



LE BULLETIN DE

LA COMEDIMS >>

MAI 2023 / N° 47

P. 2-3 - COMEDIMS

- > Relations médecins – industrie: où en est-on ?
- > Recommandations Covid-19 V16
- > Vigilance aux extravasations avec le fer injectable
- > Traitements par fluoropyrimidines (5-FU et capécitabine): pensez au dépistage du déficit en DPD

P. 3-5 - COMED

- > Groupe d'experts en anesthésie « développement durable », réunion du 20/09/2022
- > Groupe d'experts nutrition parentérale des 09/11/2022 et 13/12/2023
- > Bureaux de la COMEDIMS des 06/10/2022, 13/12/2022, 07/02/2023 et COMED du 22/11/2022

P. 6 - COMOH

- > Fiche médico-économique « Traitements de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) »
- > Bureaux de la COMEDIMS du 13/12/2022 et COMOH du 29/11/2022

P. 6-7 - COMAI

- > Recommandations COMAI AP-HP concernant le bon usage des antibiotiques dans le contexte de tensions d'approvisionnement multiples
- > Bureaux de la COMEDIMS des 06/10/2022, 13/12/2022 et 07/02/2023 et COMAI du 20/10/2022

P. 7 - CODIMS

- > Nouveaux avis CODIMS des 12/09/2022 et 14/11/2022
- Bureau de la COMEDIMS du 07/02/2023

P. 8 - INFOS ÉCONOMIQUES

- > Suivi des dépenses en médicaments à l'AP-HP - Les chiffres clés de l'année 2022

www.aphp.fr

*Le journal de la commission
du médicament et des dispositifs
médicaux*

ÉDITO

Juste prescription des antibiotiques

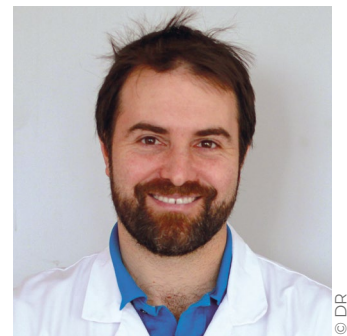
Je profite de cet éditorial pour me présenter à vous en tant que nouveau président de la commission des anti-infectieux (COMAI).

Infectiologue clinicien, je suis le responsable de l'équipe en charge de l'activité transversale d'infectiologie et le référent antibiotique des Hôpitaux Universitaires Henri Mondor (AP-HP). À ce titre, je suis en charge de la qualité de la prescription des anti-infectieux au sein de ce groupe hospitalier universitaire implanté dans un vaste territoire de santé.

L'unité dont j'ai la responsabilité (Unité Transversale de Traitement des Infections, U2TI) appartient au Département « Prévention, Diagnostic et Traitement des Infections » du Groupe Hospitalier, qui englobe également les différents laboratoires de microbiologie (bactériologie, virologie, myco-parasitologie) et l'équipe opérationnelle d'hygiène. Dans ce cadre, mes liens et interactions avec les autres infectiologues, les microbiologistes et les hygiénistes du Département sont quotidiens et très étroits.

Notre équipe est aujourd'hui financée comme Équipe Multidisciplinaire en Antibiothérapie (EMA) par l'Agence Régionale de Santé d'Île-de-France, dans le cadre de la mise en place du Centre Régional en Antibiothérapie d'Île-de-France et a récemment été renforcée par la présence d'un pharmacien clinicien et d'une infirmière, spécialistes dans les anti-infectieux.

Par ailleurs, persuadé que les réseaux professionnels sont essentiels pour améliorer la circulation des connaissances, je participe depuis de nombreuses années au Groupe des Référents en Antibiothérapie d'Île-de-France (GRIF), que je préside depuis janvier 2019.



© DR

Dr Raphaël LEPEULE

*Président de la COMAI
Infectiologue - Unité Transversale
de Traitement des Infections
Département Prévention, Diagnostic,
Traitement des Infections.
GHU AP-HP, Hôpitaux Universitaires
Henri-Mondor*

Je me suis beaucoup intéressé à la thématique du bon usage des anti-infectieux, sujet sur lequel je travaille au sein de plusieurs groupes: le groupe « Bon usage des antibiotiques » de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF); le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM).

L'ensemble de mes activités cliniques, institutionnelles et de recherche est donc caractérisé par des liens clinico-biologiques très forts, déclinés au quotidien dans une structure originale.

En tant que membre de la COMAI de l'AP-HP, j'ai pu assister et participer activement à l'ensemble des discussions, des analyses, et des décisions prises sous la responsabilité de notre ancien président le Pr Daniel Vittecoq. Sous sa présidence, de nombreuses actions ont été menées pour favoriser le bon usage des antibiotiques et en diminuer leur consommation, en particulier la mise en place de l'ambitieux plan antibiotique de l'AP-HP. Ces échanges scientifiques

.../...

.../...

multidisciplinaires et passionnants pour l'infectiologue clinicien que je suis, ne m'ont pas empêché de prendre conscience de tous les défis que la COMAI doit relever pour permettre à notre institution de rester leader en matière d'innovation pour la prise en charge de nos patients, mais également en matière de bon usage des anti-infectieux.

C'est donc avec plaisir et beaucoup de fierté, mais aussi en mesurant toutes les responsabilités que cela implique, que j'ai accepté de prendre la présidence de la COMAI.

Le travail de la COMAI pour développer le bon usage des anti-infectieux et des antibiotiques en particulier est confronté à de nombreux défis qui semblent se multiplier ces dernières années.

Si le développement de la résistance aux antibiotiques est une menace qui plane sur l'efficacité de ceux-ci depuis leur découverte, un nouveau défi est venu plus récemment s'y associer, celui des pénuries.

Fosfomycine, aztréonam, pipéracilline-tazobactam, ceftolozane-tazobactam, et plus récemment les formes pédiatriques d'amoxicilline associées ou non à l'acide clavulanique et la lévofloxacine par voie orale, cette liste non exhaustive d'antibiotiques en pénurie ou en rupture de stock montre bien les grandes difficultés auxquelles peuvent être confrontés les cliniciens engagés dans une démarche de juste prescription des antibiotiques. En effet, ces pénuries rendent parfois très difficiles de suivre les recommandations de bon usage.

Les causes de ces pénuries sont multifactorielles et elles sont donc très difficiles à anticiper.

Dans ce contexte, je souhaite que la COMAI s'engage dans une démarche d'information et de communication de ces pénuries aux prescripteurs. Cela doit permettre à ceux-ci d'anticiper leurs stratégies thérapeutiques et de trouver les informations nécessaires à l'adaptation de leurs prescriptions.

Je souhaite également développer des aides à la juste prescription des anti-infectieux en tirant parti de l'informatisation des prescriptions et en mettant à disposition de tous des outils informatiques modernes.

Cette juste prescription devrait pouvoir s'appuyer sur des **outils d'aide à la décision** (recommandations en ligne disponibles dans tous les sites, accès aux recommandations *via* des applications...), des **outils d'aide à la prescription** en développant notamment les protocoles de prescription sur le module de prescription d'ORBIS pour sécuriser les posologies et modalités d'administration des antibiotiques, et enfin des **outils de surveillance de la prescription** *via* l'utilisation des données générées dans l'Entrepôt de Données de Santé accessibles aux référents en antibiothérapie de chaque site.

Beaucoup d'autres défis attendent bien sûr la COMAI pour ces prochaines années, l'enjeu est de taille et le défi passionnant.

Je souhaite conclure cet éditorial en remerciant sincèrement mon prédécesseur le Pr Daniel Vittecoq pour m'avoir accordé sa confiance tout au long de notre collaboration au sein de la COMAI centrale et d'avoir suggéré que je puisse lui succéder.

RELATIONS MÉDECINS - INDUSTRIE : OÙ EN EST-ON ?

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

À l'heure où la quête d'indépendance scientifique et de transparence est une réelle obsession, où la notion de lien et de conflit d'intérêts est source d'incompréhension, d'amalgame voire d'ineptie, à l'heure où la COMEDIMS au nom de ses différentes sous-commissions s'acharne à recueillir auprès de ses membres retardataires leur déclaration de liens d'intérêt (longue et fastidieuse c'est ainsi qu'elle est souvent perçue) avec l'industrie pharmaceutique pour l'année écoulée, il nous est apparu important de faire un point bref sur la nature et l'impact potentiel ou avéré de nos relations avec nos collègues de l'industrie pharmaceutique, en essayant de nous affranchir de toute dimension passionnelle ou irrationnelle source de débat, de stigmatisation, et parfois de déferlement médiatique accentué par les réseaux sociaux non maîtrisables comme en témoignent quelques-uns des épisodes rendus publics par d'innombrables canaux médiatiques, traumatisants pour la profession durant ces 25 dernières années.

