



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'économie,  
de la formation et de la recherche DEFR

**Office fédéral pour l'approvisionnement économique du pays OFAE**  
domaine produits thérapeutiques

18 décembre 2020

---

# **Code ATC B01 : antithrombotiques**

**Rapport sur les risques de de sous-approvisionnement en antithrombotiques (code ATC B01) : première évaluation 2019**

---

## Table des matières

1. Résumé .....	4
2. Objectif.....	5
3. Analyse .....	5
3.1. Procédure .....	5
3.2. Bases moléculaires de l'hémostase .....	6
3.3. Thrombose.....	6
4. Prophylaxie et traitement des thromboses et des thromboembolies (antagonistes de la vitamine K et anticoagulants oraux directs, code ATC B01AA) .....	7
4.1 Utilisation et consommateurs .....	7
4.2 Situation en matière d'approvisionnement .....	8
4.3 Génériques .....	8
4.4 Substitution thérapeutique.....	8
4.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement.....	8
4.6 Couverture de stock moyenne.....	8
4.7 Conclusions .....	9
5. Traitement des thromboembolies aiguës (héparines non fractionnées, code ATC B01AB01).....	9
5.1 Utilisation et consommateurs .....	9
5.2 Situation en matière d'approvisionnement .....	9
5.3 Génériques .....	9
5.4 Substitution thérapeutique.....	9
5.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement.....	10
5.6 Couverture de stock moyenne.....	10
5.7 Conclusions .....	10
6. Prophylaxie des événements thromboemboliques et traitement de la thrombose veineuse profonde (héparines de bas poids moléculaire, code ATC B01AB04-06 ; fondaparinux, code ATC B01AX05) .	10
6.1 Utilisation et consommateurs .....	10
6.2 Situation en matière d'approvisionnement .....	10
6.3 Génériques .....	11
6.4 Substitution thérapeutique.....	11
6.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement.....	11
6.6 Couverture de stock moyenne.....	11
6.7 Conclusions .....	11
7. Traitement de la thrombopénie induite par l'héparine (danaparoiide, code ATC B01AB09 ; argatroban, code ATC B01AE03).....	11
7.1 Utilisation et consommateurs .....	11
7.2 Situation en matière d'approvisionnement .....	12
7.3 Génériques .....	12
7.4 Substitution thérapeutique.....	12
7.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement.....	12
7.6 Couverture de stock moyenne.....	12
7.7 Conclusions .....	12
8. Déficit héréditaire en antithrombine III (antithrombine III, code ATC B01AB02).....	12
8.1 Utilisation et consommateurs .....	12

8.2	Situation en matière d'approvisionnement .....	12
8.3	Génériques .....	13
8.4	Substitution thérapeutique .....	13
8.5	Analyse de la chaîne d'approvisionnement .....	13
8.6	Couverture de stock moyenne.....	13
8.7	Conclusions .....	13
9.	Intervention coronarienne percutanée.....	13
9.1	Utilisation et consommateurs .....	13
9.1.1	Inhibiteurs des récepteurs de l'ADP : clopidogrel (code ATC B01AC04), prasugrel (code ATC B01AC22), ticagrélor (code ATC B01AC24) et cangrélor (code ATC B01AC25).....	13
9.1.2	Acide acétylsalicylique (code ATC B01AC06).....	14
9.1.3	Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa .....	15
10.	Traitement thrombolytique des oblitérations vasculaires aiguës (enzymes fibrinolytiques, code ATC B01AD).....	16
10.1	Utilisation et consommateurs .....	16
10.1.1	Analogues du rt-PA : altéplase (code ATC B01AD02) et ténecteplase (code ATC B01AD11).....	16
10.1.2	Urokinase (code ATC B01AD04).....	17
10.2	Conclusions .....	17
11.	Récapitulatif .....	17

## 1. Résumé

Dans le cadre de ce rapport, les médicaments utilisés pour la prophylaxie et le traitement des thromboembolies ont été analysés selon deux critères : leur nécessité médicale et le risque de sous-apvisionnement. Sont concernés les médicaments classés B01 selon le code ATC, qui sont utilisés pour les indications suivantes (cf. tableau 1) :

Tableau 1 : Aperçu des indications et des groupes de médicaments concernés

Indication	Groupe de médicaments
Prophylaxie et traitement de thromboses et thromboembolies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagonistes de la vitamine K</li> <li>• Anticoagulants oraux directs (AOD)</li> </ul>
Traitement de thromboembolies aiguës	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Héparines non fractionnées</li> </ul>
Prophylaxie d'évènements thromboemboliques et traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Héparines de bas poids moléculaire</li> <li>• Fondaparinux</li> </ul>
Traitement d'une thrombopénie induite par l'héparine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Danaparoïde et argatroban</li> </ul>
Traitement d'un déficit en antithrombine III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antithrombine III</li> </ul>
Intervention coronarienne percutanée (ICP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagonistes des récepteurs de l'adénosine diphosphate</li> <li>• Acide acétylsalicylique</li> <li>• Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa</li> </ul>
Traitement trombolytique d'oblitérations vasculaires aiguës	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analogues du rt-PA (altéplase et ténecteplase)</li> <li>• Urokinase</li> </ul>

L'époprosténol (code ATC B01AC09) et le sélexipag (code ATC B01AC27) sont utilisés pour le traitement de l'hypertension pulmonaire et font l'objet d'une analyse séparée, dédiée aux médicaments contre les maladies pulmonaires.

La classe B01 du code ATC (antithrombotiques) totalisait 55 substances au début de l'analyse, en septembre 2018. À ce jour, aucun des principes actifs de cette classe ne figure dans l'ordonnance sur le bureau de notification pour les médicaments vitaux à usage humain (RS 531.215.32).

À l'issue de l'analyse, une recommandation a été déposée en vue de soumettre les codes ATC énumérés dans le tableau 2 à l'obligation de notifier :

Tableau 2 : Aperçu des codes ATC faisant l'objet d'une recommandation de soumission à l'obligation de notifier

Code ATC	Principe actif	Médicament
B01AA04	Phenprocoumone	Marcoumar®
B01AA07	Acénocoumarol	Sintrom® 4/Sintrom® 1 mitis
B01AB01 (>100 UI/ml)	Héparine	Calciparine®, Heparin « Bichsel »®, Heparin Sintetica®, Heparin B. Braun®, Liquemin®
B01AB02	Antithrombine III	Atenativ®, Kybernin® P
B01AB04	Daltéparine	Fragmin®
B01AB05	Énoxaparine	Clexane®/-multi, Inhixa®
B01AB06	Nadroparine	Fraxiforte®, Fraxiparine®
B01AB09	Danaparoïde	Orgaran®
B01AD04	Urokinase	Urokinase HS medac®
B01AD11	Ténecteplase	Metalyse® 10 000 U
B01AE03	Argatroban	Argatra®
B01AE07	Dabigatran	Pradaxa®
B01AF01	Rivaroxaban	Xarelto®
B01AF02	Apixaban	Eliquis®
B01AF03	Édoxaban	Lixiana®
B01AX05	Fondaparinux	Arixtra®

Une recommandation a été en outre déposée pour soumettre l'**altéplase** (code ATC **B01AD02** ; dose totale pour une utilisation >2mg) à l'**obligation de notifier** et l'**obligation de stocker**.

