



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

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

**Office fédéral pour l'approvisionnement économique du
pays OFAE**
Domaine Produits thérapeutiques

Octobre 2021

Concentrés et solutions de dialyse

**Rapport sur les risques de sous-approvisionnement
en concentrés et solutions de dialyse : première éva-
luation 2020**

Table des matières

1	Résumé.....	4
2	Contexte et objectif de l'analyse	4
3	Procédure	5
4	Concentrés pour l'hémodialyse intermittente en cas de maladie rénale chronique	6
4.1	Utilisation et consommateurs	6
4.2	Concentré acide pour l'hémodialyse	6
4.2.1	Situation en matière d'approvisionnement	7
4.2.2	Possibilités de substitution	7
4.2.3	Classification des produits	7
4.2.4	Couverture de stock minimale	8
4.3	Concentré sec de bicarbonate.....	8
4.3.1	Situation en matière d'approvisionnement	8
4.3.2	Possibilités de substitution	8
4.3.3	Classification des produits	8
4.3.4	Couverture de stock minimale	8
4.4	Dialyses et traitements alternatifs.....	8
5	Solutions pour la dialyse péritonéale	9
5.1	Utilisation et consommateurs	9
5.2	Classification des produits	9
5.3	Situation en matière d'approvisionnement	9
5.4	Substitution entre produits de différents fabricants	10
5.5	Substitution entre produits d'un même fabricant	10
5.6	Alternatives thérapeutiques	11
5.7	Couverture de stock minimale	11
6	Solutions pour la dialyse aiguë (épuration extrarénale continue, EERC).....	11
6.1	Utilisation et consommateurs	11
6.2	Solutions pour dialyse avec anticoagulation régionale au citrate.....	12
6.2.1	Situation en matière d'approvisionnement	12
6.2.2	Classification des produits	12
6.3	Solutions de dialyse pour l'anticoagulation par héparine et solutions de substitution	12
6.3.1	Situation en matière d'approvisionnement	12
6.3.2	Classification des produits	13
6.4	Possibilités de substitution	13
6.5	Alternatives thérapeutiques	13
6.6	Couverture de stock minimale	13
7	L'anticoagulation pendant la dialyse.....	13
7.1	Héparine	13
7.2	Anticoagulation régionale au citrate (ARC)	14
7.2.1	Utilisation et consommateurs	14

7.2.2	Situation en matière d'alimentation	14
7.2.3	Possibilités de substitution	14
7.2.4	Classification des produits	14
7.2.5	Alternatives thérapeutiques	15
7.2.6	Couverture de stock minimale	15
8	Analyse de la chaîne d'alimentation	15
9	Conclusions	15
10	Récapitulatif des mesures	17

1 Résumé

Les concentrés et solutions de dialyse sont utilisés pour le traitement des patients souffrant d'une insuffisance rénale : ils permettent d'épurer le sang et suppléent ainsi une défaillance partielle, voire totale des reins. Les solutions et concentrés utilisés diffèrent selon les patients et les types de traitement. Les produits appartiennent pour la plupart à la catégorie des dispositifs médicaux (classe IIb), mais certains d'entre eux ont le statut de médicament, comme les solutions pour la dialyse péritonéale. Les dialyses étant d'importance vitale pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale, qu'elle soit aiguë ou chronique, la nécessité médicale des concentrés et solutions requises pour ce type de traitement a presque toujours été jugée élevée. Deux risques principaux pèsent sur l'approvisionnement : la répartition généralement déséquilibrée des parts de marché – due à l'impossibilité de substituer certains produits entre eux du fait des connecteurs propriétaires des machines de dialyse – et les stocks parfois très limités détenus par les fabricants. Notons par ailleurs que les appareils de dialyse sont souvent achetés ou loués par les hôpitaux moyennant un contrat qui prévoit l'utilisation exclusive des consommables du fournisseur de l'appareil (concentrés et solutions de dialyse inclus). Sur la base des résultats de la présente analyse, recommandation est faite de soumettre à l'obligation de notifier les concentrés acides pour l'hémodialyse, les concentrés secs à base de bicarbonate (cartouches et poches) et les solutions hypertoniques pour la dialyse péritonéale (code ATC B05DB). L'instauration d'une obligation de notifier est également prévue pour les solutions de dialyse et les solutions de substitution utilisées dans le cadre de la dialyse aiguë (l'épuration extrarénale continue) et pour les solutions de citrate, produits de référence pour l'anticoagulation régionale du circuit extracorporel.

2 Contexte et objectif de l'analyse

Les reins sont des organes vitaux qui ont principalement pour rôle d'éliminer les impuretés et les déchets solubles du métabolisme et de réguler l'équilibre hydro-électrolytique du corps. L'insuffisance rénale est une pathologie qui se caractérise par une incapacité partielle ou totale des reins à assurer ces fonctions. En néphrologie, on se base notamment sur le débit de filtration glomérulaire (DFG) pour évaluer la fonction rénale. Un rein sain peut, selon l'âge, filtrer un volume de sang d'env. 90 à 120 ml/min. En principe, on préconise un traitement de suppléance de la fonction rénale au plus tard lorsque ce débit s'inscrit en deçà de 15 ml/min, sous réserve d'autres paramètres¹. L'hémodialyse, l'hémofiltration, l'hémodiafiltration et la dialyse péritonéale comptent parmi les options thérapeutiques à disposition. La transplantation rénale peut aussi être envisagée chez certains patients. Néanmoins, la recherche d'un donneur compatible prend du temps, ce qui implique généralement une prise en charge par l'un des traitements de suppléance de la fonction rénale susmentionnés en attendant que la greffe puisse être réalisée. Par ailleurs, l'organe transplanté a une durée de vie réduite et ne fonctionnera donc pas forcément durant toute la vie du patient, lequel devra, suivant les circonstances, être remis sous dialyse après un certain temps.