Une revue systématique de la littérature reposant sur 199 études et 12 revues publiées entre 2004 et 2018 dans plus de 30 pays (> 50 % nord-américaines, environ 25 % européennes, 10 % en Asie), réalisée par la Haute Autorité de Santé (HAS) et validée par son collègue en date du 8 décembre 2022 sur le thème des interactions des professionnels de santé en exercice avec les représentants de l'industrie pharmaceutique, a permis de fournir un état des lieux sur l'exposition des professionnels, y compris nos juniors, à la visite médicale, son impact perçu et réel, la qualité de l'information fournie par les industriels et de leurs pratiques, ainsi que l'efficacité des interventions visant à réguler ces interactions et/ou à en modérer les effets. Cette revue systématique a fait l'objet d'une dépêche APM en date du 6 février 2023 dans laquelle la HAS recommande d'agir sur les professionnels de santé pour « limiter l'influence de la visite médicale », puisque cette influence n'est « plus à démontrer » et qu'elle est « sous-estimée depuis 20 ans ». La promotion par démarchage ou prospection des produits est un sujet de préoccupation mondial, partagé par de très nombreux pays occidentaux, et la France, qui a eu pendant des décennies l'un des plus gros réseaux de visiteurs(ses) médicaux(ales) du monde ne fait donc pas exception à la règle. Même si les études menées et donc présentées par nos interlocuteurs de l'industrie pharmaceutique sont habituellement de bonne qualité méthodologique, il n'est pas rare que le rapport bénéfice-risque des médicaments ou dispositifs présentés soit régulièrement surestimé par rapport à celui démontré. Chacun s'accorde à dire que nos interactions avec l'industrie pharmaceutique sont beaucoup plus promotionnelles qu'éducatives. Ainsi, selon les données françaises recueillies entre 1991 et 2016, si les indications d'une spécialité pharmaceutique présentée sont conformes dans 60 à 80 % des visites, il n'en demeure pas moins que 8 à 35 % des informations transmises sont non conformes aux indications validées, les effets indésirables et contre-indications sont omis dans 39 à 80 % des visites, notamment les plus graves (omis dans 74 à 94 % des cas) et le résumé des caractéristiques du produit est plus souvent transmis que les avis de nos autorités compétentes, notamment la Commission de la Transparence. Les données disponibles depuis plus de vingt ans (107 études et 5 revues systématiques) convergent toutes vers le même constat :

partout dans le monde, les professionnels de santé ont le même avis, ambigu, sur l'information que leur fournit l'industrie dans le cadre de rencontres promotionnelles, et partout où des études ont cherché à mesurer la qualité réelle de cette information, le résultat est en deçà des attentes.

Plus de 70 % des professionnels de santé reçoivent ou sont en contact avec des représentants de l'industrie pharmaceutique, et la totalité d'entre eux perçoivent des « cadeaux » (petit matériel de bureau, repas) ou des avantages (congrès, symposium, inscriptions, abonnements, financements divers) de ces représentants. La promotion par démarchage est donc omniprésente, les interactions multiples individuelles ou collectives, les avantages reçus variés au point que nous sous-estimons naturellement l'impact de certains d'entre eux en raison de la banalisation dont ils ont longtemps fait l'objet. « Tout ce qui est gratuit est vendu ! » écrivait même l'un de mes prédécesseurs au cours de ses enseignements aux étudiants en médecine de lecture critique d'un article médical et scientifique.

Chaque type d'interaction a un impact qualitatif et quantitatif sur nos prescriptions/recommandations aux confrères et consœurs de la spécialité considérée. Aucune différence n'est notée entre médicaments et dispositifs médicaux, justifiant pour nous, membres de la COMEDIMS, de traiter cette question des liens d'intérêt pour chaque professionnel quelle que soit la sous-commission dont il ou elle est membre avec exactement la même vigilance. Dans le monde entier, nos interactions avec les représentants de l'industrie pharmaceutique font partie de notre quotidien professionnel. Ces interactions ne concernent pas que la médecine libérale (environ 66 heures/an de contacts en France), mais bien tout type de pratique et, bien qu'en diminution depuis l'affaire du benfluorex (Mediator®), ces contacts restent fréquents.

Tous les professionnels sont ciblés par la promotion industrielle, en particulier les médecins, dès le début de leurs études, avec une intensité croissante pour atteindre un paroxysme chez les « leaders d'opinions ». La dimension humaine de la relation médecin-industrie pharmaceutique rend peu voire inefficace toute intervention déployée visant à maîtriser le ou les impacts potentiels de ces relations et ceci malgré, en France notamment, l'existence d'un système de régulation complet et complexe, en constante évolution mais source de lourdeurs administratives et technico-règlementaires pénibles pour les praticiens soumis à un tel système. Il existe un sentiment d'invulnérabilité à l'influence de la promotion qui renforce de fait la perception que rencontrer les représentants de l'industrie et recevoir des avantages de l'industrie est tout à fait acceptable. Cette dissonance cognitive, qui consiste à croire que l'on est soi-même immunisé contre les effets de la promotion, tout en étant convaincu que nos pairs sont influencés, est retrouvée partout dans le monde, chez tous les professionnels de santé, et cette perception se consolide au cours de leur formation. Ainsi, nous sommes plus de 70 % à nous penser invulnérables face aux cadeaux, rencontres et avantages proposés ou offerts par l'industrie pharmaceutique, mais nous jugeons que seuls 40 % de nos collègues le sont, selon les données agrégées de 26 études publiées entre 2004 et 2018. Voilà donc pourquoi, malgré une efficacité incertaine et sûrement insuffisante, nos politiques

hospitalières et universitaires vis-à-vis des liens et conflits d'intérêts sont d'autant plus efficaces qu'elles sont exigeantes, complètes, largement diffusées, et assorties d'un suivi et de sanctions éventuelles.

Pour sa part, la HAS se doit d'établir la procédure de certification des activités d'information, de présentation et de promotion en faveur des produits de santé (autres que les médicaments) et prestations éventuellement associées, en tenant compte des « récepteurs » de l'information par démarchage afin d'en faciliter l'application. Elle doit engager une réflexion globale sur le système de régulation de la promotion afin de choisir les modes d'action les plus efficaces, notamment les règles et chartes d'interactions entre les industriels et les professionnels de santé quel que soit leur mode d'exercice. Elle doit travailler de concert avec les universités et le ministère de l'Enseignement supérieur pour intégrer ce sujet dans les parcours de formation initiale et continue des professionnels de santé, notamment les prescripteurs quel que soit leur futur mode d'exercice, tout en informant simultanément et régulièrement les directeurs de structures. De son côté, la COMEDIMS et ses sous-commissions s'assurent que les règles de transparence et de déclaration des liens d'intérêt de ses membres soient régulièrement et scrupuleusement appliquées pour garantir notre indépendance scientifique vis-à-vis de nos interlocuteurs industriels tout en favorisant l'accès à l'innovation thérapeutique en matière de médicaments, dispositifs médicaux et nouvelles technologies, dans un souci permanent de maîtrise de nos dépenses.

RECOMMANDATIONS COVID-19 V16

Nous avons le plaisir de vous informer de la publication de la version 16 des recommandations COVID AP-HP. Ces recommandations sont régulièrement actualisées au fur et à mesure de l'évolution des connaissances et des différents variants du SARS-CoV.

Elles sont disponibles sur les stores Apple et Google Play (application RECO COVID AP-HP).



[IF]

VIGILANCE AUX EXTRAVASATIONS AVEC LE FER INJECTABLE

Parmi les événements indésirables graves déclarés à l'AP-HP, sont retrouvés des cas d'extravasations de fer injectable avec des préjudices esthétiques définitifs.

Nous vous rappelons l'existence des recommandations de bon usage sur le fer de la COMEDIMS de l'AP-HP rappelant les conduites à tenir pour prévenir ce risque.

Elles sont accessibles sur le site COMEDIMS par le lien suivant: <http://intranet-ageps.aphp.fr>.

[IF]

TRAITEMENTS PAR FLUOROPYRIMIDINES (5-FU ET CAPÉCITABINE) : PENSEZ AU DÉPISTAGE DU DÉFICIT EN DPD

L'ANSM a été récemment interpellée par l'alliance nationale des associations de victimes de produits de santé (Anavips) quant au faible niveau de dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) dans un centre hospitalier français pour les malades traités par fluoropyrimidines.