## 2. Objectif

L'examen auquel est soumis l'approvisionnement en antithrombotiques (code ATC B01) s'inscrit dans le cadre du mandat de l'AEP visant à garantir l'approvisionnement en biens et services vitaux et fait suite à une perturbation de l'approvisionnement en héparine i.v. survenue en 2018.

## 3. Analyse

### 3.1. Procédure

Dans un premier temps, il s'agissait de déterminer quels médicaments de code ATC B01 sont importants pour l'approvisionnement économique au regard de leur caractère vital (nécessité médicale) et de leurs indications. Les principes actifs qui n'ont pas été estimés vitaux (p. ex. maladies orphelines) ou qui, en raison de leur indication, relèvent d'un groupe de médicaments analysé séparément (p. ex. hypertension pulmonaire), ont été exclus de la suite de l'analyse. Le tableau 3 présente un aperçu des principes actifs écartés et des motifs d'exclusion.

Tableau 3 : Liste des codes ATC5 exclus

Code ATC	Principe actif	Indication	Motif
B01AB01	Héparine en tant que solution de rinçage	Solution de rinçage pour cathéter intravasculaire	Pas de preuve d'une plus grande efficacité que les solutions à base de NaCl <sup>1</sup>
B01AC09	Époprosténol	Hypertension pulmonaire	Fait l'objet d'une analyse séparée de la part de l'AEP
B01AC11	Iloprost		
B01AC21	Tréprostinil		
B01AC27	Sélexipag		
B01AD02	Altéplase en tant que solution de rinçage	Solution de rinçage pour cathéter intravasculaire	Pas de preuve d'une plus grande efficacité que les solutions à base de NaCl <sup>2</sup>
B01AD12	Protéine C	Nécrose cutanée induite par la coumarine, déficit en protéine C	Maladie orpheline, ne relève pas de l'AEP

Deuxièmement, les produits retenus ont été examinés sur la base des critères ci-dessous et de la matrice de risque développée en vue d'une analyse systématique des risques de sous-approvisionnement en médicaments.

- Analyse du marché sur la base des chiffres IQVIA de septembre 2018 (reflétant les 12 derniers mois)
- Nécessité médicale (évaluée sur la base de recommandations thérapeutiques (*guidelines*) et de l'avis des experts des sociétés de médecine)
- Regroupement des médicaments en fonction de leurs indications
- Possibilités de substitution (évaluées par les experts des sociétés de médecine)
- Chaîne d'approvisionnement (informations des fabricants)

Le risque de sous-approvisionnement révélé par la matrice de risque a fait l'objet d'une discussion au sein de la section Médicaments du domaine Produits thérapeutiques. Les sociétés de médecine suivantes ont partagé leur expertise médicale et participé à l'évaluation de la nécessité médicale (*medical need*) des médicaments analysés :

- Société suisse de neurologie
- Société suisse d'angiologie
- Société suisse de médecine interne générale
- Société suisse de cardiologie

<sup>1</sup> [www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010996.pub2/full/en](http://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010996.pub2/full/en), consulté le 21 octobre 2019.

<sup>2</sup> [www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010996.pub2/full/en](http://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010996.pub2/full/en), consulté le 21 octobre 2019.

Au vu des effets dévastateurs que la peste porcine africaine a causés dans les élevages de porcs, un sondage complémentaire a été mené pour évaluer les risques associés à l'héparine et aux héparinoïdes (code ATC B01AB) contenant sous une forme ou sous une autre des composants issus de l'intestin de porc. Notons par ailleurs qu'aucun médicament contenant de l'urokinase (code ATC B01AD04) n'est actuellement disponible sur le marché suisse, bien que la nécessité médicale de ce principe soit jugée élevée.

### 3.2. Bases moléculaires de l'hémostase

La coagulation sanguine (hémostase) est un mécanisme complexe visant à faire cesser un saignement en cas d'effraction vasculaire. Chez les personnes en bonne santé, les facteurs procoagulants et anticoagulants sont équilibrés, ce qui permet d'éviter aussi bien des hémorragies trop importantes qu'une coagulation spontanée du sang. L'hémostase peut être divisée en deux phases, à savoir l'hémostase primaire et l'hémostase secondaire.

L'hémostase primaire se manifeste immédiatement après une brèche vasculaire et entraîne une vasoconstriction locale, suivie de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire (thrombus blanc ou clou plaquettaire). Lors de lésions endothéliales, l'agrégation plaquettaire est provoquée par l'activation de la voie endogène (facteurs VIII, IX, XI et XII), alors qu'en cas de lésions tissulaires, elle résulte de l'activation de la voie exogène (facteurs III et VII). Les récepteurs de la glycoprotéine (GP)IIb-IIIa et le thromboxane A2 jouent un rôle important dans les deux voies d'activation de l'agrégation plaquettaire<sup>3</sup>. La phase secondaire de la coagulation (hémostase secondaire) est déclenchée par l'activation du facteur Xa<sup>4</sup>, qui active à son tour la thrombine ; celle-ci clive le fibrinogène en monomères de fibrine, qui s'associent ensuite en chaînes (polymères)<sup>5</sup>. Sous l'effet du facteur XIII activé, les polymères de fibrines se stabilisent sous la forme d'un réseau de fibres. Ce réseau, auquel les plaquettes adhèrent, piège un grand nombre de globules rouges, provoquant la coloration du thrombus en rouge (thrombus rouge). Au cours du processus de cicatrisation, ce thrombus est ensuite lysé par la plasmine, une enzyme capable de dégrader les polymères de fibrine<sup>6</sup>.

### 3.3. Thrombose

La thrombose est une oblitération (obstruction) partielle ou totale des artères, des veines ou des cavités cardiaques (thrombose intracardiaque) provoquée par une coagulation intravasculaire qui aboutit à la formation de caillots sanguins constitués d'agrégats de plaquettes et de fibrine. La triade de Virchow décrit les trois principaux facteurs favorisant l'apparition d'une thrombose : les lésions endothéliales (dues à une réaction inflammatoire locale, à l'athérosclérose, à un traumatisme, p. ex.), les troubles hémodynamiques (ralentissement du flux sanguin, p. ex., en cas de varices, d'opération, d'immobilisation ou d'insuffisance cardiaque) et la variation de la viscosité sanguine ou l'hypercoagulabilité (thrombocytose ou thrombophilie, p. ex.). Les facteurs de risque sont notamment le tabagisme, l'hypercholestérolémie et les changements hormonaux (en cas de grossesse ou d'usage de contraceptifs, p. ex.)<sup>7</sup>.

