 2 ans et plus. Prescription et dispensation très encadrée ne permettant pas de disposer de stock d'avance, obligation de la surveillance cardiaque (COMED 10/03/2022).

Hukyndra® 40 mg/0,4 mL et 80 mg/0,8 mL, solution injectable en seringue préremplie sécurisée (adalimumab/EG labo): volume limité à 0,4 mL pour le 40 mg, à 0,8 mL pour le 80 mg et absence de citrate, nouvelle politique COMEDIMS de référencement des formes réduisant les douleurs à l'injection en stylo et en seringue et mise à disposition des autres dosages à 40 mg au grossiste répartiteur et admission des dosages à 80 mg/0,8 mL (Bureau du 30/06/2022).

Humira® 80 mg/0,8 mL solution injectable en seringue préremplie sécurisée et stylo prérempli (adalimumab/Abbvie): volume limité à 0,8 mL pour le 80 mg et absence de citrate (Bureau du 30/06/2022).

Idéfix® 11 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (imLifidase/Hansa Biopharma): traitement de désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés, en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur décédé (COMED 08/09/2022).

Intralipide® 20 %, émulsion pour perfusion en fiole 500 mL (huile de soja purifiée/Fresenius Kabi): maintien de la commercialisation comme antidote aux anesthésiques locaux (COMED du 08/09/2022).

Isturisa® 1 mg, 5 mg et 10 mg, comprimé pelliculé (osilodrosat/Recordati Rare Diseases): traitement du syndrome de cushing endogène de l'adulte (COMED 10/03/2022).

Libmeldy® 2-10 x 10⁶ cellules/mL, dispersion pour perfusion (atidaxarsène autotemcel/Pharma Blue): leucodystrophie métachromatique (Bureau du 14/04/2022).

Orfadin® 2 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg, gélules et 4 mg/mL, suspension buvable en flacon 90 mL (nitisinone/Swedish Orphan Biovitrum): extension d'indication, traitement des patients adultes atteints d'alcaptonurie, avec une population cible majoritaire (200 patients) non reprise par les génériques (Bureau du 14/04/2022).

Palforzia® 0,5 mg, 1 mg, 10 mg, 20 mg, 100 mg, poudre orale en gélules à ouvrir et 300 mg, poudre orale en sachet (poudre de graines d'arachis hypogaea/Aimmune Therapeutics Ireland): traitement de l'allergie à l'arachide confirmée chez les patients âgés de 4 à 17 ans, peut être poursuivi chez les patients âgés de 18 ans et plus. Phase initiale et 1^{re} dose de chaque nouveau palier de la phase d'augmentation dans un établissement de santé équipé pour prendre en charge d'éventuelles réactions allergiques sévères, boîtes d'augmentation de palier remises directement aux patients par le service sous réserve note DGOS (Bureau du 14/04/2022).

Perisoc®, solution de cardioplégie/solution pour conservation d'organe en poche de 1 L et 2 L (électrolytes/SERB): en remplacement de Custodiol® dispositif médical de classe III indiqué dans la conservation des organes et de l'ATU de cohorte Bretschneider® indiqué en cardioplégie (Bureau du 30/06/2022).

Sibnaya® 8 mEq et 24 mEq, granulés à libération prolongée sachet (citrate de potassium + bicarbonate de potassium/Advicenne): traitement de l'Acidose Tubulaire Rénale distale (ATRD) chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'un an et plus. Forme à libération prolongée, diminution du nombre de prises, évite le recours aux préparations magistrales (Bureau du 14/04/2022).

Trelegy® Ellipta 92 µg/55 µg/22 µg, poudre pour inhalation en inhalateur (fluticasone + umécliclidium + vilantéro/GSK): BPCO sévère si échec corticoïdes + bêta-2 – agoniste (Bureau du 30/06/2022).

Trimbow® 87 µg/5 µg/9 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé (béclométasone + formotérol + glycopyrronium/Chiesi): BPCO sévère si échec corticoïdes + bêta-2 – agoniste et asthme sévère (Bureau du 30/06/2022).