À cette occasion, le bureau de la COMEDIMS AP-HP rappelle une nouvelle fois ce nécessaire dépistage avant la mise sous traitement des patients par ces médicaments. En effet, il existe un risque de toxicité sévère, parfois d'évolution fatale chez les malades traités par fluoropyrimidines et présentant un déficit enzymatique en DPD.

Pour rappel, à l'AP-HP ce dépistage peut être réalisé à l'hôpital de Bicêtre (génotypage) et à l'HEGP (génotypage et phénotypage).

[PhM]

GROUPE D'EXPERTS EN ANESTHÉSIE « DÉVELOPPEMENT DURABLE », RÉUNION DU 20/09/2022

Il s'agissait de la 3^e réunion d'un groupe d'experts COMED sur le thème spécifique « anesthésie » (le dernier s'était réuni en 2019). Elle avait pour objectif de réévaluer la pertinence des besoins particuliers en **desflurane** et **protoxyde d'azote**, gaz anesthésiques les plus polluants en termes d'émission de gaz à effet de serre (GES) à l'AP-HP.

1 - Desflurane

Concernant le **desflurane**, la diminution des consommations à l'AP-HP est remarquable (-88,5% entre 2018 et 2021).

Le transfert de consommation de desflurane sur les agents d'anesthésie par voie IV est difficile à mettre en évidence, et son report sur le sévoflurane semble par ailleurs avoir eu lieu principalement en 2018.

L'une des principales utilisations persistantes du desflurane est la chirurgie bariatrique: les avantages semblent moindres en temps de récupération, mais le ressenti des professionnels et la perception clinique restent favorables.

Certains hôpitaux l'ont déjà supprimé de leur livret thérapeutique, mais la proposition de déréférencement à l'AP-HP ne fait pas l'unanimité au sein du groupe d'experts. En effet, il semble difficile de le supprimer totalement de l'arsenal thérapeutique dans le contexte actuel de ruptures d'approvisionnement à répétition.

Le groupe recommande de **diminuer son usage dans la mesure du possible**. La liberté est laissée à chaque établissement de le maintenir ou non à son livret thérapeutique. Les consommations seront suivies annuellement.

2 - Protoxyde d'azote

La diminution des consommations en **protoxyde d'azote** est également largement amorcée (-31% entre 2018 et 2021).

Certains hôpitaux l'ont également déjà supprimé, d'autres sont en cours de suppression des circuits, selon différentes modalités (démantèlement du réseau, suppression à l'occasion de travaux, nouveaux bâtiments sans circuits). Néanmoins, certaines indications nécessitent le recours à ce gaz, notamment en **pédiatrie chez les grands brûlés**. L'usage en **maternité** est plus discutable, mais reste actuellement l'une des indications les plus courantes.

Le groupe recommande de **démonter les cadres et les circuits dans les hôpitaux sans service pédiatrique de grands brûlés ni maternité/gynécologie**, et de recourir aux **bouteilles** qui permettent d'éviter les déperditions de gaz dans les réseaux.

Le COMED AP-HP encourage et félicite les hôpitaux qui se lancent dans cette démarche.

3 - Impact environnemental

L'impact de l'évolution des consommations de protoxyde d'azote et de gaz anesthésiques halogénés (GAH) entre 2018 et 2022 sur l'évolution en équivalent tonne CO₂ est de -91% pour desflurane et -31% pour le protoxyde d'azote. Au total (gaz anesthésiques halogénés + protoxyde d'azote) une **diminution de -53% en équivalent tonne CO₂ est retenue sur cette période**.

Par ailleurs, il est rappelé par les experts que l'empreinte carbone n'est pas le seul impact environnemental à prendre en compte pour les médicaments, mais leur **cycle de vie complet** (de la recherche et développement, production, jusqu'à son élimination) devrait être analysé (pollution du sol, de la nappe phréatique, déforestation...). À titre d'exemple, le propofol ne pollue pas par émission de gaz à effet de serre, mais est toxique pour les organismes aquatiques.

Les préconisations émises par le groupe d'experts sont **en cohérence avec les recommandations publiées par la SFAR/SF2H/SFPC** sur la réduction de l'impact environnemental de l'anesthésie générale (2022).

[CM]

GROUPE D'EXPERTS NUTRITION PARENTÉRALE DES 09/11/2022 ET 13/12/2023

Contexte

Un groupe d'experts de la nutrition parentérale s'est réuni le 9 novembre 2022 et le 13 décembre 2022 afin de réévaluer la politique de la COMEDIMS sur les mélanges ternaires. En effet, suite à la décision du laboratoire Baxter de ne pas lancer la gamme Fosomel® avec électrolytes et oméga 3, plus aucune mise en concurrence n'était possible pour les mélanges ternaires par voie centrale. Les critères retenus par les experts lors du dernier groupe de nutrition de janvier 2020, notamment la présence d'acide gras oméga 3, le nombre de présentation et le choix d'une gamme avec un nom différent entre les mélanges ternaires avec électrolytes et sans électrolytes pour réduire les risques d'erreurs, ne permettant plus aucune mise en concurrence.

Ce qu'il faut retenir

Le critère « lipides » a été élargi aux **émulsions lipidiques composites avec ou sans acides gras oméga 3** (mélange d'au moins deux sources différentes de lipides). De plus, un apport azoté plus important est maintenant recommandé afin de réduire la morbi-mortalité. Le critère « apport azoté » a donc été revu. Également les mélanges hyperprotéinés sans électrolytes ont été complétés par

un mélange avec électrolyte. En effet, les mélanges hyperprotéinés sans électrolytes ont un intérêt pour les patients obèses en raison de l'apport important en azote tout en limitant l'apport calorique notamment en réanimation. Les mélanges hyperprotéinés avec électrolytes ont un intérêt hors réanimation en phase aiguë, sur du court terme dans les dénutritions très sévères ou dans les entéropathies exsudatives.

Ainsi le prochain allotissement des mélanges ternaires (MT) voie centrale sera :

- **MT AVEC électrolytes** (apport azoté 8 à 9 g/L et émulsion lipidique composite avec ou sans acides gras $\Omega 3$) avec la participation,
 - pour 3 volumes (entre 0,9 et 2,1 litres) de Smofkabiven® E émulsion pour perfusion poche 986 mL, 1477 mL, 1970 mL et de Olimel® N9E poches 1000, 1500, 2000 mL et génériques (Oleonor® N9E),
 - pour 1 volume < 700 mL (cas particuliers notamment patients dialysés) de Reanutriflex® Omega E poches de 625 mL et Smofkabiven® E émulsion pour perfusion poche de 493 mL;
- **MT SANS électrolytes** (apport azoté 8 à 9 g/L et émulsion lipidique composite avec ou sans acides gras $\Omega 3$) avec la participation:
 - pour 2 volumes (3^e en option) de Smofkabiven®, émulsion pour perfusion

poche 986 mL, 1477 mL, 1986 mL, de Reanutriflex® Omega, émulsion pour perfusion en poche de 1250 et 1875 mL et de Olimel® N9, émulsion pour perfusion en poches 1000 mL, 1500 mL, 2 000 mL,

- pour 1 volume < 700 mL (cas particuliers notamment patients dialysés) de Reanutriflex® Omega, émulsion pour perfusion en poches de 625 mL et de Smofkabiven®, émulsion pour perfusion en poche de 493 mL;

• **MT « hyperprotéinés » AVEC électrolytes** (apport azoté 10 à 12 g/L et émulsion lipidique composite avec ou sans acides gras $\Omega 3$) avec l'admission de Olimel® N12E émulsion pour perfusion en poche de 1500 mL;

• **MT « hyperprotéinés » SANS électrolytes** (apport azoté 10 à 12 g/L, et émulsion lipidique composite avec ou sans acides gras $\Omega 3$) avec maintien de l'admission de Smofkabiven® Protéine, émulsion pour perfusion en poches de 1012 mL, de 1518 mL et 2025 mL.

Pour en savoir plus, nous vous conseillons de consulter le compte-rendu de la réunion sur l'intranet de la COMEDIMS.

[IF]

AVIS COMED

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 06/10/2022, 13/12/2022, 07/02/2023 ET COMED DU 22/11/2022

AVIS FAVORABLES

Actiskenan® 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, comprimés orodispersibles (sulfate de morphine/Ethyparm): douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des opioïdes. Forme et dosages adaptés à la pédiatrie et aux sujets âgés (Bureau du 06/10/2022).