Les paragraphes suivants exposent plus en détail les tableaux cliniques de deux pathologies : la thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs ou du petit bassin et l'embolie pulmonaire. La TVP consiste en une obstruction partielle ou totale, par coagulation, des veines musculaires ou profondes. Elle peut résulter d'une situation ponctuelle (immobilisation ou opération, p. ex.), d'un facteur de risque permanent (thrombophilie héréditaire) ou d'une tumeur active. Le traitement a pour objectif de prévenir une embolie pulmonaire, d'empêcher le détachement ou la croissance des thrombus, et, à plus long terme, d'atténuer la gravité d'un syndrome post-thrombotique. La TVP se traite par voie médicamenteuse, par la mobilisation et par traitement compressif<sup>8</sup>. Les substances prescrites en première intention et pour traitement d'entretien en cas de TVP sont, d'une part, les anticoagulants connus de longue date, tels que l'acénocoumarol, la phenprocoumone (coumarine), l'héparine de bas poids moléculaire et le fondaparinux, et, d'autre part, les nouvelles générations d'anticoagulants oraux, soit l'apixaban, le dabigatran, l'édoxaban et le rivaroxaban (anticoagulants oraux directs, AOD). Le traite-

---

<sup>3</sup> Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen, 2008.

<sup>4</sup> [www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Faktor-Xa-Inhibitoren](http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Faktor-Xa-Inhibitoren), consulté le 10 juin 2020.

<sup>5</sup> Pharmakotherapie in der Anästhesie und der Intensivmedizin, Tonner & Hein, 2011.

<sup>6</sup> Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen, 2008.

<sup>7</sup> [www.psychyrembel.de/thrombose/KOMHS/doc/](http://www.psychyrembel.de/thrombose/KOMHS/doc/), consulté le 15 mai 2019.

<sup>8</sup> [www.guidelines.fmh.ch/index\\_detail.cfm?l=2&id=AF8F864287AFE481540B5358A63B5740](http://www.guidelines.fmh.ch/index_detail.cfm?l=2&id=AF8F864287AFE481540B5358A63B5740), consulté le 15 mai 2019.

ment de première intention consiste soit à utiliser le même médicament que pour le traitement d'entretien mais en augmentant le dosage, soit à recourir à un anticoagulant parentéral (héparine de bas poids moléculaire, héparine non fractionnée ou fondaparinux)<sup>9</sup>.

Les TVP des membres inférieurs chez la femme enceinte, de manifestation atypique, comptent parmi les complications les plus fréquentes pendant la grossesse (1 à 2 grossesses sur 1000)<sup>10</sup>. Les héparines de bas poids moléculaire sont considérées comme sûres pour le traitement durant la grossesse et le post-partum, car elles ne traversent pas la barrière placentaire<sup>11</sup>.

L'embolie pulmonaire, deuxième pathologie dont nous examinons le tableau clinique, consiste en une obstruction partielle ou totale des artères pulmonaires par un caillot sanguin provenant d'une veine périphérique. Le traitement antithrombotique dépend de la catégorie de risque à laquelle appartient le patient. En cas de risque faible à intermédiaire, le traitement de première intention, le traitement d'entretien et le traitement d'entretien prolongé sont identiques à ceux de la TVP. Si le patient est dans une catégorie de risque intermédiaire à élevée, la thérapie de première intention consiste à administrer de l'héparine non fractionnée. Une thrombolyse sera pratiquée en cas de décompensation hémodynamique. Le traitement d'entretien et le traitement d'entretien prolongé sont les mêmes que pour la TVP. En situation de haut risque, on privilégie systématiquement la thrombolyse au moyen d'un activateur tissulaire du plasminogène recombinant (rt-PA). L'héparine non fractionnée est indiquée en tant que traitement de première intention et traitement adjuvant en association avec le traitement thrombolytique. Les traitements anticoagulants d'entretien et d'entretien prolongé sont identiques à ceux de la TVP<sup>12</sup>.

Dans l'ensemble de la population, l'incidence annuelle de la TVP symptomatique est estimée à 90-130 sur 100 000 personnes, soit un taux moyen de 0,1 %, qui varie en fonction de la définition, de la répartition par catégorie d'âge et par sexe, de l'appartenance ethnique et de la présence de facteurs de risque modifiables<sup>13</sup>. En Suisse, chaque année, 2 personnes sur 1000 sont victimes d'une thrombose ou d'une embolie pulmonaire<sup>14</sup>. En 2016, 342 personnes ont succombé à une embolie pulmonaire,<sup>15</sup> ce qui place cette pathologie au troisième rang des causes de décès les plus fréquentes parmi les maladies cardiovasculaires, après l'infarctus du myocarde et l'AVC<sup>16</sup>.

Le code ATC B01 regroupe les médicaments utilisés pour la prophylaxie et le traitement des thromboembolies. Actuellement, ces principes actifs ne sont pas soumis à l'obligation de notifier.

## **4. Prophylaxie et traitement des thromboses et des thromboembolies (antagonistes de la vitamine K et anticoagulants oraux directs, code ATC B01AA)**

### **4.1 Utilisation et consommateurs**

Les antagonistes de la vitamine K (coumarine ; code ATC B01AA) et les anticoagulants oraux directs (AOD ; dabigatran, code ATC B01AE07, et inhibiteurs directs du facteur Xa, code ATC B01AF) sont des anticoagulants oraux qui bloquent la formation du réseau de fibrines. Ces principes actifs agissent soit en inhibant plusieurs facteurs impliqués dans la cascade de la coagulation (antagonistes de la vitamine K), soit en inhibant un facteur commun à l'hémostase primaire et secondaire (AOD). Les antagonistes de la vitamine K génèrent un déficit en vitamine K hydroquinone, laquelle joue un rôle important dans l'activation des facteurs de coagulation II, VII, IX et X.

Les AOD sont désignés ainsi parce qu'ils peuvent être administrés par voie orale et interviennent directement dans la cascade de la coagulation. Le dabigatran est un inhibiteur de la thrombine et empêche de ce fait la formation de fibrine. Le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban sont quant à eux des inhibiteurs du facteur Xa, responsable de l'activation de la thrombine<sup>17</sup>.

Étant donné que les antagonistes de la vitamine K ont besoin de 3 à 5 jours avant de faire effet, ils conviennent pour la prophylaxie et non pour le traitement en phase aiguë. Les médicaments de cette

---

<sup>9</sup> 2017 Antithrombotika Pocketguide, Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA), 2017.

<sup>10</sup> <https://de.wikipedia.org/wiki/Thrombose>, consulté le 17 janvier 2019.

<sup>11</sup> [www.medix.ch/wissen/guidelines/herz-kreislauf-erkrankungen/thromboembolie.html](http://www.medix.ch/wissen/guidelines/herz-kreislauf-erkrankungen/thromboembolie.html), consulté le 19 mai 2019.

<sup>12</sup> 2017 Antithrombotika Pocketguide, Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA), 2017.

<sup>13</sup> [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/003-0011\\_S3\\_VTE-Prophylaxe\\_2015-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf), consulté le 8 mai 2019.