Ultomiris® 300 mg/3 mL et 1100 mg/11 mL, solution à diluer pour perfusion (ravulizumab/Alexion): admission soumise à contractualisation avec les hôpitaux uniquement dans l'Hémoglobinurie paroxystique nocturne (effort financier du laboratoire alignant le coût entre Ultomiris® et Soliris® (Eculizumab), traitement à vie) et myasthénie généralisée dans les formes réfractaires (indication AAP pré-AMM, non prise en charge avec Soliris®). Ne doit pas être utilisé dans le syndrome hémolytique et urémique atypique (non prise en charge en sus à la différence de Soliris®, durées de traitement beaucoup plus courtes et traitements associés nécessitant des HDJ). C'est dans cette indication que les futurs biosimilaires de Soliris® devraient permettre des économies importantes pour l'AP-HP (COMED 08/09/2022).

Yuflyma® 80 mg/0,8 mL, solution injectable en seringue préremplie sécurisée et en stylo prérempli (adalimumab/Healthcare Celltrion): volume limité à 0,8 mL pour le 80 mg et absence de citrate (Bureau du 30/06/2022).

MISES EN CONCURRENCE

Cholécalciférol (vitamine D3), solution buvable en ampoule avec la participation de **Uvedose® 50000 UI/2 mL (Crinex)** et de **Zymad® 50000 UI/2 mL (Mylan)**: dosage adapté aux nouvelles recommandations (Bureau 14/04/2022).

Concentrés acides à base d'acide acétique pour dialyse en poche, à diluer au 1/45 avec la participation de Nirobag® (Nipro Medical Europe), d'Acidflex® (Medtronic) et de Softpac® (Baxter) sur les critères de choix forme « poche », faible volume (3,5 à 3,8 L) pour manutention et stockage, calcium 1,25 à 1,75 mmol/L, potassium 1 à 4 mmol/L, glucose 1 g/L, tampon formulation avec le moins d'acétate (maximum 3 mmol/L) (Bureau du 14/04/2022).

Concentrés acides à base d'acide citrique pour dialyse - formulation standard avec la participation de **Citrasate® Nipro (Nipro Medical Europe)**, de **Citrasate® Hémodetech**, de **SoftPac® (Baxter)**, de **SmartBag® (Fresenius)** et sur les critères de choix forme « poche » faible volume, la connectique et le prix de la connectique, les formulations disponibles en Ca²⁺ en K⁺, en acétate et des concentrations plus élevées en Ca²⁺ (1,66-1,76 mmol/L) ainsi que des volumes adaptés à la technique (hémodialyse et/ou hémofiltration) (Bureau du 14/04/2022).

Concentrés acides à base d'acide citrique pour dialyse - enrichie en magnésium (pour les patients hypomagnésémiques) avec la participation de **Citrasate® Nipro (Nipro Medical Europe)** et de **Citrasate® Hémodetech** sur les critères de choix « poche » faible volume, la connectique et le prix de la connectique, teneur en magnésium à 0,75 mmol/L, en calcium à 1,75 mmol/L, en potassium à 2 et 3 mmol/L (Bureau du 14/04/2022).

Concentrés acides à base d'acide citrique pour dialyse - sans calcium (épargne héparinique totale notamment pour les patients allergiques) avec la participation de **Citrasate® Nipro (Nipro Medical Europe)** et de **Citrasate® Hémodetech** sur les critères de choix forme « poche » faible volume, la connectique et le prix de la connectique, formulation sans calcium, teneur en potassium à 3 mmol/L, magnésium 0,5 mmol/L (Bureau du 14/04/2022).

Fibrinogène humain en poudre et solvant pour solution injectable avec la participation de **Fibryga® 1 g (Octapharma France)**, de **Clotfact® 1,5 g (LFB)** et de **Riastap® 1 g (CSL)** pour en retenir deux (70 % pour le premier et 30 % pour l'autre afin de sécuriser l'approvisionnement) avec comme critère prix, le prix au gramme et en tenant compte dans les critères qualités comme cela est l'usage de la fourniture du nécessaire de reconstitution, des conditions de conservation et des couvertures d'indications AMM (Bureau du 14/04/2022).

Insuline aspartate, insuline glulisine et insuline lispro 100 U/mL, solution injectable en flacon avec la participation d'**Insuline Aspartate Sanofi® (Insuline Aspartate/Sanofi)**, de **Novorapid® (insuline Aspartate/Novo Nordisk)**, de **Humalog® (insuline lispro/Lilly)** et d'**Apidra® (insuline glulisine/Sanofi)** (Bureau du 30/06/2022).