Baqsimi® 3 mg, poudre nasale récipient unidose (Glucagon/Lilly France): hypoglycémies sévères diabétiques insulino-traités. Auto-administration facilitée dans un contexte d'urgence, meilleure adhésion au traitement pour la rétrocession précaireté et HAD (Bureau 06/10/2022 et 13/12/2022).

Bérinert® 500 UI/10 mL, poudre et solvant pour solution injectable (Inhibiteur de C1 estérase/CSL Behring): sous réserve du maintien du prix actuel arrêt de la mise en concurrence. Seul inhibiteur de C1 estérase à avoir l'indication CPC (Cadre de la Prescription Compassionnelle) dans le traitement du rejet médié par anticorps en transplantation rénale cardiaque et pulmonaire en association avec le traitement standard (IgIV et échange plasmatique), couverture de l'intégralité des besoins intra-hospitaliers de l'AP-HP (Bureau du 06/10/2022).

Bylvay® 200 µg, 400 µg, 600 µg et 1200 µg, gélule (Odevixibat/Albireo - Titulaire AMM et Pharma Blue - Exploitant): traitement de la cholestase intra-hépatique progressive familiale (PFIC pour Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis) chez les patients âgés de 6 mois ou plus. ASMR III, réservé aux patients dans le cadre d'une hospitalisation, organiser la dispensation auprès de l'officine de ville (Bureau du 07/02/2023).

Cinryze® 500 UI/5 mL, poudre et solvant pour solution injectable (Inhibiteur de C1 estérase/Shire): arrêt de la mise en concurrence et sous réserve d'une renégociation du prix adapté aux CTJ pour une utilisation en prévention des crises

d'angioedème héréditaire, médicament de rétrocession, absence de consommation malgré une dérogation d'achat pour les unités de rétrocession (Bureau du 06/10/2022).

Coagadex® 250 UI et 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable (Facteur X humain/Cévidra): traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques et pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X. Médicament de rétrocession (Bureau du 07/02/2023).

Glucagen Kit® 1 mg/mL, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie (Glucagon/Novo Nordisk): arrêt de commercialisation de Glucagen® 1 mg/mL en flacon, intérêt en hospitalisation (Bureau 13/12/2022).

Imraldi® 40 mg/0,4 mL, solution injectable en seringue et stylo prérempli (Adalimumab/Biogen): formes réduisant les douleurs à l'injection en stylo et en seringue (volume limité à 0,4 mL pour le 40 mg) et absence de citrate (Bureau 13/12/2022).

Neurolite® 0,9 mg, trousse radiopharmaceutique pour radiomarquage au ^{99m}Tc (Dichlorhydrate de bécisate/Curium): scintigraphie pour l'évaluation des anomalies de la perfusion régionale cérébrale chez les patients atteints d'affections du système nerveux central chez l'adulte. Remise à disposition après un arrêt de commercialisation (Bureau du 06/10/2022).

Reverpleg® 40 UI/2 mL, solution à diluer pour perfusion (Argipressine/AOP Health): traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients âgés de plus de 18 ans. Une hypotension réfractaire aux catécholamines est définie par une pression artérielle moyenne qui ne peut être stabilisée à une valeur cible en dépit d'un remplissage vasculaire adéquat et d'un traitement par les catécholamines. **Avis temporaire dans l'attente**

des recommandations HAS (Note de cadrage février 2022* et Recommandations européennes Surviving Sepsis Campaign 2021). (Bureau du 06/10/2022).

Ropivacaine Kabi® 200 mg/20 mL, [10 mg/mL], solution injectable en ampoule (Ropivacaine/Fresenius Kabi): avis favorable temporaire dans l'attente de la prochaine mise en concurrence sur le DCI Ropivacaine de 2025. Plus adaptée à la pratique pour les péridurales en maternité, moins de manipulations, moins de risque d'erreur, gain de temps infirmier (Bureau du 06/10/2022).

Trulicity® 3 mg et 4,5 mg, solution injectable en stylo prérempli de 0,5 mL (Dulaglutide/Lilly France): diabète de type 2 en bithérapie ou trithérapie. Utilité de ces dosages dans le renforcement du contrôle glycémique, suite de traitements (Bureau du 06/10/2022).

Vizamyl® 400 MBq/mL, solution injectable flacon de 15 mL (flutémétamol - [¹⁸F])/GE Healthcare): utilisation restreinte dans le diagnostic par TEP amyloïde de la maladie d'Alzheimer lorsque la ponction lombaire de recherche des biomarqueurs est contre-indiquée (Bureau du 07/02/2023).

Xarelto® 1 mg/mL, granulés pour suspension buvable flacon 250 mL et 100 mL (rivaroxaban/BAYER Healthcare): changement de circuit, prix proposé par le laboratoire inférieur au prix CEPS, quotas imposés par le grossiste (Bureau du 07/02/2023).

Xembify® [200 mg/mL] 1 g/5 mL, 2 g/10 mL, 4 g/20 mL, 10 g/50 mL, solution injectable sous-cutanée (Immunoglobuline normale humaine/Grifols): nouvelle Immunoglobuline normale humaine (IgHN) SC, prendre en compte la hiérarchisation des indications des IgHN par l'ANSM, sécurisation des approvisionnements (Bureau du 06/10/2022).

* Collège HAS. Note de cadrage: prise en charge du sepsis du nouveau-né, de l'enfant et de l'adulte: recommandations pour un parcours de soins intégré. 16/02/2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/reco414_cadrage_sepsis_vf.pdf

MISES EN CONCURRENCE (MEC)

Albutein® 50 g/L et 200 g/L (5 et 20 %), solution injectable pour perfusion (Albumine humaine/Grifols): participation aux MEC sur la DCI Albumine 50 g/L et 200 g/L, (5 et 20 %) solution injectable pour perfusion pour n'en retenir qu'une:

- **Albumine 5 % en flacons de 100, 250 et 500 mL, avec la participation de Albutein® 50 g/L, Alburex® 50 g/L, Vialebex® 50 g/L, Alburnorm® 50 g/L,** en privilégiant les grands conditionnements (intérêt dans les échanges plasmatiques, concentration à 5 % iso-osmolaire, isotonique et iso-oncotique au plasma);
- **Albumine 20 % en flacons de 50 et 100 mL, avec la participation de Albutein® 200 g/L, Alburex® 200 g/L, Vialebex® 200 g/L, Ydralbum® 200 g/L, et Alburnorm® 200 g/L;**
- **Albumine 20 % en flacons de 10 mL, (utilisation en néonatalogie) avec la participation de Albutein® 200 g/L et de Vialebex® 200 g/L (Bureau du 06/10/2022).**

Carmin d'indigo Provingo® 40 mg/5 mL, solution injectable en ampoule de 5 mL (Indigotine [carmin d'indigo]/Provepharm) participation à la MEC sur la DCI carmin d'indigo avec Carmyne® 40 mg/5 mL, solution injectable: même DCI, même dosage, ASMR V vs Carmyne®, tenir compte du risque de confusion avec le dispositif médical Provento® carmin indigo 0,8 % (40 mg/5 mL) qui ne doit pas être injecté en IV (à pulvériser) du même laboratoire Provepharm (Bureau du 13/12/2022).

Intratect® 50 g/L - 5 % (20, 50, 100, 200 mL) et 100 g/L - 10 % (10, 25, 50, 100, 200 mL), solution pour perfusion en flacon (Immunoglobuline humaine normale/Biotest): participation à la MEC sur les IgIV forme liquide 5 % et 10 % avec les autres IgIV Claryg®, Privigen®, Flebogamma DIF® et Gamunex®. Gamme de dosage étendue, indiqué dès la naissance, 4^e fournisseur dans un contexte de tensions d'approvisionnement (Bureau du 13/12/2022).

AVIS DÉFAVORABLES AVEC INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Bimzelx® 160 mg/1 mL, solution injectable stylo (Bimézikumab/UCB): traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Préférence des patients pour la forme stylo, traitement de ville, absence de consensus des experts et pas d'offre de prix intéressante pour un référencement à l'AP-HP (COMED 22/11/2022).

Flucortac® 100 µg/mL, solution buvable flacon de 50 mL + seringue pour administration orale graduée tous les 0,1 mL (Fludrocortisone acétate/HAC Pharma): intérêt chez le nouveau-né et le jeune enfant et en cas de troubles de déglutition (Bureau du 07/02/2023).