<sup>14</sup> [www.beobachter.ch/gesundheit/krankheit/thrombose-blutgerinnsel#](http://www.beobachter.ch/gesundheit/krankheit/thrombose-blutgerinnsel#), consulté le 16 mai 2019.

<sup>15</sup> Courriel de l'OFS, « Todesursachenauswertung Lungenembolie », 16 mai 2019.

<sup>16</sup> [www.dga-gefaessmedizin.de/de/patienten/venenerkrankungen/thrombose.html](http://www.dga-gefaessmedizin.de/de/patienten/venenerkrankungen/thrombose.html), consulté le 15 juin 2019.

<sup>17</sup> Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen, 2008.

classe sont avant tout indiqués pour la prévention et le traitement de thromboses et d'embolies. Comme les coumarines ont une demi-vie relativement longue, une administration quotidienne à dose réduite suffit à l'anticoagulation, et sauter une dose affecte moins l'anticoagulation que dans le cas des AOD. Cependant, les antagonistes de la vitamine K ont une fenêtre thérapeutique très étroite. C'est pourquoi la tendance à la coagulation des patients traités doit être suivie de très près. À relever en outre que la coumarine interagit avec un grand nombre de médicaments et d'aliments et s'accompagne donc souvent de graves effets indésirables.

Comptant au nombre des nouveaux anticoagulants, les AOD sont encore protégés par brevet. Par conséquent, les traitements par AOD sont bien plus onéreux que les traitements par coumarines. L'administration d'AOD aux patients souffrant d'une insuffisance rénale, aux femmes enceintes et aux mineurs est encore peu documentée à ce jour. Du fait de leur mécanisme d'action, les AOD ont une fenêtre thérapeutique plus large et une demi-vie plus courte que les coumarines.

Le traitement par antagonistes de la vitamine K ou par AOD peut prendre la forme d'un traitement aussi bien ponctuel que chronique (sans limitation dans le temps). Le traitement de première intention d'une thrombose ou d'une thromboembolie aiguës dans le but de maintenir le patient en vie se fait cependant par héparine (de bas poids moléculaire ou non fractionnée).

En Suisse, la TVP touche pas moins de 80 000 personnes chaque année. En 2016, quelque 30 000 patients ont été victimes d'un infarctus du myocarde ou d'un AVC. Environ 200 000 patients souffrent de fibrillations auriculaires en Suisse, et nombre d'entre eux ont besoin d'un traitement préventif de l'embolie.

## 4.2 Situation en matière d'approvisionnement

Ce groupe comprend les médicaments suivants :

B01AA04	Phenprocoumone (Marcoumar®)
B01AA07	Acénocoumarol (Sintrom®)
B01AE07	Dabigatran (Pradaxa®)
B01AF01	Rivaroxaban (Xarelto®)
B01AF02	Apixaban (Eliquis®)
B01AF03	Édoxaban (Lixiana®)

## 4.3 Génériques

Il n'existe aucun générique pour ces médicaments.

## 4.4 Substitution thérapeutique

Les différents principes actifs sont substituables. En cas d'urgence, il est possible de recourir à des alternatives thérapeutiques sous-cutanées ou parentérales, mais ces dernières n'ont pas été prises en compte dans l'analyse. La commercialisation des AOD étant relativement récente, il existe peu d'études sur la sécurité de leur utilisation pour le traitement des patients souffrant d'une insuffisance rénale. En conséquence, les patients concernés devraient, dans la mesure du possible, être traités par phenprocoumone<sup>18</sup>.

## 4.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques de l'AEP a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants et a conclu à un risque de sous-approvisionnement moyen. Les données détaillées dont dispose notre office ont été prises en considération dans l'analyse, mais elles sont confidentielles.

## 4.6 Couverture de stock moyenne

Selon les résultats de l'analyse, la couverture de stock moyenne des fabricants s'étend actuellement de 1,9 à 70,5 mois.

---

<sup>18</sup> Neue Medikamente sorgen für dünnes Blut, Herz und Hirschlag, janvier 2015.

## 4.7 Conclusions

La plupart des AOD et des antagonistes de la vitamine K présentent un risque de sous-approvisionnement moyen et une nécessité médicale élevée. En ce qui concerne les AOD, les parts de marché sont très inégales. La décision a été prise de recommander de soumettre tous les principes actifs analysés à l'**obligation de notifier**.

## 5. Traitement des thromboembolies aiguës (héparines non fractionnées, code ATC B01AB01)

### 5.1 Utilisation et consommateurs

D'un poids moléculaire de 4 à 40 kDa<sup>19</sup>, l'héparine non fractionnée a la propriété d'activer l'antithrombine III. Une fois activée, cette dernière inhibe les facteurs de coagulation que sont la thrombine et le facteur Xa. Étant donné que l'héparine non fractionnée ne peut pas être administrée par voie orale, le groupe comprend des solutions injectables par voies intraveineuse ou sous-cutanée.

L'héparine non fractionnée est utilisée pour le traitement des thromboembolies aiguës. Elle est généralement indiquée pour un traitement de courte durée. L'héparine de bas poids moléculaire et l'héparine non fractionnée sont toutes deux utilisées en première intention pour sauver la vie du patient. Aucun chiffre n'a pu être trouvé quant à la fréquence du diagnostic de thromboembolie aiguë. Dans le cadre de l'analyse de risque, il a été estimé que ce chiffre correspondait plus ou moins au nombre de patients traités par héparine de bas poids moléculaire, à savoir plus de 50 000 patients par an. Pour les indications étudiées, les médicaments de ce groupe font l'objet d'une priorisation élevée par les médecins ; dans les recommandations thérapeutiques en vigueur, le traitement par héparines non fractionnées est considéré comme un traitement d'urgence (standard). L'héparine est même essentielle pour le traitement de certains groupes de patients (femmes enceintes, personnes souffrant d'une insuffisance rénale, personnes allergiques, p. ex.) ou lorsqu'une inhibition rapide de l'hémostase s'impose. La nécessité médicale des deux formes galéniques sur le marché (seringues prêtes à l'emploi ou flacons) est jugée équivalente.

### 5.2 Situation en matière d'approvisionnement

On trouve en Suisse cinq médicaments contenant de l'héparine non fractionnée sur le marché :

- Calciparine® (seringues prêtes à l'emploi, voie s.c.)
- Heparine « Bichsel »® 1000 UI/ml, 5000 UI/ml (ampoules/flacons)
- Heparin Fresenius® (flacons)
- Heparin-Na B. Braun® (flacons)
- Liquemin® (seringues prêtes à l'emploi/flacons)

### 5.3 Génériques

Il n'existe pas de générique pour l'héparine non fractionnée, étant donné qu'il s'agit d'une substance fabriquée à partir de tissus biologiques (polysaccharides). Les médicaments classés B01AB01 selon le code ATC peuvent être considérés comme des biosimilaires ; ils sont substituables, car leur activité biologique est normée sur la base d'unités internationales (UI).