Il y a actuellement en Suisse quelque 4000 personnes (soit 0,05 % de la population) qui souffrent d'une insuffisance rénale chronique et qui sont soit sous hémodialyse, soit sous dialyse péritonéale². Par ailleurs, environ 5 % des patients admis en unité de soins intensifs doivent être traités pour une insuffisance rénale aiguë (dialyse aiguë), un pourcentage stable depuis 2008 ; en 2019, cela représentait environ 4500 patients³.

¹ Cf. les stades de l'insuffisance rénale selon les recommandations de bonnes pratiques cliniques de la National Kidney Foundation, les KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*).

² Registre de dialyse suisse, prévalence au 31 décembre 2019.

³ Indications provenant des données minimales de la Société suisse de médecine intensive (SSMI).

Ces dernières années, les pharmaciens des hôpitaux ont à plusieurs reprises attiré l'attention sur le caractère vital des concentrés et solutions de dialyse pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale et sur l'importance d'un approvisionnement efficace. En outre, la répartition généralement déséquilibrée des parts de marché du côté des fournisseurs et l'impossibilité de substituer certains produits du fait des connecteurs propriétaires des machines de dialyse rendent les patients captifs et pourraient, en cas de perturbations de l'approvisionnement, engendrer des problèmes considérables.

La présente analyse, qui s'inscrit dans le mandat de l'AEP visant à garantir l'approvisionnement en biens et services vitaux, consiste en une évaluation systématique des concentrés et solutions de dialyse, et formule, le cas échéant, des recommandations quant aux mesures à prendre (obligation de notifier ou obligation de stocker).

3 Procédure

La sécurité de l'approvisionnement des concentrés et solutions de dialyse a été évaluée sur la base des critères ci-dessous et de la matrice de risque développée en vue d'une analyse systématique du risque de sous-approvisionnement.

- Analyse du marché sur la base des données des fabricants⁴
- Nécessité médicale (évaluée par des experts)
- Possibilités de substitution (évaluées par des experts)
- Chaîne d'approvisionnement⁴

Cette analyse a été réalisée avec l'aide de la Société suisse de néphrologie (SGN-SSN), qui a partagé son expertise et procédé à l'évaluation de la nécessité médicale.

Les produits figurant dans le tableau ci-dessous ont été écartés de l'analyse en raison de leur part de marché très faible en Suisse.

Tableau 1 : Liste des produits écartés de l'analyse

Produit	Catégorie de produits	Fabricant
SelectBag Citrate	Concentré acide pour l'hémodialyse	Baxter
SoftPac Citrate	Concentré acide pour l'hémodialyse	Baxter
Concentrés acides pour hémodialyse MTN Neubrandenburg	Concentré acide pour l'hémodialyse	Theramed ⁵
Haemo Renol Concentré de bicarbonate B 8.4 %	Concentré liquide de bicarbonate	Bichsel
BiCart	Concentré sec de bicarbonate en cartouche	Baxter
NiproCart	Concentré sec de bicarbonate en cartouche	Theramed ⁶
Solutions pour dialyse péritonéale Bichsel	Solution pour la dialyse péritonéale	Bichsel

⁴ Données confidentielles des fabricants, soumises au secret de fonction.

⁵ Le produit fabriqué par l'entreprise MTN Neubrandenburg est distribué en Suisse par la société Theramed.

⁶ Le produit fabriqué par l'entreprise Nipro est distribué en Suisse par la société Theramed.

Solutions pour hémofiltration Bichsel	Dialyse aiguë	Bichsel
multiPlus	Dialyse aiguë	Fresenius Medical Care

4 Concentrés pour l'hémodialyse intermittente en cas de maladie rénale chronique

4.1 Utilisation et consommateurs

Au 31 décembre 2019, 3507 patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique suivaient un traitement régulier par hémodialyse en Suisse⁷. Environ 90 % des malades nécessitant une suppléance de la fonction rénale sont traités par hémodialyse, ce qui fait de cette méthode d'épuration artificielle la technique la plus couramment adoptée pour détoxifier le sang et éliminer les liquides excédentaires. Les patients effectuent en règle générale des séances d'hémodialyse de 4 à 5 heures trois fois par semaine ; ces dernières se font soit en hôpital, soit dans un centre de dialyse.

Outre le cas de figure normal des hémodialyses réalisées en centre, il existe l'option de l'hémodialyse à domicile, moyennant la mise en place d'une infrastructure adaptée. Selon le registre suisse de dialyse (information datant du 31 décembre 2019), seul 1,3 % des patients devant être régulièrement dialysés suivent un traitement à domicile. L'hémodialyse à domicile offre plus de liberté aux patients autonomes, qui peuvent ainsi mieux intégrer le traitement à leur quotidien et, le cas échéant, à leur activité professionnelle. Par ailleurs, le traitement étant moins coûteux et la part des patients suivant une hémodialyse à domicile plutôt modeste en Suisse par rapport à d'autres pays, des efforts sont déployés pour promouvoir cette méthode et, plus largement, les différentes formes de dialyse pouvant être réalisées à domicile⁸.

L'hémodialyse consiste à ponctionner le sang pour le mettre en contact avec un dialysat, dont il est séparé par une membrane semi-perméable (dialyseur). Le sang est ensuite purifié des toxines urémiques par diffusion sélective⁹ (la membrane laisse passer l'eau et les molécules de petite et moyenne tailles, tout en retenant les cellules sanguines et les plus grandes molécules). En parallèle, un processus d'ultrafiltration prend place, qui permet d'extraire l'eau excédentaire du corps du patient¹⁰. L'hémodialyse nécessite un accès au système vasculaire permettant de prélever un large volume de sang. À cette fin, on intervient chirurgicalement pour créer une fistule artério-veineuse native ou prothétique, ou pour installer un cathéter veineux central.

À ce jour, la dialyse telle qu'on la pratique en Suisse se fait exclusivement avec une solution de bicarbonate. Le dialysat utilisé pour l'hémodialyse intermittente ou l'hémodiafiltration en cas d'insuffisance rénale chronique est préparé directement par la machine de dialyse, à partir de concentré acide, de bicarbonate et d'eau osmosée.