Dermestril® ou Thais® 25 µg/24 h et 50 µg/24 h, dispositif transdermique (Estradiol hémihydraté/Mylan/Besins International): en remplacement de Oesclim® 25 µg/24 h et 50 µg/24 h, dispositif transdermique, intérêt pour les suites de traitement (Bureau du 06/10/2022).

Kenacort® retard 40 mg/1 mL, suspension injectable flacon de verre (sans dispositif d'administration inclus) (Triamcinolone/Laboratoire Bristol-Myers Squibb): nouvelle présentation en remplacement de Kenacort® retard 40 mg/1 mL et 80 mg/2 mL, suspension injectable (avec seringue) en ampoule en verre en arrêt de commercialisation (Bureau du 06/10/2022).

Nasonex® 50 µg, suspension pour pulvérisation nasale (Furoate monohydraté de Mométagone/Laboratoire Organon): intérêt pour une utilisation hors AMM dans la prévention des œdèmes post-opératoires chez le nourrisson/jeune enfant souffrant de synchies nasales, une prise par jour (Bureau du 06/10/2022).

Ontozry® 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et pack d'initiation (12,5 mg + 25 mg), comprimés pelliculés (Cénobamate/Angelini) Pharma (titulaire AMM), Pharma Blue (exploitant): épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs, pour le traitement en association des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte. Médicament de ville, population AP-HP cible faible, majoritairement des suites de traitement (COMED 22/11/2022).

Rythmodan® 250 mg LP, comprimé enrobé à libération prolongée: alternative à Isorhythm® 125 mg LP, gélule LP en arrêt de commercialisation. Avis temporaire dans l'attente de la commercialisation de

Mavacamten et uniquement dans l'indication hors AMM cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO) restant obstructive et symptomatique sous bêtabloqueur ou vérapamil selon Recommandations ESC 2014 (Bureau du 06/10/2022).

AVIS DÉFAVORABLES SANS INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Evenity® 105 mg, solution injectable en stylo prérempli (romosozumab/UCB Pharma): traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture. Médicament de ville, relais en ville impossible ne permettant pas une initiation en hospitalisation, l'hôpital ne prend pas en charge les échecs de négociation de prix avec le CEPS (Bureau du 07/02/2023).

Glydo® 20 mg/mL, gel stérile en seringue préremplie (chlorhydrate de lidocaïne sans chlorhexidine/Melisana Pharma): recours à 2 seringues pour l'anesthésie urétrale chez l'homme à la différence de Xylocaine® (Bureau du 07/02/2023).

Instanyl® 50 µg, 100 µg et 200 µg, multidoses (10 doses) solution pour pulvérisation nasale en flacon (Fentanyl citrate/Takeda): politique COMEDIMS recommandant les monodoses à cause du risque de mésusage (Bureau 13/10/2022).

Medikinet® 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg, gélule à libération modifiée (méthylphénidate/HAC Pharma): absence d'intérêt hospitalier du dosage à 5 mg LM ainsi que dans le RCP correspondant, indiqué à partir de 6 ans, absence de demande du dosage 10 mg LM toutes spécialités confondues, alternatives disponibles pour les autres dosages (Ritaline LP), médicament de ville (Bureau du 07/02/2023).

Neutravera® Glucose 1,5 %, 2,3 % et 4,25 % et Calcium 1,25 mmol/L, solution pour dialyse péritonéale Sleep Safe (DPA) en poches de 5 litres (sodium/calcium/magnésium/chlorure/lactate/glucose/Fresenius medical care): absence de besoin (Bureau du 06/10/2022).

Pecfent® 100 µg (2 et 8 doses) et 400 µg (8 doses) multidoses, solution pour pulvérisation nasale en flacon (Fentanyl citrate/Kyowa Kirin): politique COMEDIMS recommandant les monodoses à cause du risque de mésusage, peu de consommations, médicament de ville (Bureau du 13/12/2022).

Rymphisia® 500 mg, 1000 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion (Alpha-1 antitrypsine humaine/Takeda): absence de dosage à 4 000 mg, durée de perfusion et concentration après reconstitution différentes vs alternatives et risque de confusion (Bureau du 13/12/2022).

Sialanar® 320 µg/mL, solution buvable, flacon 250 mL + 1 seringue orale (graduations de 0,1 mL) + 1 adaptateur (Bromure de glycopyrronium GP/Proveca Pharma Ltd): traitement symptomatique de la salivorrhée sévère (salivation pathologique chronique) chez les enfants âgés de 3 ans et plus et les adolescents atteints de troubles neurologiques chroniques dans l'attente de la réévaluation par la CT suite aux résultats de l'étude Saliva prévus en juin 2023 et du prix CEPS. Relais en ville impossible, l'hôpital ne prend pas en charge les échecs de négociation de prix avec le CEPS (Bureau du 07/02/2023).

Spravato® 28 mg, solution pour pulvérisation nasale (Eskétamine/Janssen): dépression résistante < 65 ans avec un épisode dépressif sévère et si CI, refus ou n'ayant pas accès à l'électroconvulsivothérapie. 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 COMED est prêt à réexaminer Spravato® si le laboratoire propose un prix coût-efficace et/ou réévaluation à la hausse du SMR (COMED 22/11/2022).

RADIATIONS

Neutravera® Glucose 1,5 %, 2,3 % et 4,25 % et Calcium 1,25 mmol/L, solution pour dialyse péritonéale Stay Safe (DPCA) en poches de 2 litres (sodium/calcium/magnésium/chlorure/lactate/glucose/Fresenius medical care): plus de consommation depuis 2019, absence de besoin exprimé par les utilisateurs (Bureau du 06/10/2022).

Orladeyo® 150 mg, gélule (Bertralstat/Importateur: Intsel Chimos/Titulaire AMM: Biocryst Ireland): prévention de routine des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH). Absence de dépôt de dossier d'admission par le laboratoire, médicament disponible en ville, recours

possible au traitement personnel si besoin, SMR modéré (Bureau du 06/10/2022).

Voluven® 6 % (60 g/L), solution pour perfusion poche 500 mL (Hydroxyéthylamilon/Fresenius Kabi): suspension d'AMM des HEA pour un usage thérapeutique. Alternatives: cristalloïdes non hypertoniques (NaCl 0,9 %, Plasmalyte®, Ringer lactate), maintien pour une utilisation comme réactif dans les UTC et les banques de tissus avec transferts des stocks selon les consignes des autorités (Bureau du 06/10/2022).

RADIATIONS SUITE ARRÊT DE COMMERCIALISATION

Adrénaline Aguetant® 1 mg/1 mL, sans sulfite solution injectable ampoule (adrénaline/Aguetant): remplacé par Adrénaline Aguetant® 1 mg/1 mL avec sulfite (Bureau du 07/02/2023)

Défanyl® 50 mg et 100 mg, comprimé (Amoxapine/EISA): plus de place dans le traitement des dépressions des antidépresseurs imipranimiques. Alternatives: autres antidépresseurs non imipranimiques (Bureau du 13/12/2022).

Extranase® 900 NK, comprimé enrobé gastro-résistant (Bromélaïne/Mylan): SMR insuffisant, arrêt de commercialisation. Alternative: AINS notamment Diclofenac (Flector® + Gé) 1 %, gel indiqué dans le traitement d'appoint des œdèmes post-traumatiques ou post-opératoires (Bureau du 06/10/2022).

Flogencyl®, gel à usage gingival (Escine bêta/Sopharm): plus aucune consommation à l'AP-HP depuis 2017 (Bureau du 13/12/2022).

Glucagen® 1 mg/mL, poudre et solvant pour solution injectable en flacon (Glucagon/Novo Nordisk): distribution jusqu'au 31/10/2023 à l'hôpital, arrêté de la distribution en ville, remplacé par Glucagen Kit® (Bureau du 13/12/2022).

Kenacort® retard 40 mg/1 mL et 80 mg/2 mL, suspension injectable ampoule en verre (avec seringue) (Triamcinolone/Laboratoire Bristol-Myers Squibb). Alternative: Kenacort® retard (triamcinolone) 40 mg/1 mL, en flacon en verre (Bureau du 06/10/2022).

Imodium® 0,2 mg/mL, enfant, solution buvable en flacon (Lopéramide/Janssen Cilag): SMR insuffisant. Alternatives en complément de la réhydratation: lopéramide gélule, racécadotril ou diosmectite poudre orale (Bureau du 13/12/2022).

Isorhythm® 125 mg LP, gélules à libération prolongée (Phosphate de disopyramide/SERP). Alternatives disponibles chez le grossiste: Rythmodan® 100 mg, gélule et Rythmodan® 250 mg LP, comprimé enrobé à libération prolongée (Bureau du 06/10/2022).