### 5.4 Substitution thérapeutique

Pour la plupart des indications, les héparines de bas poids moléculaire à injection sous-cutanée (daltéparine, énoxaparine, nadroparine) ou intraveineuse (daltéparine et énoxaparine) ainsi que le fondaparinux injectable par voie sous-cutanée (code ATC B01AX05) constituent une alternative thérapeutique. L'héparine non fractionnée est cependant essentielle au traitement de certains groupes de patients (personnes souffrant d'une insuffisance rénale, personnes allergiques, p. ex.) ou lorsqu'il est nécessaire d'inhiber rapidement l'hémostase.

---

<sup>19</sup> Pharmakotherapie in der Anästhesie und der Intensivmedizin, Tonner & Hein, 2011.

## 5.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques de l'AEP a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants et a conclu que le risque de sous-approvisionnement est faible pour l'héparine non fractionnée. Notre office dispose des données détaillées, mais celles-ci sont confidentielles. À l'heure actuelle, rien ne laisse présager des perturbations de l'approvisionnement dues à la peste porcine africaine. La diminution de l'offre a cependant entraîné une augmentation du prix au kilo du principe actif. Selon le sondage mené par l'AEP auprès des fabricants, les titulaires d'autorisations importent une partie de leurs matières premières de Chine ou d'autres pays touchés par la peste porcine africaine. Ils surveillent de près la propagation de la maladie, étudient de nouvelles sources d'approvisionnement, optimisent leurs capacités de production ou augmentent provisoirement leurs stocks en vue de garantir la disponibilité du produit.

## 5.6 Couverture de stock moyenne

Selon les résultats de l'analyse, la couverture de stock moyenne actuelle des fabricants s'étend de 1,5 à 24 mois.

## 5.7 Conclusions

Selon les résultats de la matrice de risque, les solutions à base d'héparine non fractionnée présentent un faible risque de sous-approvisionnement et une nécessité médicale élevée. Toutefois, les parts de marché étant très inégales, l'approvisionnement en héparines injectables par voies sous-cutanée ou intraveineuse (traitement d'urgence) pourrait être compromis. À titre d'exemple, la rupture de stock d'une héparine non fractionnée survenue en 2018 chez un fabricant détenant une part de marché importante avait conduit à une grave pénurie, avec des conséquences thérapeutiques. C'est pourquoi la section Médicaments recommande de soumettre l'héparine non fractionnée à l'**obligation de notifier**, malgré le faible risque de sous-approvisionnement.

## 6. Prophylaxie des événements thromboemboliques et traitement de la thrombose veineuse profonde (héparines de bas poids moléculaire, code ATC B01AB04-06 ; fondaparinux, code ATC B01AX05)

### 6.1 Utilisation et consommateurs

L'héparine de bas poids moléculaire, dont la masse varie de 4,0 à 6,5 kDa<sup>20</sup>, se fixe sur l'antithrombine III et accélère la liaison de celle-ci au facteur Xa sous sa forme active, provoquant l'inhibition de ce dernier. L'héparine de bas poids moléculaire ne pouvant pas être administrée par voie orale, le groupe comprend des médicaments injectables par voies intraveineuse ou sous-cutanée.

Les médicaments de cette catégorie sont principalement utilisés pour prévenir des événements thromboemboliques et traiter la TVP en vue d'éviter une embolie pulmonaire. La TVP peut avoir des conséquences invalidantes, voire s'avérer mortelle. La fréquence du diagnostic, comme pour l'analyse des principes actifs précédents (cf. ch. 5.1), est estimée à plus de 50 000 patients par an. Selon les recommandations thérapeutiques en vigueur<sup>21</sup>, les principes actifs de ce groupe sont indiqués aussi bien pour le traitement de base que pour le traitement en phase aiguë.

### 6.2 Situation en matière d'approvisionnement

Ce groupe comprend les médicaments suivants :

B01AB04	Daltéparine (Fragmin®)
B01AB05	Énoxaparine (Clexane®/Clexane® multi)
B01AB06	Nadroparine (Fraxiforte®, Fraxiparine®)

---

<sup>20</sup> Pharmakotherapie in der Anästhesie und der Intensivmedizin, Tonner & Hein, 2011.

<sup>21</sup> [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-002k\\_S2k\\_VTE\\_Venenthrombose- Lungenembolie\\_2017-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002k_S2k_VTE_Venenthrombose- Lungenembolie_2017-04.pdf)

B01AX05 Fondaparinux (Arixtra®)

### 6.3 Génériques

Il n'existe pas de génériques pour la daltéparine et le fondaparinux. Le médicament Inhixa® est commercialisé depuis le 1<sup>er</sup> août 2020 en tant que biosimilaire de l'énoxaparine. Étant donné qu'Inhixa® a été introduit récemment sur le marché, il n'a pas été pris en compte dans l'analyse de risque.

La nadroparine existe en deux préparations : Fraxiforte®, qui peut être administré par voie sous-cutanée, et Fraxiparine®, qui est injectable aussi bien par voie sous-cutanée qu'intraveineuse.

### 6.4 Substitution thérapeutique

La daltéparine, l'énoxaparine, la nadroparine et le fondaparinux sont des principes actifs substituables. Selon les recommandations des sociétés de médecine et les recommandations thérapeutiques, les héparines non fractionnées ou un dosage élevé d'anticoagulants oraux, notamment d'antagonistes de la vitamine K (code ATC B01AA) ou d'AOD (codes ATC B01AE03 et B01AF), constituent également des alternatives thérapeutiques.

### 6.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants et a conclu à un risque de sous-apvisionnement moyen pour les héparines de bas poids moléculaire. Notre office dispose des données détaillées, mais celles-ci sont confidentielles.

### 6.6 Couverture de stock moyenne

Selon les résultats de l'analyse, la couverture de stock moyenne des fabricants s'étend actuellement de 3,6 à 12,5 mois.

### 6.7 Conclusions

Toutes les héparines de bas poids moléculaire présentent généralement un risque de sous-apvisionnement moyen et une nécessité médicale élevée. Malgré le risque de sous-apvisionnement moyen, la section Médicaments recommande de soumettre les héparines de bas poids moléculaires à l'**obligation de notifier**.

## 7. Traitement de la thrombopénie induite par l'héparine (danaparoïde, code ATC B01AB09 ; argatroban, code ATC B01AE03)

### 7.1 Utilisation et consommateurs

On distingue deux types de thrombopénie induite par l'héparine (TIH). La TIH de type I résulte d'une liaison directe entre l'héparine et les plaquettes. Elle entraîne une diminution modérée de la numération plaquettaire pendant le traitement, qui ne nécessite pas d'intervention thérapeutique. La TIH de type II résulte d'une réaction immune contre les thrombocytes due à l'héparine, qui se traduit par une baisse marquée de la numération plaquettaire. Elle se caractérise en outre par une augmentation de la production de thrombine, ce qui conduit à un renforcement de la tendance à la coagulation (hypercoagulation)<sup>22</sup>. En cas de TIH de type II, il faut arrêter immédiatement toute administration d'héparine. En vue de maintenir l'anticoagulation en l'absence d'héparine, il est possible d'administrer du danaparoïde (code ATC B01AB09) et de l'argatroban (code ATC B01AE03). Le danaparoïde a une action similaire à celle de l'héparine, et l'argatroban est un inhibiteur direct de la thrombine.