4.2 Concentré acide pour l'hémodialyse

Le concentré acide est généralement composé de sodium, de magnésium, de chlorure, de potassium et de calcium (afin de corriger l'équilibre électrolytique), de glucose ainsi que d'une faible concentration

⁷ Registre de dialyse suisse, prévalence au 31 décembre 2019.

⁸ Cf. indications fournies par la Fédération suisse pour tâches communes des assureurs-maladie (SVK/FSA) sur son site web (<https://svk.org/fr/prestations/dialysen>).

⁹ La diffusion repose sur le gradient de concentration résultant de la différence de concentration entre le sang et le dialysat.

¹⁰ G. Breuch : Fachpflege Nephrologie und Dialyse, 6^e éd. Munich 2019, p. 353.

d'acétate ou de citrate (pour rectifier le pH). Les concentrés acides sont disponibles en préparations à diluer 35 ou 45 fois avant usage. Etant donné que différentes concentrations en électrolytes sont disponibles sur le marché, comme le potassium (concentration standard : 2 mmol/l ; teneurs possibles 1 à 4 mmol/l) et le calcium (1,25 à 1,75 mmol/l), il est ainsi possible d'adapter la composition aux besoins spécifiques du patient.

4.2.1 Situation en matière d'approvisionnement

Ci-après figure la liste des concentrés acides utilisés pour l'hémodialyse intermittente en cas d'insuffisance rénale chronique qui étaient, commercialisés en Suisse au moment de l'analyse et ont fait l'objet d'une évaluation¹¹ :

Tableau 2 : Concentrés acides pour l'hémodialyse

Produit ¹²	Fabricant
Concentré acide AC-F XXX	Fresenius Medical Care
Smartbag CA XXX	Fresenius Medical Care
Diamix AC-F XXX	Fresenius Medical Care
Concentré acide A XXX	Bichsel
Concentrés d'acide Citrasate C XXX	Bichsel
Concentré acide SW XXX A	B. Braun

4.2.2 Possibilités de substitution

En principe, il est prévu que les appareils de dialyse d'un fabricant fonctionnent avec les concentrés de ce même fabricant. Comme évoqué au chap. 1, la plupart des hôpitaux se fournissent en marchandises sur la base d'une tarification par traitement (*price per treatment*), afin de ne pas devoir déboursier en une fois un montant important. Les contrats conclus avec les fournisseurs comprennent généralement l'ensemble des consommables, si bien que dans la plupart des cas, seuls les consommables spécifiés des fabricants concernés peuvent être utilisés. Il est cependant possible à titre exceptionnel (p. ex. en cas d'intolérance du patient à un produit ou de problème de livraison) d'utiliser les produits d'un autre fabricant. S'agissant des concentrés utilisés à des fins d'hémodialyse, les experts médicaux estiment qu'il est tout à fait envisageable d'utiliser le concentré acide d'un autre fabricant, à condition de paramétrer au préalable l'appareil de dialyse en conséquence. L'analyse se fonde donc sur le postulat que les différents concentrés acides pour l'hémodialyse sont substituables.

Contrairement aux autres concentrés, les produits Smartbag et Citrasate contiennent en outre du citrate ; leur teneur en acétate est réduite, celui-ci étant remplacé en large partie par de l'acide citrique. Les concentrés pour dialyse au citrate permettent une amélioration des résultats thérapeutiques de la dialyse. Ils ne sont toutefois pas à considérer comme vitaux, étant donné que le traitement de suppléance peut également être effectué avec un concentré sans citrate.

4.2.3 Classification des produits

Les concentrés acides pour l'hémodialyse utilisés pour la suppléance intermittente de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique sont des dispositifs médicaux de classe IIb.

¹¹ Certains produits ont été exclus de l'analyse (cf. tableau 1).

¹² Chacun des concentrés énumérés existe dans de nombreuses compositions différentes. Un code chiffré individuel est attribué à chaque composition (p. ex. AC-F 419 ou SW 806 A). Les différentes variantes de compositions n'ont pas été recensées individuellement dans le tableau, raison pour laquelle le code chiffré a été remplacé par une désignation générique (XXX).

4.2.4 Couverture de stock minimale

La couverture de stock minimale¹³ s'agissant des concentrés acides pour l'hémodialyse varie de 10 à 60 jours selon les fabricants et les produits. Elle est inférieure à 1 mois pour 3 produits et se situe dans une fourchette de 1 à 2 mois pour 2 produits.

4.3 Concentré sec de bicarbonate

4.3.1 Situation en matière d'approvisionnement

Ci-après figure la liste des concentrés secs de bicarbonate utilisés pour l'hémodialyse intermittente en cas d'insuffisance rénale chronique qui étaient commercialisés en Suisse au moment de l'analyse et qui ont fait l'objet d'une évaluation¹⁴ :

Tableau 3 : Concentrés secs de bicarbonate

Produit	Fabricant
Bibag en poches	Fresenius Medical Care
Solcart en cartouches	B. Braun
DiaCart en cartouches	Theramed ¹⁵

4.3.2 Possibilités de substitution

Pour l'hémodialyse intermittente en cas d'insuffisance rénale chronique, on utilise aujourd'hui presque exclusivement des concentrés secs en poches ou en cartouches. Selon les experts médicaux, les produits ne sont que partiellement substituables ; Bibag, en particulier, est un dispositif médical propriétaire.

Tableau 4 : Forme et conditionnement du bicarbonate

Produit	Fabricant	Forme	Conditionnement
Bibag	Fresenius Medical Care	Concentré sec	Poche
Solcart	B. Braun	Concentré sec	Cartouche
DiaCart	Theramed	Concentré sec	Cartouche

4.3.3 Classification des produits

Les concentrés secs de bicarbonate en poches et en cartouches sont des dispositifs médicaux de classe IIb.