Instanyl® 50 µg, 100 µg et 200 µg monodose solution pour pulvérisation nasale en flacon (Fentanyl citrate/Takeda) (Bureau du 13/12/2022).

Nodex® Adultes 25 mg/10 mL, sirop sachet unidose de 10 mL (Dextrométhorphane/Les laboratoires Brothier). Alternative disponible chez le grossiste: Tussidane® sans sucre 1,5 mg/mL, solution buvable et ses génériques en flacon de 125 mL (Bureau du 07/02/2023).

Oesclim® 25 µg/24 h, 37,5 µg/24 h, 50 µg/24 h, dispositif transdermique (Estradiol hémihydraté/Mylan). Alternatives: Dermestril® ou Thais® 25 µg/24 h et 50 µg/24 h, dispositif transdermique (Bureau du 06/10/2022 et du 13/12/2022).

Phophalugel® suspension buvable sachet (Phosphate d'aluminium colloïdal à 20 %/Opella Healthcare). Alternatives: Xolaam® 400 mg+400 mg en comprimé à croquer ou à sucer, soluble et administrable par sonde et autres suspensions buvables Gélox® (Bureau du 06/10/2022).

Surmontil® 25 mg, comprimé (Trimipramine/Sanofi): plus d'initiation, plus de place dans le traitement des dépressions des antidépresseurs imipranimiques. Alternatives: solution buvable ou autres antidépresseurs non imipranimiques (Bureau du 13/12/2022).

Xolaam® 525 mg/15 mL + 600 mg/15 mL, suspension buvable en flacon de 250 mL (hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium/Sun Pharma France), alternatives: Xolaam® 400 mg+400 mg en comprimé à croquer ou à sucer, soluble et administrable par sonde et autres suspensions buvables Gélox® (Bureau du 06/10/2022).

[CC], [IF]

FICHE MÉDICO-ÉCONOMIQUE « TRAITEMENTS DE LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC) »

Une **fiche médico-économique sur les traitements de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)** 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, comprimé, gélule,
 - 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.

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 : <http://intranet-ageps.aphp.fr/> (rubrique COMEDIMS/ Accès directs/Fiche médico-éco).

[VS]

AVIS ONCO-HÉMATOLOGIE

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 DU 13/12/2022 ET COMOH DU 29/11/2022

AVIS FAVORABLES

Onure® 200 mg et 300 mg comprimés pelliculés (azacitidine/BMS): traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant obtenu une rémission complète ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas recevoir) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Satisfait un besoin médical innovant irremplaçable (COMOH du 29/11/2022).

Tecartus® cellules, dispersion pour perfusion (brexucabtagene autoleuce/Gilead): traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton. Innovation médicale en matière de thérapie hospitalière (COMOH du 29/11/2022).

Trodely® 200 mg, solution à diluer pour perfusion (sacituzumab govicetan/Gilead): en monothérapie, traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie. Innovation thérapeutique, satisfait un besoin médical irremplaçable (COMOH du 29/11/2022).

AVIS DÉFAVORABLE AVEC INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Reblozyl® 25 mg et 75 mg, poudre pour solution injectable (luspatercept/BMS): traitement des patients adultes présentant une anémie

dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles. Prise en charge restreinte: traitement de l'anémie due à un SMD non 5q-, médicament d'usage ambulatoire, très faible population cible (Bureau du 13/12/2022).

MISE EN CONCURRENCE (MEC)

Zolsketil pegylated liposomal® 2 mg/mL, dispersion à diluer pour perfusion (doxorubicine liposomale pegylée/Accord Healthcare): participation avec le produit comparateur Caelyx® sur la DCI doxorubicine liposomale pegylée. Équivalence thérapeutique, futur appel d'offres mis en œuvre hors situation de tension d'approvisionnement (Bureau du 13/12/2022).

AVIS DÉFAVORABLE SANS INSCRIPTION SUR LA LISTE DU GROSSISTE-RÉPARTITEUR

Pemazyre® 4,5 mg/9 mg/13,5 mg comprimés (pemigatinib/Incyte Biosciences): traitement des patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du gène du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2) qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX. Médicament indisponible via le grossiste-répartiteur, médicament de ville (prise ambulatoire), population cible très faible (COMOH du 29/11/2022).

[PhM]

COMAI

RECOMMANDATIONS COMAI AP-HP CONCERNANT LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES DANS LE CONTEXTE DE TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT MULTIPLES

Face à la multiplication de tensions, voire de ruptures d'approvisionnement en antibiotiques, la COMAI centrale a souhaité rappeler les règles de bon usage :

- éviter toutes les prescriptions d'antibiotiques injustifiées;
- réduire la durée d'antibiothérapie;
- se référer aux recommandations pour s'orienter vers des alternatives.

Il est par ailleurs rappelé qu'un avis infectieux peut être sollicité auprès des référents de l'établissement, ou auprès de l'astreinte francilienne le soir et le week-end.

Les recommandations sont disponibles en version électronique sur le site intranet de l'AGEPS : <http://intranet-ageps.aphp.fr/> (rubrique COMEDIMS/ Accès directs/ Recommandations/COMAI).

[VS]

BUREAUX DE LA COMEDIMS DES 06/10/2022, 13/12/2022 ET 07/02/2023 ET COMAI DU 20/10/2022

BON USAGE

CVC Bactiguard®, Altius classic®, Arrowgard blue®, Broviac®, Multicath expert®, PICC-line Teleflex®, Gamme Expert®, Premistar®, Gamme Blue FlexTip®, Dualyse Expert®/Trilyse Expert® (cathéters imprégnés d'antibiotiques/d'antiseptiques): Les programmes multimodaux de soins et de surveillance doivent être promus en premier lieu dans les services. Les cathéters veineux centraux (CVC) imprégnés de chlorhexidine-sulfadiazine argent (CSS) ou de minocycline-rifampicine peuvent constituer une option supplémentaire dans la prévention des bactériémies liées aux cathéters (BLC), chez les patients hospitalisés en réanimation, si les taux mesurés de bactériémies liées aux cathéters sont supérieurs aux valeurs cibles établies par ces services et les équipes opérationnelle d'hygiène (EOH) et que les mesures habituellement recommandées pour leur prévention sont mises en place et leur respect objectivé par des audits de pratiques (COMAI du 20/10/2022).

Rifadine® (rifampicine) 300 mg gélule, 100 mg/5 mL suspension buvable, 600 mg poudre injectable: tuberculose sous toutes ses formes, autres infections à mycobactéries sensibles, lèpre, brucellose, infections graves, prophylaxie des méningites à ménin-

gocoques. Dans le contexte de tensions d'approvisionnement de la rifampicine, la COMAI préconise de la réserver aux indications suivantes, définies comme prioritaires: infections à mycobactéries (tuberculose, mycobactéries non tuberculeuses), méningites sur matériel ou nosocomiales, et infections ostéo-articulaires à staphylocoque sur matériel (COMAI du 20/10/2022).

AVIS FAVORABLE

Eplusa (sofosbuvir + velpatasvir) 150/37,5, granulés enrobés en sachet et 200/50, granulés enrobés en sachet: traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les patients âgés de 3 ans et plus (bureau du 07/02/2023).

AVIS DÉFAVORABLE

Efluelda® 60 µg HA/souche, suspension injectable (vaccin grippal quadrivalent): immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus en prévention de la grippe. Nouvelles données cliniques en attente de publication, ASMRV selon l'avis de la commission de transparence, pas de place différenciée par rapport aux autres vaccins tétravalents dans la note d'information de juillet 2022 du ministère de la Santé. Les établissements de l'AP-HP qui

le souhaitent pourront néanmoins commander Efluelda® via le dispositif de mise à disposition exceptionnelle (MDE) (COMAI du 24/03/2022). **Addendum** : au 28 octobre 2022, Efluelda® est manquant au grossiste-répartiteur, sans précision de délai de réapprovisionnement. Il est rappelé que les quantités de vaccins à commander doivent être définies 6 mois avant le début de la campagne vaccinale, pour que les laboratoires puissent adapter leurs quotas.

RADIATIONS

Trogarzo® (ibalizumab) 200 mg, solution à diluer pour perfusion : en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif. Publication au JORF de l'arrêté du 15 novembre 2022 de la fin de la prise en charge précoce de Trogarzo®. Le laboratoire doit assurer la « continuité des traitements initiés pendant une durée d'au moins un an à compter, pour l'indication considérée, de l'arrêt de la prise en charge [...] » et « la prise en charge associée à Trogarzo® au titre des continuités des traitements est assurée pour une période de trois mois [soit le 15/02/2023] (Bureau du 13/12/2022).