La TIH de type II fait partie des effets indésirables du traitement par héparine. Elle peut avoir des conséquences graves, voire mortelles pour les patients. Dès lors qu'il y a suspicion de TIH, l'administration

---

<sup>22</sup> [https://flexikon.doccheck.com/de/Heparin-induzierte\\_Thrombozytopenie](https://flexikon.doccheck.com/de/Heparin-induzierte_Thrombozytopenie), consulté le 19 février 2020.

d'héparine doit immédiatement être stoppée (avant même la confirmation du diagnostic). Tous traitements par héparine confondus, la prévalence de la TIH varie de 0,3 à 3 %<sup>23</sup>, et la fréquence du diagnostic est jugée basse (moins de 5000 patients par an). La priorisation de ces deux principes actifs par les médecins est élevée. Selon les recommandations thérapeutiques en vigueur, ils sont indiqués aussi bien comme traitement de base que comme traitement en phase aiguë.

## 7.2 Situation en matière d'approvisionnement

Ce groupe comprend les médicaments suivants :

B01AB09	Danaparoïde (Orgaran®)
B01AE03	Argatroban (Argatra®)

## 7.3 Génériques

Il n'existe aucun générique pour ces médicaments.

## 7.4 Substitution thérapeutique

Les deux médicaments sont substituables, sauf en cas d'intolérances individuelles.

## 7.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants et a conclu à un risque de sous-approvisionnement faible à élevé. Notre office dispose des données détaillées, mais celles-ci sont confidentielles.

## 7.6 Couverture de stock moyenne

La couverture de stock moyenne chez les fabricants s'étend actuellement de 5,0 à 9,0 mois.

## 7.7 Conclusions

Selon les résultats de la matrice de risque, le risque de sous-approvisionnement est faible à élevé, et la nécessité médicale élevée. Les parts de marché pour ces médicaments sont très inégales, d'où la décision de recommander de les soumettre à l'**obligation de notifier**.

# 8. Déficit héréditaire en antithrombine III (antithrombine III, code ATC B01AB02)

## 8.1 Utilisation et consommateurs

L'antithrombine III préparée à partir de plasma humain est indiquée en cas de déficit congénital. La prévalence de cette pathologie est estimée à 1:5000 ; elle est donc rare (env. 1600 patients par an). Il s'agit d'une maladie mortelle qui nécessite un traitement chronique. Ces médicaments, indiqués en tant que thérapie de base, font l'objet d'une priorisation élevée par les médecins. Aucune substitution thérapeutique n'est possible.

## 8.2 Situation en matière d'approvisionnement

Ce groupe comprend les médicaments suivants :

- Atenativ®
- Kybernin® P

---

<sup>23</sup> <http://zpth.ch/wp-content/uploads/2011/06/HITreview-AsmisCHMedForum2004.pdf>, consulté le 19 février 2020.

### 8.3 Génériques

L'antithrombine III est un principe actif biologique (protéine). La substitution par des génériques est impossible, car l'activité biologique des deux médicaments n'est pas normée sur la base d'UI.

### 8.4 Substitution thérapeutique

Les deux médicaments sont substituables, sauf en cas d'intolérances individuelles. Il n'existe pas d'autre alternative thérapeutique.

### 8.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants d'antithrombine III et a conclu à un risque de sous-apvisionnement moyen. Notre office dispose des données détaillées, mais celles-ci sont confidentielles.

### 8.6 Couverture de stock moyenne

La couverture de stock moyenne chez les fabricants s'étend actuellement de 4,0 à 12,5 mois.

### 8.7 Conclusions

Selon les résultats de la matrice de risque, l'antithrombine III présente un risque de sous-apvisionnement moyen et une nécessité médicale élevée. En conséquence, décision a été prise de recommander de soumettre les médicaments de ce groupe à l'**obligation de notifier**.

## 9. Intervention coronarienne percutanée

### 9.1 Utilisation et consommateurs

Les principes actifs de la classe des inhibiteurs des récepteurs de l'adénosine diphosphate (ADP), des inhibiteurs irréversibles de la COX-1 et les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa sont tous des antiagrégants plaquettaires qui peuvent être utilisés aussi bien avant que pendant une intervention coronarienne percutanée (ICP) et en cas de syndrome coronarien aigu. Selon les recommandations de la Société européenne de cardiologie<sup>24</sup>, les médicaments de ce groupe sont substituables dans la mesure où ils sont indiqués pour la catégorie de risque à laquelle appartient le patient. Le traitement standard reste la combinaison de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique (ASS).

En 2017, 25 527 ICP ont été effectuées<sup>25</sup>, et environ 52 100 patients ont été traités pour un syndrome coronarien aigu en 2015<sup>26</sup>. De plus, chaque année, environ 16 000 patients sont victimes d'une attaque cérébrale en Suisse<sup>27</sup>. L'association de clopidogrel et d'ASS est utilisée comme traitement standard pour les pathologies susmentionnées. Une alternative thérapeutique consiste à combiner l'ASS à d'autres inhibiteurs des récepteurs de l'ADP ou à des inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa.

#### 9.1.1 Inhibiteurs des récepteurs de l'ADP : clopidogrel (code ATC B01AC04), prasugrel (code ATC B01AC22), ticagrélol (code ATC B01AC24) et cangrélol (code ATC B01AC25)

Le clopidogrel, le prasugrel, le ticagrélol et le cangrélol sont des inhibiteurs du récepteur P2Y<sub>12</sub> de l'ADP et bloquent de ce fait l'activation du récepteur GPIIb/IIIa.

Associés à l'ASS, tous les inhibiteurs des récepteurs de l'ADP peuvent être utilisés pendant et après l'ICP et lors de syndrome coronarien aigu. Selon les recommandations de la Société européenne de cardiologie, les médicaments de ce groupe sont substituables dans la mesure où ils sont indiqués pour la catégorie de risque à laquelle appartient le patient. Le traitement standard reste le clopidogrel en

---

<sup>24</sup> 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, European Heart Journal, 2019.

<sup>25</sup> [http://www.ptca.ch/DOCS\\_PUBLIC/ptca\\_statistics\\_2017.pdf](http://www.ptca.ch/DOCS_PUBLIC/ptca_statistics_2017.pdf), consulté le 1 janvier 2019.

<sup>26</sup> Chiffres et données sur les maladies cardio-vasculaires en Suisse, Fondation suisse de cardiologie, 2016.

<sup>27</sup> <https://www.swissneuro.ch/view/Content/schlaganfall>, consulté le 15 juillet 2020.

association avec l'ASS. À noter toutefois que 10 % de la population ne peut pas métaboliser la pro-drogue qu'est le clopidogrel, en raison d'une faible activité du CYP2C19 (*poor metabolizer*), un phénomène dénommé résistance au clopidogrel. Par ailleurs, le danger d'interactions médicamenteuses est élevé lors de l'administration concomitante de plusieurs substrats ou inhibiteurs du CYP2C19<sup>28</sup>.