4.3.4 Couverture de stock minimale

La couverture de stock minimale¹⁶ varie de 12 à 36 jours selon les fabricants et les produits. Elle est inférieure à un mois pour un des produits et se situe entre un et deux mois pour un autre. Le troisième produit dispose d'une couverture de stock d'un mois.

4.4 Dialyses et traitements alternatifs

Le remplacement de l'hémodialyse par une dialyse péritonéale n'est pas possible ou judicieux chez tous les patients (p. ex. antécédents de chirurgies abdominales multiples, adhésions tissulaires, brèches ou manque de place dans la cavité abdominale). À ces contre-indications s'ajoute le fait qu'une telle technique d'épuration demande la mise en place d'un cathéter permanent dans la cavité péritonéale et – dans la mesure où la dialyse se fait à domicile, ce qui est usuellement le cas – la fourniture du matériel

¹³ Lorsque la couverture de stock était indiquée séparément pour chacune des compositions/tailles d'emballage d'un produit donné, c'est la valeur la plus basse (et donc représentant le plus grand risque) qui a été systématiquement prise en considération.

¹⁴ Certains produits ont été exclus de l'analyse (cf. tableau du chap. 3).

¹⁵ Le produit fabriqué par l'entreprise Serumwerk Bernburg est distribué en Suisse par la société Theramed.

¹⁶ Lorsque la couverture de stock était indiquée séparément pour chacune des compositions/tailles d'emballage d'un produit donné, c'est la valeur la plus basse (et donc représentant le plus grand risque) qui a été systématiquement prise en considération.

et des consommables requis au patient ainsi qu'une formation adéquate de celui-ci. Par conséquent, du point de vue de la pratique clinique, on ne saurait considérer la dialyse péritonéale comme une alternative thérapeutique à l'hémodialyse.

Par ailleurs, l'hémodialyse à domicile ne peut pas être considérée comme une alternative thérapeutique à l'hémodialyse en centre, étant donné que le patient doit, là aussi, recourir à un concentré acide et à du bicarbonate. Par ailleurs, cette option requiert également une formation préalable du patient et la fourniture des équipements ad hoc à domicile.

5 Solutions pour la dialyse péritonéale

5.1 Utilisation et consommateurs

Au 31 décembre 2019, 338 patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique étaient traités par dialyse péritonéale en Suisse¹⁷. Cette technique n'est utilisée que chez environ 10 % des malades qui nécessitent une épuration sanguine régulière. Ce type de dialyse requiert la pose préalable d'un cathéter permanent dans la cavité péritonéale du patient. Le dialysat est ensuite instillé dans la cavité péritonéale, où il demeure 4 à 8 h avant d'être renouvelé. Dans ce type de dialyse, c'est la membrane péritonéale qui sert de filtre naturel et joue le rôle de la membrane semi-perméable du dialyseur utilisée en hémodialyse. Le transfert des molécules et l'élimination des toxines urémiques s'opère par diffusion et convection entre le sang des capillaires péritonéales et le dialysat. L'agent osmotique (glucose) de la solution pour la dialyse péritonéale induit une ultrafiltration grâce au gradient de pression hydrostatique, ce qui permet notamment d'extraire l'eau excédentaire du sang. La dialyse péritonéale se fait généralement au domicile du patient, qui s'occupe lui-même de changer les poches. Ce dernier doit donc être formé en conséquence.

Outre du sodium, du calcium, du magnésium, du chlorure et une substance tampon (lactate, bicarbonate), la plupart des solutions utilisées pour la dialyse péritonéale contiennent des solutions hypertoniques de glucose engendrant un gradient de pression osmotique. Ces solutions glucosées sont disponibles dans trois concentrations différentes : 1,36 %, 2,27 % ou 3,86 % de glucose anhydre, soit 1,5 %, 2,3 % ou 4,25 % de glucose monohydraté. Par ailleurs, deux solutions spéciales sont commercialisées en Suisse : Extraneal et Nutrineal. L'Extraneal contient de l'icodextrine, un polymère de glucose, et vise essentiellement à prolonger la durée entre les échanges de dialysat grâce à une absorption plus faible, et au ralentissement de l'ultrafiltration qui en découle. La solution Nutrineal, qui est sans glucose et contient différents acides aminés, est indiquée pour la dialyse péritonéale de patients dénutris ou manquant de protéines, car elle permet de pallier la perte d'acides aminés, fréquente dans le cadre du traitement¹⁸.

5.2 Classification des produits

Toutes les solutions pour la dialyse péritonéale sont des médicaments autorisés (code ATC B05D).

5.3 Situation en matière d'approvisionnement

Ci-après figure la liste des solutions pour la dialyse péritonéale commercialisées en Suisse au moment de l'analyse qui ont fait l'objet d'une évaluation¹⁹ :

¹⁷ Registre de dialyse suisse, prévalence au 31 décembre 2019.

¹⁸ Contrairement à un hémofiltre, le péritoine permet le passage de molécules de plus grande taille, comme les protéines.

¹⁹ Certains produits ont été exclus de l'analyse (cf. tableau du chap. 3).

Tableau 5 : Solutions pour la dialyse péritonéale

Code ATC	Produit	Fabricant	Agent osmotique
B05DA Solutions isotoniques	Extraneal	Baxter	Icodextrine (polymère de glucose)
B05DB Solutions hypertoniques	balance	Fresenius Medical Care	Glucose
B05DB Solutions hypertoniques	bicaNova	Fresenius Medical Care	Glucose
B05DB Solutions hypertoniques	bicaVera	Fresenius Medical Care	Glucose
B05DB Solutions hypertoniques	Physioneal 40	Baxter	Glucose
B05DB Solutions hypertoniques	Nutrineal	Baxter	Protéines (solution d'acides aminés)

5.4 Substitution entre produits de différents fabricants

En principe, les connecteurs sont propriétaires, ce qui empêche la substitution par un produit similaire d'un autre fabricant. Quand bien même il serait possible d'utiliser un adaptateur pour certains produits, il faudrait fournir les adaptateurs ad hoc à tous les patients suivant une dialyse péritonéale et – lorsque la dialyse péritonéale est effectuée à domicile, comme c'est usuellement le cas – former les patients à l'utilisation des produits de l'autre fabricant avant de recommencer les séances. C'est pourquoi les produits des différents fabricants n'ont pas été considérés comme substituables dans le cadre de cette analyse.