Lévosimendan (2,5 mg/mL) 12,5 mg/5 mL, solution à diluer pour perfusion flacon avec la participation de Zimino® (CSP/orioPharma), de Lévosimendan KABI®, de Lévosimendan ALTAN®, de Lévosimendan ACCORD®: eurogénériques du même princeps Simdax® (Bureau du 30/06/2022).

AVIS DÉFAVORABLES AVEC INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Chibro cadron®, collyre en flacon 5 mL (dexaméthasone + néomycine/Théa pharma): en cas d'impossibilité de recourir aux alternatives ne contenant pas de néomycine (effet potentiel allergisant de la néomycine) et très faible consommation (Bureau du 30/06/2022).

Klean Prep®, poudre orale sachet (macrogol/ Norgine Pharma): seule spécialité disposant d'une AMM chez l'enfant de plus de 6 ans, arrêt du circuit hospitalier par le fournisseur et de sa participation à l'AO sur les « PEG pour investigation colique par voie orale – usage adulte – grand volume » (Bureau du 14/04/2022).

Maxidrol®, pommade ophtalmique (dexaméthasone + polymyxine + néomycine/Novartis): en cas d'impossibilité de recourir aux alternatives ne contenant pas de néomycine (effet potentiel allergisant de la néomycine, alternatives sans néomycine disponibles à l'AP-HP: Sterdex® (dexaméthasone + oxytétracycline) (à partir de 8 ans) pommade ophtalmique unidose et Tobradex® (dexaméthasone + tobramycine) (indiqué à partir de 24 mois), collyre flacon 5 mL, très faible consommation prévisionnelle) (Bureau du 30/06/2022).

Magnespamyl® 47,4 mg, comprimé (magnésium lactate/Ethylpharm): refus du laboratoire de passer un marché (Bureau du 14/04/2022).

Ponvory® (pack d'initiation 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg) et 20 mg, comprimé pelliculé (ponesimod/Janssen): formes actives de la sclérose en plaques récurrente pour les suites de traitement (Bureau du 14/04/2022).

Rythmol 300 mg, comprimé pelliculé sécable (propafénone/Mylan): conserve un SMR modéré dans la prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires documentées en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche (Bureau du 14/04/2022).

Xarelto® 1 mg/mL, granulés pour suspension buvable en flacon de 100 mL (poids < 4 kg) et 250 mL (poids ≥ 4 kg) (rivaroxaban/Bayer): formulation adaptée aux enfants de moins de 30 kg et aux cas de troubles de déglutition pour les plus de 30 kg (Bureau du 30/06/2022).

AVIS DÉFAVORABLES SANS INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Enoxaparine Crusia® 2 000 UI/0,2 mL, 4 000 UI/0,4 mL, 6 000 UI/0,6 mL, 8 000 UI/0,8 mL, 10 000 UI/1 mL, solution injectable en seringue préremplie (énoxaparine/Rovi): dispositif semi-automatique nécessitant une pression finale

forte du piston à risque d'AES comme les autres biosimilaires de Lovenox® (Bureau du 30/06/2022).

Eskésia® 50 mg/2 mL (25 mg/mL), solution injectable en ampoule (eskétamine/CMD Lavoisier): rationalisation du nombre de références, besoin couvert par les autres dosages, absence potentielle de concurrence sur ce dosage (COMED 10/03/2022).

Inhixa® 2 000 UI/0,2 mL, 4 000 UI/0,4 mL, 6 000 UI/0,6 mL, 8 000 UI/0,8 mL, 10 000 UI/1 mL, solution injectable en seringue préremplie avec système de sécurité automatique actif (énoxaparine sodique/Viatris): dispositif automatique actif (BD Preventis) nécessitant une pression finale forte du piston à risque d'AES comme les autres biosimilaires de Lovenox® (Bureau du 14/04/2022).

Oraverse® 400 µg/1,7 mL, solution injectable en cartouche (phentolamine mésilate/Septodont): refus du laboratoire de passer un marché pour une utilisation comme antidote de l'anesthésie par lidocaïne/adréraline en chirurgie de la main. Remplacement possible par la terbuthaline (Bureau du 30/06/2022).

Ozalin® 2 mg/mL, solution buvable en récipient unidose (midazolam/Nordic Pharma): sédation modérée avant une intervention thérapeutique ou diagnostique, pour soulager l'anxiété, l'angoisse et l'agitation liées à cette procédure ou comme prémédication avant une anesthésie chez les nourrissons, enfants et adolescents âgés de 6 mois à 17 ans. Surcoût important par rapport au midazolam injectable et non justifié par rapport aux résultats des essais dans les hôpitaux (COMED 07/06/2022).