Alfatil® (céfACLOR) 250 mg, gélule : infections dues aux germes sensibles et à l'exclusion des localisations méningées, notamment : infections ORL, angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, sinusites, otites ; infections respiratoires basses ; surinfections des

bronchites aiguës ; exacerbations des bronchites chroniques ; pneumopathies communautaires chez des sujets sans facteur de risque, sans signe de gravité clinique, en l'absence d'argument faisant craindre une résistance de *S. pneumoniae* à la pénicilline, en l'absence d'argument évocateur d'une pneumopathie atypique ; infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites. Arrêt de commercialisation. Cette radiation intervient en remplacement de la radiation de la forme suspension buvable à 125 mg/5 mL qui est toujours commercialisée (erratum) (Bureau du 13/12/2022).

Nivaquine® (chloroquine) 100 mg, comprimé sécable : traitement curatif et préventif du paludisme ; traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ; lupus érythémateux discoïde ; lupus érythémateux subaigu ; traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques ; prévention des lucites. Arrêt de commercialisation, alternatives existantes (Bureau du 07/02/2023).

Josacine® (josamycine) 125 mg/5 mL, 250 mg/5 mL et 500 mg/5 mL, suspension buvable : infections dues aux germes définis comme sensibles : angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé ; sinusites aiguës ; surinfections des bronchites aiguës ; exacerbations des bronchites chroniques ; pneumopathies communautaires [...] ; infections cutanées bénignes [...] ; infections

stomatologiques ; infections génitales non gonococciques ; chimioprophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux bêta-lactamines. Arrêt de commercialisation, alternatives disponibles : érythromycine, clarithromycine, azithromycine, roxithromycine (Bureau du 07/02/2023).

CHANGEMENT DE CIRCUIT D'APPROVISIONNEMENT

Oroken® (céfixime) nourrisson 40 mg/5 mL et enfant 100 mg/5 mL, poudre pour suspension buvable : chez l'enfant de plus de 6 mois, infections dues aux germes définis comme sensibles, lorsque ces infections permettent une antibiothérapie orale, et notamment : infections bronchiques et pulmonaires ; otites moyennes aiguës, notamment récidivantes ; pyélonéphrites aiguës en relais d'une antibiothérapie parentérale d'au moins 4 jours ; infections urinaires basses chez l'enfant de plus de 3 ans et en dehors des états infectieux sévères. Passage d'un circuit via le grossiste-répartiteur (GRP) à un circuit via le SAD de l'AGEPS : médicament pédiatrique indispensable qui fait l'objet de difficultés d'approvisionnement auprès de l'OCP en raison de l'application de quotas, de façon récurrente. Le prix proposé par Sanofi est identique au tarif grossiste (Bureau du 07/02/2023).

[VS]

CODIMS

NOUVEAUX AVIS

CODIMS DES 12/09/2022 ET 14/11/2022 – BUREAU DE LA COMEDIMS DU 07/02/2023

AVIS FAVORABLES

- **Clou d'allongement centro-médullaire motorisé FITBONE® (Orthofix)** : indiqué dans la correction des inégalités de membres inférieurs (tibia ou fémur) de plus de 20 mm acquises ou congénitales chez les patients de plus de 12 ans : **avis favorable (intérêt clinique et remboursement LPP)**, en recommandant de respecter les indications remboursées LPP (inégalités de membres inférieurs de plus de 30 mm) (CODIMS 12/09/2022).
- **Guide de coupe sur mesure pour ostéotomie PSI® (Newclip Technics)** indiqué pour l'ostéotomie : **avis favorable** (données d'efficacité, intérêt et besoin identifiés), avec incitation de la société à effectuer une demande d'évaluation auprès de la CNEDiMTS en vue de son inscription sur la LPPR au titre V, en cas d'éligibilité du dispositif (CODIMS du 14/11/2022).
- **Prothèse vasculaire imprégnée d'héparine Propaten® (Gore)** indiquée pour le remplacement ou dérivation des vaisseaux pathologiques chez les patients atteints de maladies occlusives ou anévrismales, chez les patients traumatiques nécessitant un remplacement vasculaire, pour créer une voie d'accès pour la dialyse ou pour d'autres interventions vasculaires : **avis favorable au maintien en référencement central, avec la fiche de suivi nominative**. Le CODIMS souhaite une **réévaluation** lorsque les résultats de l'étude REPLACE seront disponibles (parution de l'étude prévue au cours du 2nd semestre 2024) (CODIMS du 14/11/2022).

SURIS À STATUER

cas de DM intra-GHS coûteux au regard des tarifs des GHS concernés, éligibles à LPP

- **Precise IMLL® (Nuvasive) clou d'allongement centro-médullaire magnétique** destiné à l'allongement d'un membre, à la fixation d'une fracture ouverte ou fermée, à la pseudo-arthrose, au cal vicieux, à l'absence de consolidation ou au transport osseux des os longs chez les adultes : **sursis à statuer pour le référencement en central AP-HP** dans l'attente de l'avis de la CNEDiMTS sur ce dispositif (SA, ASA et indication(s) retenue(s) pour un remboursement LPP) et de l'inscription sur la liste LPP avec publication du prix tarif CEPS au *Journal officiel* (après négociation de la société avec le CEPS) (CODIMS du 12/09/2022).
- **MAGEC® (Nuvasive) tige de croissance magnétique rachidienne** destinée aux enfants de moins de 10 ans chez qui le squelette est immature et présente de graves déformations progressives de la colonne vertébrale associées à une présence ou à un risque de syndrome d'insuffisance thoracique : **sursis à statuer pour le référencement en central AP-HP** dans l'attente d'un avis de la CNEDiMTS (après dépôt d'une demande de la part de la société) sur ce dispositif et de l'inscription sur la liste LPP avec publication du prix tarif CEPS au *Journal officiel* (après négociation de la société avec le CEPS) (CODIMS du 12/09/2022).
- **Shockwave® M5+ (Shockwave medical) cathéter à ballonnet de lithotripsie périphérique** indiqué pour la dilatation par ballonnet à faible pression, accompagnée d'une lithotripsie, des lésions, y compris les lésions calcifiées, dans le système vasculaire périphérique, dont les artères iliaques,

fémorales, ilio-fémorales, poplitées, infra-poplitées et rénales : **sursis à statuer pour le référencement en central AP-HP** dans l'attente d'un avis de la CNEDiMTS (après dépôt d'une demande de la part de la société) sur ce dispositif et de la publication d'un prix de remboursement au *Journal officiel* (après négociation de la société avec le CEPS) (CODIMS du 12/09/2022).

- **Xen 45® (Allergan) implant de dérivation pour traitement du glaucome** destiné à réduire la pression intraoculaire chez les patients atteints d'un glaucome primitif à angle ouvert et pour lesquels les traitements médicaux précédents ont échoué : **sursis à statuer pour le référencement en central AP-HP** dans l'attente de l'avis de la CNEDiMTS et de l'inscription sur la liste LPP avec publication du prix tarif CEPS au *Journal officiel*. La hausse de prix annoncée par la société n'étant pas acceptable, elle ne devra pas être appliquée dans le cadre de marchés locaux (CODIMS du 12/09/2022).

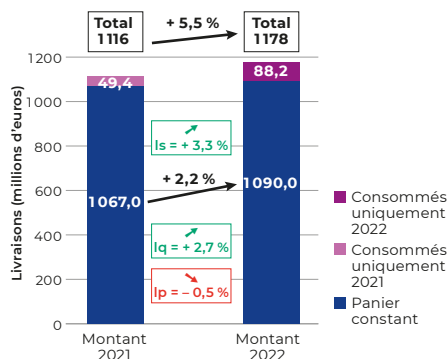
- **Credo®stent intracrânien et cathéter à ballonnet Neurospeed® (Acandis)** indiqués pour l'élargissement du diamètre de vaisseau des artères intracrâniennes : **sursis à statuer pour le référencement en central AP-HP dans l'attente de l'accord de la direction des finances de l'hôpital demandeur (DM intra-GHS coûteux) ou dans l'attente d'un avis de la CNEDiMTS** (après dépôt d'une demande de la part de la société) sur ce dispositif et de l'inscription sur la liste LPP avec publication du prix tarif CEPS au *Journal officiel* (après négociation de la société avec le CEPS), **et évaluation lors d'un prochain CODIMS** (après avis d'experts en neuroradiologie interventionnelle) (Bureau 07/02/2023).