5.5 Substitution entre produits d'un même fabricant

Les solutions glucosées sont jugées essentielles du point de vue médical. Les trois produits de Fresenius Medical Care sont substituables sous l'angle thérapeutique²⁰. Par contre, les patients sous dialyse péritonéale utilisant des produits de Baxter ne disposent que d'une solution glucosée standard (Physioneal 40), laquelle ne peut pas être remplacée à long terme par les deux autres produits de Baxter (Extraneal et Nutrineal). De même, l'Extraneal et le Nutrineal ne sont pas des solutions substituables. En effet, si l'Extraneal est un produit qui se prête à une utilisation quotidienne en remplacement d'une solution glucosée dans l'optique de prolonger la durée entre les échanges de dialysat, il n'est pas indiqué de l'utiliser de manière exclusive, car le maltose qu'il contient n'est pas physiologique et ne peut pas être métabolisé et, partant, utilisé, comme le glucose. D'autres produits sont donc nécessaires pour permettre l'élimination du maltose. Le deuxième produit sans glucose de Baxter, le Nutrineal, ne peut pas davantage être utilisé à titre exclusif, car il engendre une ultrafiltration trop faible pour le traitement de certains patients. S'agissant des solutions glucosées, il est crucial de disposer de produits dont la concentration de glucose est supérieure à 1,5 %, faute de quoi l'ultrafiltration obtenue ne sera pas suffisante pour certains patients. Aussi bien Fresenius Medical Care que Baxter proposent généralement dans leur assortiment des poches adaptées à la DPCA²¹ et des poches adaptées à la DPA²², qui ne

²⁰ Cette solution ne serait pas idéale pour l'ensemble des patients (la solution BicaVera existant p. ex. seulement avec une concentration en calcium de 1,75 mmol/l), mais ne poserait pas de problème pour une période allant de quelques semaines à 1 ou 2 mois au maximum.

²¹ Dialyse péritonéale continue ambulatoire.

²² Dialyse péritonéale automatisée.

sont pas substituables (connecteurs différents). Dans le cadre de cette analyse, les produits de Fresenius Medical Care ont été considérés comme substituables, et l'Extraneal ainsi que le Nutrineal comme pouvant être remplacés par le Physioneal 40. Le caractère non interchangeable des poches destinées à la DPCA, d'une part, et à la DPA, de l'autre, n'a en revanche pas été pris en considération.

5.6 Alternatives thérapeutiques

Du point de vue médical, la majorité des patients sous dialyse péritonéale peuvent en principe être hémodialysés à l'hôpital ou en centre de dialyse. Toutefois, le nombre de places dans les centres de dialyse est limité. En outre, les séances suivent une planification stricte et peuvent difficilement être reportées. Si de nombreux malades sous dialyse péritonéale devaient du jour au lendemain être traités par hémodialyse en centre, les capacités risqueraient de se révéler insuffisantes. Quant au passage à l'hémodialyse à domicile, il supposerait un certain nombre de préparatifs (équipement avec les appareils et consommables adaptés, formation du patient), pour lesquels le temps manquerait en cas de recherche urgente d'un traitement à même de remplacer la dialyse péritonéale. L'hémodialyse n'a donc pas été retenue comme une alternative thérapeutique envisageable pour les patients sous dialyse péritonéale.

5.7 Couverture de stock minimale

La couverture de stock minimale²³ des solutions pour la dialyse péritonéale varie de 10 à 53 jours. Elle est largement inférieure à un mois pour trois produits, d'environ un mois pour un produit, et se situe dans une fourchette de 1 à 2 mois pour deux autres produits.

Étant donné que la dialyse péritonéale est généralement effectuée au domicile des patients, ces derniers stockent eux aussi des produits. Ces réserves représentent en moyenne 4 à 6 semaines de traitement, mais peuvent se limiter à 2 semaines de traitement dans le cas de patients n'ayant pas beaucoup de place à la maison, comme l'a précisé un fabricant.

6 Solutions pour la dialyse aiguë (épuration extrarénale continue, EERC)

6.1 Utilisation et consommateurs

Contrairement aux traitements de suppléance destinés aux maladies rénales chroniques, les dialyses aiguës sont généralement réalisées en unité de soins intensifs et non dans un centre de dialyse ou à domicile, comme c'est le cas pour la dialyse péritonéale. Selon les données minimales de la SSMI, le pourcentage des malades requérant une dialyse aiguë par rapport à l'ensemble des patients admis en unité de soins intensifs est resté stable en Suisse au cours des dernières années (5%). Cela représente ainsi 4500 prises en charge par dialyse aiguë, sur les 90 310 patients qui ont séjourné en unité de soins intensifs en 2019.

Une insuffisance rénale aiguë peut être traitée selon une méthode continue, intermittente ou hybride. Parmi les EERC, on distingue notamment l'hémodialyse veino-veineuse continue (acronyme anglais CVVHD), l'hémodifiltration veino-veineuse continue (CVVH) et l'hémodiafiltration veino-veineuse continue (CVVHDF). Ce type de traitements requiert l'utilisation de solutions de dialyse et de solutions de substitution (ou solutions de réinjection) conditionnées en poches.

²³ Lorsque la couverture de stock était indiquée séparément pour chacune des compositions/tailles d'emballage d'un produit donné, c'est systématiquement le chiffre le plus bas (et donc représentant le plus grand risque) qui a été pris en considération.