RADIATIONS

Acidflex® 669 et 660 concentrés acide à base d'acide acétique pour hémodialyse poche souple 5,5 L (acide acétique/Medtronic): volume pénalisant la manutention et le stockage (Bureau du 14/04/2022).

Axumin® 1 600 MBq/mL et 3 200 MBq/mL, solution injectable (fluciclovine [¹⁸F]/Blue Earth Diagnostic): besoin non confirmé après 2 années d'utilisation après enquête auprès des centres utilisateurs, absence d'intérêt si sécurisation de l'approvisionnement de la fluorocholine [¹⁸F] avec réévaluation éventuellement si extension d'indication (Bureau du 14/04/2022).

Citrasate® Hémotech B443, concentré acide à base d'acide citrique enrichi en magnésium avec un teneur en calcium à 1,5 mmol/L, poche de 4,5 L (acide citrique/Hémotech): pas de consommation, teneur en calcium trop faible, diminution des taux de calcium ionisé par le citrate pendant la dialyse (Bureau du 14/04/2022).

Citrasate® d'Hémotech B466, concentré acide à base d'acide citrique (formulation pédiatrique) poche de 4,5 L (acide citrique/Hémotech): absence de consommation, problème de stockage (Bureau du 14/04/2022).

Kétamine Panpharma® 50 mg/5 mL (10 mg/mL) et 250 mg/5 mL (50 mg/mL), solution injectable en ampoule (kétamine/Panpharma): risque d'erreurs médicamenteuses majeur lié au rapport de dose avec l'eskétamine qui présente un meilleur profil de

tolérance, pas de cohabitation au sein d'un même service de l'eskétamine et de la kétamine. Cette radiation sera mise en place progressivement au sein des établissements et sera définitive à épuisement des stocks dans les PUI et à l'implémentation dans tous les services de l'AP-HP de l'eskétamine (COMED 10/03/2022).

Spravato® 28 mg, solution pour pulvérisation nasale (eskétamine/Janssen Cilag): proposition de prix non coût-efficace pour un gain modeste, SMR faible, communication du laboratoire minimisant le réel impact budgétaire via un modèle coût-recette non adapté. Le marché en cours ne sera pas renouvelé (fin 31/12/2022) pour permettre aux patients en cours de traitement de le finir. Le COMED est prêt à réexaminer Spravato® si le laboratoire propose un prix coût-efficace (COMED 10/03/2022).

Zolpidem Biogaran® ou Arrow® 10 mg, comprimé pelliculé sécable (zolpidem/Biogaran ou Arrow): troubles sévères du sommeil chez l'adulte dans les cas d'insomnie occasionnelle ou d'insomnie transitoire, remplacer par zopiclone (Imovane® + Gé) (COMED 10/03/2022).

RADIATIONS SUITE ARRÊT DE COMMERCIALISATION

Acide acétique Acidflex® 669 et 660, concentrés acide à base d'acide acétique pour hémodialyse poche souple 5,5 L (acide acétique/Medtronic) (Bureau du 14/04/2022).

Custodiol®, solution pour conservation d'organe en poche de 1 L et 2 L (électrolytes/DM) et Bretschneider®, solution de cardioplogie en poche de 1 L et 2 L (électrolytes/ATU cohorte/SERB): alternative Périscoc® (Bureau du 30/06/2022).

Diphante® 100 mg, comprimé quadrisécable (phénytoïne sodique/Cevibra): surveillance recommandée des taux plasmatiques lors du passage à Di-Hydan® ou à Epanutin® (Bureau du 30/06/2022).

Elsép® [2 mg/mL] 20 mg/10 mL, solution à diluer pour perfusion (mitoxantrone/Meda pharma): remplacé par Novantrone® ou génériques (Bureau du 30/06/2022).

Gammanorm® [165 mg/mL] 1 g/6 mL, 1,65 g/10 mL, 2 g/12 mL, 3,3 g/20 mL, 4 g/24 mL, 8 g/48 mL, solution injectable (immunoglobuline humaine normale SC/Octapharma): remplacé par Cutaquig® (Bureau du 30/06/2022).

Imurel® 50 mg, poudre pour solution injectable (azathioprine/HAC Pharma): alternatives autres immunosuppresseurs (Bureau du 30/06/2022).