Le clopidogrel est un principe actif qui peut être utilisé en monothérapie pour la prévention d'évènements athérotrombotiques, lors de maladies artérielles périphériques symptomatiques ainsi qu'après un AVC ou un infarctus du myocarde récent.

#### 9.1.1.1 Situation en matière d'approvisionnement

Ce groupe comprend les médicaments suivants :

B01AC04	Clopidogrel (Plavix®, 7 génériques)
B01AC22	Prasugrel (Efient®)
B01AC24	Ticagrélol (Brilique®)
B01AC25	Cangrélol (Kengrexal®)
B01AC30	Clopidogrel/ASS (DuoPlavin®)

#### 9.1.1.2 Génériques

Il existe 7 génériques pour le clopidogrel, mais aucun générique pour les autres principes actifs.

#### 9.1.1.3 Substitution thérapeutique

Les différents principes actifs de cette classe sont substituables en association avec l'ASS en cas d'ICP. Les deux inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa que sont l'éptifibatide (code ATC B01AC16) et le tirofiban (code ATC B01AC17) peuvent également être utilisés en combinaison avec l'ASS lors d'une ICP.

#### 9.1.1.4 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants d'inhibiteurs des récepteurs de l'ADP et a conclu à un risque de sous-apvisionnement faible à moyen. Notre office dispose des données détaillées, mais celles-ci sont confidentielles.

#### 9.1.1.5 Couverture de stock moyenne

La couverture de stock moyenne chez les fabricants s'étend actuellement de 2,6 à 48,3 mois.

#### 9.1.1.6 Conclusions

Selon les résultats de la matrice de risque, les médicaments contenant des inhibiteurs des récepteurs de l'ADP présentent un faible risque de sous-apvisionnement et une nécessité médicale élevée. La section Médicaments ne recommande **pas de mesures additionnelles** de la part de l'AEP pour ce groupe de médicaments.

## 9.1.2 Acide acétylsalicylique (code ATC B01AC06)

L'ASS inhibe de façon irréversible la cyclooxygénase1 dans les plaquettes, ce qui les empêche de synthétiser le thromboxane A<sub>2</sub>. Cette baisse de production de thromboxane A<sub>2</sub> bloque ensuite l'agrégation plaquettaire<sup>29</sup>. L'ASS est utilisé à petit dosage (100 à 300 mg) en tant qu'inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Hormis les indications déjà mentionnées, pour lesquelles il est utilisé en association avec d'autres principes actifs, l'ASS est aussi utilisé seul pour la prévention d'attaques cérébrales et de réinfarctus. Si son utilité n'a pas pu être démontrée dans le cadre de la prophylaxie primaire, elle est établie pour la prophylaxie secondaire. Il convient cependant d'évaluer les risques hémorragiques, d'une part, et les bénéfices prophylactiques, d'autre part. Associé au clopidogrel, il fait partie du traitement standard administré avant, pendant et après une ICP. En se basant sur les chiffres de vente, on peut estimer à plus de 50 000 le nombre de patients suivant un traitement prophylactique par ASS. L'ASS est indiqué comme traitement standard à la suite d'un infarctus du myocarde et d'une attaque cérébrale et fait donc l'objet d'une priorisation médicale élevée par les médecins.

---

<sup>28</sup> Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen 2008.

<sup>29</sup> Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen, 2008.

9.1.2.1 *Situation en matière d'approvisionnement*

Ce groupe comprend les médicaments suivants :

B01AC06 Acide acétylsalicylique (Aspirine® Cardio et 5 génériques)

9.1.2.2 *Génériques*

Hormis l'Aspirine® Cardio, il existe 5 génériques disponibles aux différents dosages utilisés (75-300 mg). Il existe en outre des médicaments à dosages plus élevés (500 à 1000 mg), classés N02BA01 selon le code ATC, qui sont utilisés à des fins analgésiques.

9.1.2.3 *Substitution thérapeutique*

Dans le cadre des traitements combinés évoqués, il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée à l'ASS, mais il est possible, au besoin, d'y renoncer. Si d'autres antithrombotiques peuvent être utilisés en cas d'urgence pour la prévention d'infarctus et d'attaques cérébrales, le rapport bénéfice/risque est cependant moins favorable et le coût du traitement nettement plus élevé. Pour ces différentes raisons, il a été considéré, dans le cadre de l'analyse, qu'aucune substitution thérapeutique n'était possible pour l'ASS.

9.1.2.4 *Analyse de la chaîne d'approvisionnement*

Le domaine Produits thérapeutiques a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants d'ASS et a conclu à un risque de sous-approvisionnement faible à moyen. Notre office dispose des données détaillées, mais celles-ci sont confidentielles.

9.1.2.5 *Couverture de stock moyenne*

La couverture de stock moyenne chez les fabricants s'étend actuellement de 0,3 à 9,0 mois.

9.1.2.6 *Conclusions*

Selon les résultats de la matrice de risque, les médicaments contenant de l'ASS présentent généralement un faible risque de sous-approvisionnement et une nécessité médicale élevée. **Aucune mesure additionnelle** n'a été jugée nécessaire pour ces médicaments.

### 9.1.3 Inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa

Les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa bloquent l'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire des chaînes de fibrinogène<sup>30</sup>. L'eptifibatide (code ATC B01AC16) et le tirofiban (code ATC B01AC17) sont des inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa utilisés en association avec l'ASS ou l'héparine pour prévenir les thromboses lors d'une ICP.

9.1.3.1 *Situation en matière d'approvisionnement*

Ce groupe comprend les médicaments suivants :

B01AC16 Eptifibatide (Integrilin®)

B01AC17 Tirofiban (Aggrastat®)

9.1.3.2 *Génériques*

Il n'existe aucun générique pour ces deux principes actifs.

9.1.3.3 *Substitution thérapeutique*

Les deux principes actifs sont substituables. En outre, le traitement standard par clopidogrel (code ATC B01AC04) ou le prasugrel (code ATC B01AC22) et le ticagrélol (code ATC B01AC24) peuvent également constituer une alternative thérapeutique. Ces principes actifs sont toujours administrés en association avec l'ASS ou l'héparine.

9.1.3.4 *Analyse de la chaîne d'approvisionnement*

Le domaine Produits thérapeutiques a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants d'inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa et a conclu à un risque de sous-

---

<sup>30</sup> Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen, 2008.

approvisionnement moyen. Notre office dispose des données détaillées, mais celles-ci sont confidentielles.

#### 9.1.3.5 Couverture de stock moyenne

La couverture de stock moyenne chez les fabricants s'étend actuellement de 8,5 à 12,0 mois.

#### 9.1.3.6 Conclusions

Les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa présentent un risque de sous-approvisionnement moyen et une nécessité médicale moyenne. **Aucune mesure additionnelle** n'a été jugée nécessaire pour ces médicaments.