6.2 Solutions pour dialyse avec anticoagulation régionale au citrate

Selon les recommandations KDIGO concernant l'insuffisance rénale aiguë, l'anticoagulation régionale au citrate (ARC) doit être intégrée au protocole standard de la dialyse aiguë, sauf contre-indications²⁴. Cette technique consiste à administrer du citrate trisodique dans la ligne artérielle du circuit extracorporel afin d'inhiber, via la chélation du calcium ionisé, la coagulation sanguine tout particulièrement en aval du dialyseur. Du chlorure de calcium est ensuite réinjecté après le filtre, et l'action anticoagulante du citrate neutralisée. L'ARC demande le recours à une solution de dialyse sans calcium. Le citrate étant métabolisé en bicarbonate dans le foie, la teneur en bicarbonate du dialysat doit par ailleurs être adaptée en conséquence (diminuée), pour écarter le risque d'une alcalose²⁵.

6.2.1 Situation en matière d'approvisionnement

Les solutions suivantes sont disponibles sur le marché suisse pour les dialyses aiguës avec anticoagulation régionale au citrate [Ca^{++} 0 mmol/l, HCO_3^- 20-22 mmol/l] :

- Ci-Ca-Dialysate (Fresenius Medical Care)
- Ci-Ca-Dialysate *Plus* (Fresenius Medical Care)
- Solution de bicarbonate sans calcium (B. Braun)
- PrismOCAL B22 (Baxter)
- Biphozyl (Baxter)

6.2.2 Classification des produits

Les solutions étudiées sont des dispositifs médicaux de classe IIb, à l'exception du Biphozyl de Baxter, qui est un médicament autorisé (code ATC B05ZB). Cette distinction tient au fait que le produit a deux indications : en plus de servir de solution de dialyse en association avec une anticoagulation régionale au citrate, il peut également être utilisé comme solution de substitution. Or les solutions de substitution utilisées pour la CVVH et la CVVHDF doivent obligatoirement être classifiées comme médicaments.

6.3 Solutions de dialyse pour l'anticoagulation par héparine et solutions de substitution

Les solutions de substitution sont notamment utilisées pour la CVVH et la CVVHDF et servent à restituer le liquide ultrafiltré (y compris les électrolytes et substances tampons) selon la dose d'ultrafiltration souhaitée. La solution de substitution doit impérativement être stérile et apyrogène, étant donné qu'elle est injectée dans le circuit extracorporel et redirigée vers le circuit sanguin du patient²⁶. Cela s'effectue par postdilution (administration après l'hémofiltre) ou prédilution (administration avant le dialyseur). En outre, les solutions de substitution peuvent également servir de solutions de dialyse en cas d'anticoagulation par héparine, et contiennent généralement du calcium [Ca^{++} 1,5-1,75 mmol/l] ainsi qu'une concentration en bicarbonate [HCO_3^- ~ 35 mmol/l] supérieure aux solutions utilisées avec une anticoagulation régionale au citrate (cf. ch. 6.2). À cet égard, le Biphozyl fait office d'exception : bien qu'il ne contienne pas de calcium et présente une faible concentration en bicarbonate (22 mmol/l), il reste indiqué comme solution de substitution (et solution pour la dialyse avec ARC).

6.3.1 Situation en matière d'approvisionnement²⁷

Les solutions suivantes sont toutes indiquées comme solutions de substitution et, s'agissant du MultiBic, du Duosol, de l'Hemosol et du Prismasol, peuvent en outre être utilisées comme solutions de dialyse en cas d'anticoagulation par héparine :

²⁴ Cf. point 5.3.2.2 des recommandations KDIGO, où il est préconisé d'utiliser l'anticoagulation régionale au citrate plutôt que l'héparine pour l'EER continue dans le cas de patients ne présentant pas de contre-indications au citrate.

²⁵ Cf. G. Breuch : *Fachpflege Nephrologie und Dialyse*, 6^e éd. Munich 2019, p. 281.

²⁶ Cf. G. Breuch : *Fachpflege Nephrologie und Dialyse*, 6^e éd. Munich 2019, p. 393 ss.

²⁷ Certains produits ont été exclus de l'analyse (cf. tableau du chap. 3).

- MultiBic (Fresenius Medical Care)
- Duosol (B. Braun)
- Hemosol B0 (Baxter)
- Priskasol (Baxter)
- Biphozyl (Baxter)

6.3.2 Classification des produits

Les produits utilisés comme solutions de substitution pour la CVVH et la CVVHDF doivent obligatoirement être classifiés comme médicaments. Les solutions sont des médicaments de code ATC B05ZB.

6.4 Possibilités de substitution

En principe, les machines de dialyse aiguë d'un fabricant sont conçues pour fonctionner avec les poches de ce même fabricant. Moyennant parfois le recours à un adaptateur, ces poches peuvent cependant être également utilisées sur des appareils provenant d'autres équipementiers. D'un point de vue médical, les solutions sans calcium avec une faible teneur en bicarbonate [Ca^{++} 0 mmol/l, HCO_3^- 20-22 mmol/l] sont substituables, tout comme les solutions standard [Ca^{++} 1.5-1.75 mmol/l, HCO_3^- ~ 35 mmol/l].

6.5 Alternatives thérapeutiques

Comme évoqué précédemment, la possibilité d'une épuration extrarénale intermittente (EERI) s'ajoute à l'EERC. Selon les recommandations KDIGO concernant l'insuffisance rénale aiguë, les deux méthodes (intermittente ou continue) peuvent être considérées comme équivalentes ; néanmoins, l'EERC est à privilégier dans certains cas (instabilité hémodynamique, lésions cérébrales aiguës ou autres étiologies induisant une hypertension intracrânienne ou un œdème cérébral généralisé, p. ex.)²⁸. De plus, les EERI ne peuvent être réalisées qu'en unité de soins intensifs, dans la mesure où elles requièrent des équipements permettant la purification de l'eau utilisée pour la dialyse (eau osmosée). Dans le cadre de cette analyse, l'EERI n'a dès lors pas été considérée comme une alternative thérapeutique à l'EERC.