Somatuline® LP 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) à libération prolongée (lanréotide/ipsen): alternatives autres Somatuline® LP par voie SC ou Sandostatine® LP par voie IM (octreotide) (Bureau du 14/04/2022).

Primperan® 10 mg, suppositoire sécable (métoclopramide/Sanofi): alternatives autres formes de métoclopramide ou autres antiémétiques stimulant de la motricité intestinale (Bureau du 14/04/2022).

[CC], [IF]

Juste prescription Fiche médico-économique « traitements du myélome multiple »

La mise en place de la COMEDIMS 2021-2025 s'est accompagnée de la création d'un comité central spécialisé en oncologie-hématologie (COMOH). Ce comité, dans ses missions, participe à l'élaboration de recommandations en matière de prescription et de bon usage, de juste prescription, dont des recommandations sur les équivalences thérapeutiques, et des actions de suivi médico-économique.

Dans ce contexte, une **fiche médico-économique sur les traitements du myélome multiple** a été élaborée par le secrétariat scientifique de la COMEDIMS, en collaboration avec les membres du COMOH.

Elle comprend deux tableaux:

- **Tableau I: Coût par molécule**, calculé selon la posologie de l'AMM:
 - prix par unité commune de dispensation (UCD): flacon, gélule, poche,
 - coût mensuel (ou rapporté à 28 jours de traitement);
- **Tableau II: Conditions de prise en charge et coûts des traitements**, classés par ligne de traitement:
 - agrément aux collectivités, et le cas échéant prise en charge en sus des GHS (inscription

sur la liste en sus ou accès précoce/compassionnel) ou non,

- coût mensuel (ou rapporté à 28 jours de traitement), selon le cycle de traitement,
- coût annuel, en moyenne la première année de traitement et les années suivantes.

Cette fiche est confidentielle et réservée à l'usage interne des professionnels de l'AP-HP.

La fiche est disponible en version électronique sur le site intranet de l'AGEPS (rubrique COMEDIMS/ Accès direct/Fiche médico-éco).

[VS]

Bureaux de la COMEDIMS des 14/04/2022 et 30/06/2022 COMAI des 24/03/2022 et 23/06/2022

AVIS FAVORABLES

Arikayce Liposomal® (amikacine liposomale) 590 mg, dispersion pour inhalation par nébuliseur: traitement des infections pulmonaires à Mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez l'adulte dont les options de traitement sont limitées et qui ne présentent pas de mucoviscidose (COMAI du 23/06/2022).

Zinplava® (bezlotoxumab) 1g/40 mL solution injectable: prévention des récurrences d'infection à *Clostridium difficile* (ICD) chez les adultes à haut risque de récurrence d'ICD (COMAI du 23/06/2022).

Quofenix® (délafoxacin) 300 mg, poudre pour solution pour perfusion et 450 mg, comprimé: traitement des infections suivantes chez l'adulte: bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (IBAPTM); pneumonies communautaires (PC). Point d'attention: uniquement sur documentation microbiologique et selon la valeur de la CMI, en l'absence d'alternative et après avis du référent antibiotique. Une dispensation nominative contrôlée mise en place par les PUI est indispensable, ainsi qu'un suivi spécialisé par un infectiologue en fin de traitement en particulier pour les traitements chroniques (COMAI du 24/03/2022).

Ronapreve® (casirivimab/imdévimab) 1332 mg/11,1 mL + 1332 mg/11,1 mL et 300 mg/2,5 mL + 300 mg/2,5 mL, solution à diluer pour perfusion ou solution pour injection sous-cutanée: 1) traitement du COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés ≥ 12 ans pesant ≥ 40 kg, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère du COVID-19; 2) prévention du COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés ≥ 12 ans et plus, pesant ≥ 40 kg. Point d'attention: la prise en charge

des patients atteints de COVID-19 doit suivre les recommandations nationales en vigueur, afin d'adapter la stratégie de prise en charge selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles (Bureau du 30/06/2022).

Paxlovid® (nirmatrelvir + ritonavir) 150 mg/100 mg, comprimés pelliculés: traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. Points d'attention: importance d'une administration précoce par rapport au début des symptômes; risque d'interactions médicamenteuses lié à l'inhibition des CYP450 du ritonavir malgré la courte durée du traitement (Bureau du 30/06/2022).