[ALC]

SUIVI DES DÉPENSES EN MÉDICAMENTS À L'AP-HP - LES CHIFFRES CLEFS DE L'ANNÉE 2022

Les réceptions en médicaments en valeur continuent leur progression, atteignant **1178 M€ en 2022**, soit une évolution de **+ 5,5 % (+ 61,8 M€) par rapport à 2021** – moitié moins que la période précédente, marquée d'une croissance à deux chiffres de + 10,3 % dans le contexte de la pandémie de COVID-19. La croissance des dépenses est portée par l'innovation, comme le souligne un **indice de structure de + 3,3 %** traduisant une forte modification de la composition du panier de biens consommés sur les deux années étudiées. Les consommations sont importantes et encouragent la croissance, avec un **indice des quantités de + 2,7 %**, non endiguées par la baisse des prix, définie par un **indice des prix de - 0,5 %** (Figure 1).

Figure 1. Évolution des indices de prix (Laspeyres), de quantité (Paasche) et de structure entre 2021 et 2022



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

A. Éléments d'analyse par classe thérapeutique

Les dix premières classes thérapeutiques représentent **85 % du montant des livraisons de 2022**, dont **71 % pour les cinq premières classes thérapeutiques**, traduisant un marché toujours très concentré.

Le premier poste de dépenses de 2022 reste la classe des **antinéoplasiques (L01)**, dont les

réceptions en valeur atteignent 423,3 M€, en augmentation de + 67,9 M€ par rapport à 2021. De par son poids dans les dépenses (36 % des parts de marché en valeur) et cette évolution de + 19 %, la classe des antinéoplasiques se positionne en tant que premier contributeur à la croissance des dépenses globales (Figure 2). **Ce dynamisme est insufflé par trois innovations majeures: le daratumumab (DARZALEX®), le pembrolizumab (KEYTRUDA®) et l'axicabtagène ciloleucel (YESCARTA®).** La première, en constante croissance, DARZALEX®, se place encore premier poste de dépenses toutes classes confondues, avec un montant de 73,4 M€ en 2022, en hausse de + 25 % par rapport à 2021. L'anti-PD1 KEYTRUDA® suit une évolution similaire de par ses nombreuses extensions d'indication cette année, atteignant un montant de 72,5 M€ en hausse de + 26 % par rapport à 2021. Enfin, premier contributeur à la croissance globale, la thérapie à base de CAR-T cells YESCARTA® affiche une croissance de + 159 % pour un montant de 33,7 M€ en 2022, en raison de la prise de parts de marché sur une autre thérapie à base de CAR-T cells, le tisagenlecleucel (KYMRIAH®), dans le traitement du lymphome.

À noter, **la hausse des prix des immunoglobulines polyvalentes humaines explique une contribution à la croissance de la classe (J06) de 1,75 point, les positionnant deuxième contributeur derrière les antinéoplasiques. L'effet prix positif concerne les immunoglobulines intraveineuses et sous-cutanées, respectivement de + 29 % et + 38 %.**

Deux classes thérapeutiques freinent la croissance globale de façon significative: les immunosuppresseurs (L04) et les anti-hémorragiques (B02).

L'instauration du double circuit ville/hôpital pour la distribution de l'émicizumab (HEMLIBRA®) a fait plonger ses dépenses de - 35 % en 2022. S'y ajoute la baisse d'utilisation des facteurs VIII induite par ce traitement, ce qui entraîne une décroissance de la classe des antihémorragiques de - 21 % pour un montant de 95,7 M€ en 2022.

L'introduction de génériques du lénalidomide, entraînant une baisse de prix de - 99,7 %, tire les dépenses liées aux immunosuppresseurs vers le bas, de - 5 %, jusqu'à un montant de 163,5 M€ en 2022. L'effet est toutefois quelque peu endigué par le référencement en octobre 2022 du ravulizumab (ULTOMIRIS®), concurrent direct de l'écilizumab (SOLIRIS®) et responsable de près de 10 M€ de dépenses en deux mois.

B. Focus sur les médicaments de thérapie innovante

Parmi le top dix des médicaments (en dénomination commune internationale) contributeurs à la croissance globale en 2022, quatre sont des médicaments de thérapie innovante (MTI). Ce poids est induit par leur prix d'achat, d'une moyenne de 812 k€ HT pour les huit MTI référencés, bien supérieur aux autres médicaments.

La croissance de cette catégorie est portée par l'octroi d'extensions d'indication et de prise en charge au cours de l'année 2022. La prise de parts de marché de YESCARTA® sur KYMRIAH® dans le lymphome à cellules B, susmentionnée, s'affirme comme contribution majoritaire. Ces deux thérapies à base de CAR-T cells ont fait l'objet d'extensions d'indication européenne en 2022, dans le lymphome folliculaire pour les deux et le lymphome à cellules B pour YESCARTA®; ces indications sont couvertes par des autorisations d'accès précoce.

Toujours dans des indications hématologiques, l'idécabtagène vicleucel (ABECMA®) affiche une croissance à + 267 % dans le myélome multiple en lien avec son AMM d'août 2021. Le bréxucabtagène autoleucel (TECARTUS®, KTE-X19®) est inscrit sur la liste de prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation dans le lymphome du manteau en août 2022 (troisième MTI inscrit après YESCARTA® et KYMRIAH® en 2019) et une extension d'AMM dans la leucémie aiguë lymphoblastique lui est accordée en septembre.

Un nouveau MTI a enfin été référencé en 2022, l'atidarsagène autotemcel (LIBMELDY®), indiqué dans la leucodystrophie métagénomique, maladie enzymatique hyper rare, et aura été administré à trois patients en 2022.

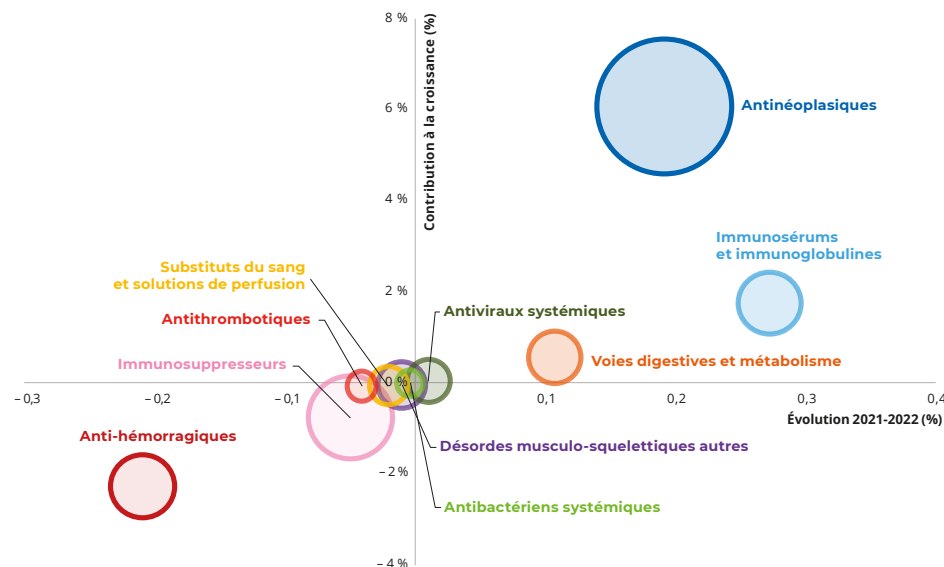
Pour plus d'informations concernant le bilan des dépenses en médicaments de l'APHP pour l'année 2022, retrouvez le rapport complet disponible sur demande à l'adresse: eps-emer@aphp.fr.

Albane Degraassat Theas, Tess Legoupil (interne UF EMER, Olivier Parent de Curzon, Virginie Siorat

Service Évaluations Pharmaceutiques et Bon Usage (EPBU), Pôle PH-HP

Unité Fonctionnelle Études Médico-Économiques et Référentiels (EMER)

Figure 2. Influence des dix premières classes thérapeutiques sur la croissance 2022



Source: SAP, transaction MB51, mouvements de réception hors SAD/AGEPS

LE BULLETIN DE LA COMEDIMS



© AP-HP 2023

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 Degraassat Theas [ADT], Isabelle Fusier [IF], Philippe Mougnot [PhM], Olivier Parent de Curzon [OPC], Tess Legoupil [TL], Raphaël Lepeule [RL], 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.aphp.fr

pharmacie-hospitaliere-ageps.aphp.fr

> 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.