6.6 Couverture de stock minimale

La couverture de stock minimale²⁹ varie de 10 à 72 jours selon les fabricants et les produits. Elle est inférieure à 1 mois pour 5 produits, est comprise entre 1 et 2 mois pour trois produits et 2 et 3 mois pour un autre produit.

7 L'anticoagulation pendant la dialyse

7.1 Héparine

La condition préalable à toute dialyse est l'anticoagulation du sang. Sans médicament anticoagulant, le contact avec une surface extracorporelle (p. ex. tubulures, dialyseur) déclenche l'agrégation plaquettaire et l'activation de facteurs de coagulation, conduisant à la formation d'un réseau de fibrine insoluble et, en fin de compte, d'un caillot qui risque de bloquer le circuit³⁰. Chez les patients dialysés souffrant d'une maladie rénale chronique, l'anticoagulation se fait en principe par héparine (héparine non fractionnée, code ATC B01AB01 ou, plus rarement, héparine de bas poids moléculaire, code ATC B01AB04-09).

²⁸ Cf. recommandations KDIGO concernant l'insuffisance rénale aiguë, points 5.6.1 à 5.6.3 (disponible en allemand sur : <https://link.springer.com/article/10.1007/s11560-013-0752-1#Sec2>).

²⁹ Lorsque la couverture de stock était indiquée individuellement pour chacune des compositions/tailles d'emballage d'un produit donné, c'est la valeur la plus basse (et donc représentant le plus grand risque) qui a été systématiquement prise en considération.

³⁰ Cf. G. Breuch : Fachpflege Nephrologie und Dialyse, 6^e éd. Munich 2019, p. 273.

Ces deux types d'héparine ont déjà été évalués par le domaine Produits thérapeutiques de l'Approvisionnement économique du pays (AEP) dans le cadre du rapport sur les risques de sous-approvisionnement en antithrombotiques 2019/2020, et il est prévu de les soumettre à l'obligation de notifier lors de la prochaine révision de l'annexe de l'ordonnance sur le bureau de notification pour les médicaments vitaux à usage humain. Ces produits ne seront donc pas analysés une nouvelle fois dans le présent rapport.

7.2 Anticoagulation régionale au citrate (ARC)

7.2.1 Utilisation et consommateurs

Outre le recours à l'héparine, la coagulation sanguine peut être inhibée pendant la dialyse au moyen de l'anticoagulation régionale au citrate (ARC). Selon les recommandations KDIGO actuelles, l'ARC fait partie du protocole standard de la dialyse aiguë, en l'absence de contre-indications à l'utilisation du citrate³¹. Les patients présentant un terrain hémorragique, en particulier, encourent des risques accrus en cas d'anticoagulation systémique par héparine, raison pour laquelle, en pareil cas, l'ARC est appelée à jouer un rôle de premier plan. Dans le cadre d'une ARC, l'anticoagulation intervient en amont du dialyseur par l'injection de citrate trisodique dans le circuit extracorporel. L'action anticoagulante du citrate, qui repose sur la chélation du calcium, permet de stopper la coagulation dans le circuit. En aval du dialyseur, on injecte du chlorure de calcium sur la ligne de retour pour stopper l'action du citrate et rétablir une activité de coagulation sanguine quasi-normale³².

7.2.2 Situation en matière d'approvisionnement

Dans le cadre de cette analyse, les solutions de citrate trisodique suivantes (indiquées pour l'ARC pendant la dialyse) ont été évaluées³³ :

Tableau 6 : Solutions de citrate trisodique pour l'anticoagulation régionale pendant la dialyse

Produit	Fabricant	Volume	Concentration en citrate
Solution de citrate trisodique 4 %	Fresenius Medical Care	1,5 L	136 mmol/l
Citrasol 4 %	B. Braun	2 L	136 mmol/l
Prismocitrate 18/0	Baxter	5 L	18 mmol/l
Regiocit	Baxter	5 L	18 mmol/l

7.2.3 Possibilités de substitution

Selon l'avis des experts médicaux, les produits des différents fabricants ne sont que partiellement substituables.

7.2.4 Classification des produits

Les solutions de citrate destinées à l'anticoagulation dans le circuit extracorporel sont pour la plupart des dispositifs médicaux de classe IIb, à l'exception de la solution Regiocit de Baxter, qui a le statut de médicament (code ATC B05ZB). Le Regiocit a une composition identique au Prismocitrate 18/0 du même fabricant, qui est également indiqué pour l'anticoagulation au citrate, mais est classé dans les dispositifs médicaux. Il est prévu que dans les années à venir, le Regiocit remplace le Prismocitrate 18/0, qui est commercialisé depuis longtemps. À ce jour, les deux produits sont toutefois disponibles sur le marché suisse.

³¹ Cf. recommandations KDIGO concernant l'insuffisance rénale aiguë, point 5.3.2.2.

³² Cf. G. Breuch : Fachpflege Nephrologie und Dialyse, 6^e éd. Munich 2019, p. 281.

³³ Certains produits ont été exclus de l'analyse (cf. tableau du chap. 3).

Tableau 7 : Classification des solutions de citrate trisodique pour l'anticoagulation régionale pendant la dialyse

Produit	Classification
Solution de citrate trisodique 4 %	Dispositif médical de classe IIb
Citrasol 4 %	Dispositif médical de classe IIb
Prismocitrate 18/0	Dispositif médical de classe IIb
Regiocit	Médicament de code ATC B05ZB

7.2.5 Alternatives thérapeutiques

Comme évoqué au début de ce chapitre, l'ARC peut en principe être remplacée par une inhibition de la coagulation sanguine par héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire). L'administration d'héparine est cependant contre-indiquée, notamment chez les patients présentant un risque hémorragique élevé et les patients souffrant d'une thrombopénie induite par l'héparine de type II ; s'il est impossible de procéder à une ARC, une autre option devra donc être privilégiée pour ces profils. On pourra notamment recourir aux inhibiteurs directs de la thrombine comme l'argatroban et aux inhibiteurs du facteur Xa tels que le danaparouïde, ou encore aux dialyses avec ou sans héparinisation régionale et à la pro-taclyline. Cette analyse considère par conséquent qu'il existe des alternatives thérapeutiques à l'ARC.