Xevudy® (sotrovimab) 500 mg/8 mL, solution à diluer pour perfusion: traitement des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. Point d'attention: la prise en charge des patients atteints de COVID-19 doit suivre les recommandations nationales en vigueur, afin d'adapter la stratégie de prise en charge selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles (Bureau du 30/06/2022).

AVIS DÉFAVORABLES

Vicryl Plus®/Monocryl Plus®/Stratafix®/Monocryl Plus® (sutures enduites de triclosan): Vicryl Plus®: suture ou ligature de tissus mous en général, à l'exception des tissus ophtalmologique

et cardiaque. Monocryl Plus® et Stratafix Monocryl Plus®: approximation des tissus mous lorsque l'utilisation d'une suture résorbable est appropriée. Données d'efficacité contradictoires, difficulté de limiter leur utilisation à un type de chirurgie, absence de données à long terme, recommandations internationales de faible niveau (COMAI du 24/03/2022).

RADIATIONS

Rebetol® (ribavirine) 40 mg/mL, solution buvable: en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC), chez les patients pédiatriques (enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents) non préalablement traités, et en l'absence de décompensation hépatique. Arrêt de commercialisation (Bureau du 14/04/2022).

Streptomycine Panpharma® (streptomycine) 1 g, poudre pour préparation injectable: tuberculose très bacillifères ou en cas de résistance à l'un des autres antituberculeux, et toujours en polychimiothérapie; brucellose, tularémie, peste. L'association de la streptomycine avec un autre antibiotique pourra être justifiée dans certaines infections à germes sensibles, en se basant sur les données bactériologiques, en particulier dans leurs manifestations septicémiques et endocarditiques. Arrêt de commercialisation (Bureau du 30/06/2022).

Sustiva® (efavirenz) 50 mg, 100 mg, 200 mg, gélule: indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus-1 de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 mois et plus et pesant au moins 3,5 kg. Arrêt de commercialisation (Bureau du 30/06/2022).

[VS]

Nouveaux avis CODIMS des 14/03/2022 et 13/06/2022 Bureaux de la COMEDIMS des 14/04/2022 et 30/06/2022

AVIS FAVORABLES

Versacross: intra-GHS (Groupe Homogène de Séjour) kit d'accès transeptal indiqué pour créer une communication interauriculaire dans le cœur: avis favorable au référencement en central AP-HP (intérêt notamment pour l'accès par voie haute, pour des procédures complexes), sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat, avec un suivi des consommations (via la liste des DM intra GHS coûteux à suivre) (CODIMS 14/03/2022).

Ambu® aScope® 4Cysto® (Ambu) cystoscope à usage unique destiné à permettre un accès endoscopique et l'examen des voies urinaires inférieures, permet une visualisation via l'écran Ambu® et peut être utilisé avec des accessoires et instruments endoscopiques, destinés aux adultes: avis favorable au référencement en central AP-HP en recommandant de réserver son utilisation aux cas où le recours aux cystoscopes réutilisables est compliqué ou impossible, sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat (avec mise à disposition

de l'écran), avec un suivi des consommations (via la liste des DM intra GHS coûteux à suivre) (CODIMS 14/03/2022).

P64® (Phenox): LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables) stent intracrânien dit « flow diverter » indiqué dans la prise en charge des anévrysmes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontanée supérieur au risque de la procédure et inaccessibles aux thérapies actuelles ou traitement chirurgical (LPP): avis favorable temporaire au référencement en central AP-HP (intérêt identifié, service attendu suffisant émis par la CNEDIMTS, inscription sur la LPP) dans l'attente d'une réévaluation de la classe des stents intracrâniens « flow diverter » dans un délai de 1 à 2 ans, pour réévaluer le besoin après un recul d'expérience et pour étudier la possibilité d'une mise en concurrence entre les dispositifs remboursés (Bureau du 14/04/2022).

DERIVO® et DERIVO mini® (Acandis) stent intracrânien dit « flow diverter » indiqué dans

la prise en charge des anévrysmes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontanée supérieur au risque de la procédure et inaccessibles aux thérapies actuelles ou traitement chirurgical (LPP): avis favorable temporaire, sous réserve de son inscription à la LPP, et dans l'attente d'une réévaluation de la classe des stents « flow diverter » pour réévaluer le besoin après un recul d'expérience et pour étudier la possibilité d'une mise en concurrence entre les dispositifs remboursés (Bureau du 30/06/2022).