## 10. Traitement thrombolytique des oblitérations vasculaires aiguës (enzymes fibrinolytiques, code ATC B01AD)

### 10.1 Utilisation et consommateurs

Dans la classe des enzymes fibrinolytiques, l'altéplase (code ATC B01AD02), le ténecteplase (code ATC B01AD04) et l'urokinase (code ATC B01AD11) sont des principes actifs utilisés en cas d'urgence pour la lyse d'oblitérations vasculaires aiguës.

En 2016, le taux d'incidence d'infarctus aigu du myocarde en Suisse était de 183 pour 100 000 habitants<sup>31</sup>, ce qui correspond à 14 640 patients. Chaque année, environ 16 000 personnes sont victimes d'une attaque cérébrale en Suisse, et un quart de ces AVC s'avère létal<sup>32</sup>.

#### 10.1.1 Analogues du rt-PA : altéplase (code ATC B01AD02) et ténecteplase (code ATC B01AD11)

L'altéplase (code ATC B01AD02) et le ténecteplase (code ATC B01AD11) sont des principes actifs qui font partie du groupe des activateurs tissulaires du plasminogène recombinants (*recombinant tissue plasminogen activator*, rt-PA). Ces derniers activent la plasmine, laquelle dégrade ensuite le réseau de fibrine<sup>33</sup>. Les analogues du rt-PA sont utilisés pour le traitement d'urgence d'infarctus aigus du myocarde lorsqu'il est impossible de procéder à une ICP dans les heures qui suivent. Ces médicaments permettent, avec l'ICP, de sauver la vie du patient après un infarctus ou une attaque cérébrale, raison pour laquelle ils font l'objet d'une priorisation médicale élevée par les médecins.

##### 10.1.1.1 Situation en matière d'approvisionnement

Ce groupe comprend les médicaments suivants :

B01AD02	Altéplase (Actilyse®)
B01AD11	Ténecteplase (Metalyse®)

##### 10.1.1.2 Génériques

Les principes actifs concernés sont des protéines (molécules biologiques). Il n'existe qu'un médicament pour chacun des principes actifs.

##### 10.1.1.3 Substitution thérapeutique

L'ICP associée à différents inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (B01AC).

##### 10.1.1.4 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants d'analogues du rt-PA et a conclu à un risque de sous-approvisionnement moyen. Notre office dispose des données détaillées, mais celles-ci sont confidentielles.

---

<sup>31</sup> [www.obsan.admin.ch/fr/indicateurs/infarctus-du-myocarde](http://www.obsan.admin.ch/fr/indicateurs/infarctus-du-myocarde), consulté le 16 mai 2019.

<sup>32</sup> [www.swissheart.ch/fileadmin/user\\_upload/Swissheart/Shop/PDF\\_Broschueren/Hirnschlag\\_FR\\_web.pdf](http://www.swissheart.ch/fileadmin/user_upload/Swissheart/Shop/PDF_Broschueren/Hirnschlag_FR_web.pdf), consulté le 16 mai 2019.

<sup>33</sup> Kurzlerhbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen 2008.

10.1.1.5 Couverture de stock moyenne

La couverture de stock moyenne chez les fabricants s'étend actuellement de 1,5 à 3,5 mois.

**10.1.2 Urokinase (code ATC B01AD04)**

Tout comme les analogues du rt-PA, l'urokinase est un activateur du plasminogène<sup>34</sup>. Elle est utilisée pour le traitement de TVP, d'embolies pulmonaires et d'oblitérations vasculaires périphériques. Selon les recommandations thérapeutiques en vigueur, elle ne constitue cependant plus le traitement de premier choix.

10.1.2.1 Situation en matière d'approvisionnement

Ce groupe comprend les médicaments suivants :

B01AD04 Urokinase (Urokinase HS medac® [indisponible à l'heure actuelle])

10.1.2.2 Génériques

Il s'agit d'une substance d'origine biologique pour laquelle il n'existe donc pas de générique.

10.1.2.3 Substitution thérapeutique

L'urokinase peut être remplacée par des analogues du rt-PA. L'ICP associée à différents inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (B01AC) constitue également une alternative thérapeutique.

10.1.2.4 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement. Notre office dispose des données détaillées, mais celles-ci sont confidentielles.

10.1.2.5 Couverture de stock moyenne

Le médicament n'est actuellement pas disponible.

**10.2 Conclusions**

Selon les résultats de la matrice de risque, l'altéplase, l'urokinase et le ténecteplase 10 000 U présentent un risque de sous-apvisionnement moyen à élevé et une nécessité médicale élevée. Les parts de marché étant très inégales, il ne semble pas réaliste d'envisager la substitution par d'autres médicaments en cas de ruptures de stock. La décision a été prise de recommander de soumettre l'altéplase (dose totale pour une utilisation >2 mg) à l'**obligation de notifier** et à l'**obligation de stocker**, et d'ajouter l'urokinase à la liste des médicaments **requérant une notification**.

**11. Récapitulatif**

La section Médicaments recommande de soumettre les médicaments de code ATC B01AD02 à l'**obligation de notifier** et à l'**obligation de stocker** :

Code ATC	Principe actif	Médicament
B01AD02 (dose totale pour une utilisation >2 mg)	Altéplase	Actilyse®

La section Médicament recommande de soumettre les médicaments suivants à l'**obligation de notifier** :

Code ATC	Principe actif	Médicament
B01AA04	Phenprocoumone	Marcoumar®
B01AA07	Acénocoumarol	Sintrom® 4/Sintrom® 1
B01AB01 (>100 UI/ml)	Héparine	Calciparine®, Heparin « Bichsel »®, Heparin Sintetica®, Heparin B. Braun®, Liquemin®

<sup>34</sup> Kurzlerhbuch Pharmakologie und Toxikologie, Herdegen 2008.

B01AB02	Antithrombine III	Atenativ <sup>®</sup> , Kybernin <sup>®</sup> P
B01AB04	Daltéparine	Fragmin <sup>®</sup>
B01AB05	Énoxaparine	Clexane <sup>®</sup> /-multi
B01AB06	Nadroparine	Fraxiforte <sup>®</sup> , Fraxiparine <sup>®</sup>
B01AB09	Danaparoïde	Orgaran <sup>®</sup>
B01AD04	Urokinase	Urokinase HS medac <sup>®</sup>
B01AD11	Ténectéplase	Metalyse <sup>®</sup> 10 000 U
B01AE03	Argatroban	Argatra <sup>®</sup>
B01AE07	Dabigatran	Pradaxa <sup>®</sup>
B01AF01	Rivaroxaban	Xarelto <sup>®</sup>
B01AF02	Apixaban	Eliquis <sup>®</sup>
B01AF03	Édoxaban	Lixiana <sup>®</sup>
B01AX05	Fondaparinux	Arixtra <sup>®</sup>

Sur la base des résultats des analyses, la section Médicaments ne voit aucune action nécessaire pour les produits restants dans le code ATC pour le moment.