7.2.6 Couverture de stock minimale

S'agissant des solutions de citrate, la couverture de stock minimale varie de 10 à 29 jours selon les fabricants et les produits.

8 Analyse de la chaîne d'alimentation

Les concentrés et solutions de dialyse tout comme les solutions de citrate pour l'anticoagulation régionale pendant la dialyse sont produits en Europe. Sur l'ensemble des 28 produits analysés, 6 disposent d'un site de production et de conditionnement complémentaire (soit 2 sites au total) et 1 de deux sites complémentaires (soit 3 sites au total).

À quelques exceptions près, la grande majorité des composants des concentrés et solutions de dialyse sont également manufacturés en Europe. Selon les fabricants et les produits, le bicarbonate de soude et le glucose (glucose monohydraté), par exemple, peuvent provenir d'un pays situé en dehors de l'espace européen. Le nombre de sites dédiés à la production des différents composants varie selon les fabricants et les produits. Notre office dispose des données détaillées, mais celles-ci sont confidentielles.

9 Conclusions

La section Dispositifs médicaux a procédé à une évaluation structurée du risque de sous-alimentation et de la nécessité médicale des produits. Les résultats de cette évaluation sont les suivants.

9.1 Concentrés acides pour l'hémodialyse intermittente en cas d'insuffisance rénale chronique

Les concentrés acides pour l'hémodialyse présentent généralement une nécessité médicale élevée et un risque de sous-alimentation faible à moyen. Les produits des différents fabricants sont substituables, et la répartition des parts de marché s'avère très inégale. Or ce sont avant tout les produits présentant une nécessité médicale élevée et affichant une importante part de marché qui sont soumis à des risques jugés moyens en termes d'alimentation. Décision a donc été prise de recommander de soumettre ces concentrés à l'**obligation de notifier**.

9.2 Concentrés secs de bicarbonate (poches et cartouches) pour l'hémodialyse intermittente en cas d'insuffisance rénale chronique

Les concentrés secs de bicarbonate pour un traitement chronique par hémodialyse intermittente présentent généralement une nécessité médicale élevée et un risque de sous-approvisionnement faible à moyen. Les produits des différents fabricants ne sont que partiellement substituables, et la répartition des parts de marché est très inégale. Décision a donc été prise de recommander de soumettre ces concentrés à l'**obligation de notifier**.

9.3 Solutions pour la dialyse péritonéale

9.3.1 Solutions isotoniques (code ATC B05DA)

La seule solution isotonique disponible sur le marché suisse pour la dialyse péritonéale est l'Extraneal de Baxter. Du point de vue médical, le produit n'est pas considéré comme absolument essentiel ou vital pour les patients sous dialyse péritonéale. La section Dispositifs médicaux ne recommande donc **pas de mesures additionnelles** de la part de l'AEP pour ces solutions.

9.3.2 Solutions hypertoniques (code ATC B05DB)

Les solutions hypertoniques pour la dialyse péritonéale présentent généralement une nécessité médicale élevée et un risque de sous-approvisionnement faible à moyen. En raison des connecteurs propriétaires, la substitution d'un produit par un produit identique d'un autre fabricant n'est pas possible ou requiert des mesures préalables (adaptateur/formation des patients), ce qui ne la rend pas réalisable en situation d'urgence. Décision a donc été prise de recommander de soumettre ces solutions à l'**obligation de notifier**.

9.4 Solutions pour la dialyse aiguë/l'EERC

9.4.1 Solutions pour dialyse avec anticoagulation régionale au citrate

Les solutions de dialyse indiquées en cas d'anticoagulation régionale au citrate présentent une nécessité médicale élevée et un risque de sous-approvisionnement faible à moyen. Les produits des différents fabricants sont partiellement substituables (parfois avec, et parfois sans adaptateur), et la répartition des parts de marché est très inégale. Décision a été prise de recommander de soumettre ces solutions à l'**obligation de notifier**.

9.4.2 Solutions de dialyse pour l'anticoagulation par héparine ou solutions de substitution

Les solutions indiquées comme solutions de substitution ou comme solutions de dialyse en cas d'anticoagulation par héparine présentent une nécessité médicale élevée et un risque de sous-approvisionnement faible à moyen. Les produits des différents fabricants sont partiellement substituables (parfois avec et parfois sans adaptateur), et la répartition des parts de marché est très inégale. Décision a donc été prise de recommander de soumettre ces solutions à l'**obligation de notifier**.

9.5 Solutions pour l'anticoagulation régionale au citrate pendant la dialyse

Les solutions de citrate trisodique pour l'anticoagulation régionale pendant la dialyse présentent une nécessité médicale élevée et un risque de sous-approvisionnement généralement moyen. Les solutions des différents fabricants ne sont que partiellement substituables. Décision a donc été prise de recommander de soumettre ces solutions à l'**obligation de notifier**.

10 Récapitulatif des mesures

Sur la base de l'analyse du risque de sous-apvisionnement, la section Dispositifs médicaux décide des mesures ci-après en vue de sécuriser l'approvisionnement.

Les **médicaments** suivants doivent être soumis à l'**obligation de notifier** :

- Solutions hypertoniques (code ATC B05DB)
- Solutions pour l'hémofiltration (code ATC B05ZB)

Les **dispositifs médicaux** suivants doivent être soumis à l'**obligation de notifier** :

- Concentrés acides pour l'hémodialyse
- Concentrés secs de bicarbonate pour l'hémodialyse (cartouches et poches)
- Solutions pour la dialyse aiguë/l'EERC
- Solutions de citrate trisodique pour l'anticoagulation régionale pendant la dialyse