Système de cryoablation POLARX® (Boston Scientific) indiqué pour le traitement de patients souffrant de fibrillation auriculaire paroxystique réfractaire aux médicaments: avis favorable au référencement en central AP-HP d'un cathéter de cryoablation avec mise en concurrence entre les différents dispositifs commercialisés lors d'un prochain appel d'offres, en n'en retenant qu'un seul, sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat (CODIMS du 13/06/2022).

Cathéter d'ablation endocardique par électroporation FARAWAVE® (Boston Scientific) indiqué dans l'ablation des tissus cardiaques dans le traitement de la fibrillation atriale paroxystique:

- **avis favorable au référencement en central AP-HP** du cathéter d'ablation par électroporation Farawave® (intérêt de cette nouvelle énergie prometteuse dans l'ablation de la FA), sous réserve de la mise en œuvre de la procédure d'achat, avec réévaluation dans un délai de 1-2 ans afin d'envisager une mise en concurrence avec les autres dispositifs à venir;
- **avec incitation de l'industriel à déposer un dossier d'évaluation auprès de la CNEDiMITS en vue d'une inscription sur la LPP au titre V** (CODIMS du 13/06/2022).

AVIS DÉFAVORABLES

Indigo® (Penumbra) cathéter de thrombo-aspiration périphérique indiqué dans l'ablation d'embolies et de thrombus mous et récents dans les vaisseaux des systèmes artériels et veineux périphériques: **avis défavorable au référencement en central AP-HP en l'absence de démarche à court terme de remboursement auprès de la CNEDiMITS** (Bureau du 14/04/2022).

Sutures imprégnées de triclosan Vicryl Plus®, Monocryl Plus®, Stratifix Monocryl Plus (Ethicon) indiquées dans le rapprochement et/ou ligature des tissus mous: **avis défavorable au référencement en central AP-HP** (données d'efficacité contradictoires, absence de position de la SF2H, caractère perturbateur endocrinien du triclosan). (COMAI du 24/03/2022 et CODIMS du 13/06/2022).

Collatamp G® (SERB) éponge de collagène imprégnée de gentamicine indiquée dans l'hémostase locale des hémorragies capillaires, des hémorragies parenchymateuses et des fuites hémorragiques dans des zones présentant un risque élevé d'infection (selon des facteurs physiologiques, liés au patient et à l'intervention chirurgicale): **le bureau souligne le faible niveau de preuve de la méta-analyse et des recommandations, l'absence de besoin exprimé à ce jour sur ce dispositif par ailleurs coûteux. En conclusion, le bureau émet un avis défavorable au référencement en central AP-HP (absence de demande des utilisateurs et bénéfice non démontré du produit)** (Bureau du 30/06/2022).

[ALC]

Infos économiques

Dispositifs médicaux à l'AP-HP – Dépenses en DM intra GHS coûteux (liste COMEDIMS)

Les dépenses des DM intra GHS coûteux suivis par le CODIMS s'élèvent à 7,70 M€ et représentent 7,2 % des dépenses totales des DM à l'AP-HP. En 2021, **deux nouvelles catégories de DM** ont été ajoutées au suivi: le **cathéter de lithotripsie coronaire intravasculaire Shockwave C2®** et la **canule de drainage veineux et de reperfusion de sang Protek Duo®**.

La croissance des dépenses observée sur la majorité des catégories (+ 16 % vs 2020) s'explique principalement par la reprise des activités post-COVID. Elle est tirée par les **cathéters d'ablation par radiofréquence avec mesure de la force de contact** (+ 15,5 points de contribution à la croissance) et les **colles chirurgicales** (+ 7,6 points).

- **Cathéters d'ablation avec mesure de la force de contact (FC)**: une hausse des dépenses de + 0,83 M€ (+ 47,3 %) est observée en 2021 vs 2020 (et + 0,99 M€ (+ 61,9 %) vs 2019) réparties sur cinq hôpitaux avec un service de rythmologie interventionnelle: PSL (45 % des dépenses), EGP (31 %), HMN (13 %), BCH (10 %), et NCK (1 %). La gamme Thermocool Smarttouch® représente 76 % des dépenses, contre 19 % pour la gamme Tactiath®. Une **nouvelle référence a été ajoutée au suivi, Intellanav Stablepoint®** (admission à l'AP-HP: Bureau COMEDIMS du 27/05/2021), et représentant 4 % des parts de marché en 2021.
- **Colles et hémostatiques chirurgicaux (Bioglu®*, Coseal®, Floseal® et Surgicel®)**: en 2021, une hausse de + 0,51 M€ (+ 17 %) des dépenses vs 2020 est constatée (et + 0,40 M€, soit + 13 % vs 2019). Les réceptions concernent 30 hôpitaux mais 81 % des dépenses sont réalisés en 2021 par 7 sites: PSL (35 %), HEGP (14 %), HMN (8 %), LRB (8 %), BCT (7 %), NCK (5 %) et BCH (5 %).
- **Les dispositifs d'expansion vertébrale**: les réceptions en **ballons pour cyphoplastie (Ivas® et Kyphon®)** concernent 9 hôpitaux, parmi

lesquels 26 % EGP, 25 % HMN, 21 % SAT et 15 % PSL. Les réceptions en **implants pour expansion vertébrale (Spinejack® et VBS®)** concernent 10 hôpitaux, dont 4 représentent 78 % de l'activité: 34 % EGP, 17 % BJN, 16 % TNN et 12 % HMN. Spinejack® a reçu un avis favorable de la HAS (ASA IV) le 22/09/2021, est en attente d'inscription au titre 3 de la LPPR (sera alors sorti du suivi des DM intra GHS coûteux).

- **Implants biologiques**: est notée une hausse de + 35 k€ (+ 15 %) des dépenses vs 2020, liée à un effet structure en raison de l'utilisation de matrices de tailles différentes (gamme Cellis®). La **gamme Cellis®** concerne 12 hôpitaux, dont 50 % de l'activité est représentée par: AVC (20 %), PSL (17 %) et CCH (13 %). Concernant la **gamme Permacol®**: 10 hôpitaux sont concernés dont 60 % de l'activité concentrée sur AVC (30 %), HMN (19 %) et BCT (12 %).
- **Seuls les systèmes d'allongement magnétique** ont vu une importante diminution de leurs dépenses (-65 % en 2021 vs 2020) suite à la suspension de leur marquage CE en mars 2021. Devant la **levée de suspension** pour les gammes Magec® (janvier 2022) et Precice P2® - mais pas Precice Stryde® - (octobre 2021), un nouveau passage en CODIMS est prévu en septembre 2022.
- **Le cathéter de lithotripsie coronaire intravasculaire Shockwave C2®**: représente 153 k€ de dépenses en 2021, avec une utilisation par CCH (31 %), BCH (29 %), LRB (22 %), PSL (14 %) et APR (4 %). Il a reçu un avis favorable de la HAS (ASA de niveau IV), et est en attente d'inscription au titre 5 de la LPPR (il sera alors sorti du suivi des DM intra-GHS coûteux).
- **Canule de drainage veineux et de reperfusion de sang Protekduo®**: elle représente 124 k€ de dépenses en 2021 (soit 24 canules). Ces dépenses sont réalisées à 83 % par PSL (20 unités), 13 % par HMN (3 unités) et 4 % par BCH (1 unité).

- **Neurostimulateur gastrique Enterra®**: en 2021, une hausse des dépenses de + 21 % est observée (153 k€ vs 127 k€ en 2020), restant cependant moins importante qu'avant la crise COVID-19 (- 14 % de dépenses par rapport à 2019). Les réceptions concernent uniquement LMR, centre référent AP-HP dans la prise en charge des gastroparésies.
- **Sonde de surveillance de la PaO2**: la sonde **Licox®**, principalement utilisée à l'HEGP, n'est plus commercialisée. Une recherche d'alternatives est en cours. Il existe des équivalents en ORL pour la surveillance des lambeaux et d'autres sondes avec des indications en neurologie.

Albane Degrossat Theas, Olivier Parent de Curzon, Virginie Siorat

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 2022

Directeur de la publication: Stéphane Mouly [SM].

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

Comité de rédaction: Renaud Cateland (directeur de l'AGEPS), Sylvain Choquet [SC], Anne-Laure Cordonnier [ALC], Claire Créquit [CC], Albane Degrossat Theas [ADT], Isabelle Fusier [IF], Philippe Mougnot [PhM], Olivier Parent de Curzon [OPC], Virginie Siorat [VS].

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

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

Coordination: Direction AGEPS – Brigitte Goulet (Communication).

Téléphone: 01 46 69 12 83

Réalisation: www.kazoar.fr

ageps.php.fr

pharmacie-hospitaliere-ageps.php.fr

Figure 1. Dépenses 2019-2021 par gamme de DM (en M€)

