

Facteurs de coagulation sanguine

Rapport sur les risques auxquels est exposé leur approvisionnement, situation réévaluée en 2017

Sommaire

Résumé	2
1 Objectif et situation actuelle	3
2 Utilisation des produits	3
2.1 Hémophilie	3
2.2 Maladie de Willebrand	4
2.3 Autres indications	4
2.4 Troubles de la coagulation sanguine : remarques générales	4
3 Utilisateurs et groupes-cibles	5
4 Analyse	5
4.1 Contexte	5
4.2 Procédé	6
5 Nécessité médicale	6
6 Situation en matière d'approvisionnement	7
7 Génériques	7
8 Produits de substitution	8
9 Analyse de la chaîne d'approvisionnement (principe actif et médicament).....	8
10 Ampleur moyenne des stocks.....	8
11 Analyse de risques.....	8
12 Conclusions	9
Annexe 1 : définitions	11
Annexe 2 : analyse de risques	12

Résumé

Les produits de la classe ATC B02BD sont utilisés pour traiter différents troubles de la coagulation sanguine, en particulier l'hémophilie et la maladie de (von) Willebrand. On les emploie également pour des pathologies plus rares, liées à un trouble – congénital ou acquis – de certains facteurs de coagulation. Dans tous les cas, le traitement est une affaire vitale.

En 2008, suite à la recommandation du domaine produits thérapeutiques, la section réserves obligatoires a passé des conventions avec les fabricants en vue de garantir le stockage volontaire des facteurs de coagulation VIII et IX (les autres facteurs n'ayant pas encore été retenus dans l'analyse). La présente réévaluation de la situation doit permettre d'élargir l'analyse à tous les facteurs de coagulation sanguine B02BD (code ATC) et de systématiser l'analyse de risques.

Ces produits présentent une nécessité médicale élevée, le risque en matière de sécurité d'approvisionnement étant moyen à élevé. Cela dit, si l'on introduisait un stockage obligatoire, les fabricants renonceraient à leur propre stock de sécurité (soit trois mois), car il ne peut être étendu à l'envi, vu le délai de péremption de certains produits. La mesure n'aurait donc quasiment aucun impact sur la sécurité d'approvisionnement.

C'est pourquoi la section médicaments recommande de renoncer à l'actuel stockage volontaire des facteurs VIII et IX, mais de mettre une obligation de notifier (ordonnance du 12 août 2015 sur le bureau de notification pour les médicaments vitaux à usage humain ; RS 531.215.32) pour tous les facteurs de coagulation classés B02BD. L'analyse de risques fournit les mêmes résultats pour la desmopressine (H01BA02, indiquée pour la maladie de Willebrand) et l'acide tranexamique (B02AA02) : ces deux principes actifs jouant un rôle important dans le traitement des troubles de la coagulation, ils doivent aussi impliquer une obligation de notifier.

1 Objectif et situation actuelle

L'AEP (Approvisionnement économique du pays) étant mandaté pour garantir l'approvisionnement en biens et services vitaux, il s'est intéressé aux facteurs de coagulation sanguine (classe ATC B02BD). A l'heure actuelle, sur la base d'une analyse réalisée en 2008, une partie des produits visant à traiter l'hémophilie (facteurs VIII et IX) fait l'objet d'un stockage volontaire. La présente réévaluation de la situation doit permettre d'élargir l'analyse à tous les facteurs de coagulation sanguine classés B02BD et de systématiser l'analyse de risques. La section stockage recevra ensuite une recommandation sur la marche à suivre (obligation de notifier, stockage obligatoire).

2 Utilisation des produits

Les produits classés B02BD sont utilisés pour traiter différents troubles de la coagulation sanguine, en particulier l'hémophilie et la maladie de (von) Willebrand. On les emploie aussi pour des pathologies plus rares, liées à un trouble – congénital ou acquis – de certains facteurs de coagulation. Dans tous les cas, le traitement est un impératif vital, vu que le corps retrouve sa faculté de réparer les vaisseaux endommagés et que la thérapie réduit voire empêche les pertes de sang. Le traitement peut être prophylactique ou thérapeutique (urgence), en cas de saignements graves.

Classification ATC	Indication	Composition / principe actif
B02BD01 combinaisons	troubles de la coagulation acquis, saignements et prophylaxie peropératoire	<i>facteurs II, VII, IX, X en association</i> protéines plasmatiques humaines
B02BD02 facteur VIII	hémophilie A	<i>facteur VIII</i> protéines plasmatiques humaines ou principes actifs recombinants
B02BD03 FEIBA	hémophilie A+B avec développement d'inhibiteurs	<i>activité de contournement de l'inhibiteur du facteur VIII</i> (unités FEIBA) protéines plasmatiques humaines avec facteur VIII
B02BD04 facteur IX	hémophilie B	<i>facteur IX</i> protéines plasmatiques humaines ou principes actifs recombinants
B02BD05 facteur VII	déficit en facteur VII	<i>facteur VII</i> protéines plasmatiques humaines
B02BD06 facteurs VIII + VW	maladie de Willebrand	<i>facteur VIII, facteur Willebrand</i> protéines plasmatiques humaines
B02BD07 facteur XIII	déficit en facteur XIII	<i>facteur XIII</i> protéines plasmatiques humaines
B02BD08 facteur VII activé	déficit en facteur VII, hémophilie A+B avec développement d'inhibiteurs –	<i>Eptacogum alfa (active)</i> principes actifs recombinants
B02BD10 facteur VW	maladie de Willebrand	<i>facteur Willebrand</i> protéines plasmatiques humaines
B02AA02 antifibrinolytique acide tranexamique	prévention et traitement des saignements en cas de fibrinolyse locale accrue	<i>acide tranexamique</i>
H01BA02 casopressine et équivalents desmopressine	augmentation du facteur VIII et du facteur VW en cas d'hémophilie A – légère à moyenne – et de maladie de Willebrand (type I)	<i>desmopressine</i>

Tableau 1 : aperçu des médicaments analysés, listés selon leur code ATC

2.1 Hémophilie

Le traitement de base de l'hémophilie consiste à injecter en intraveineuse le facteur de coagulation sanguine manquant (traitement de substitution). L'objectif est donc de stopper les saignements, d'éviter les effets secondaires liés aux saignements (lésions des articulations, arthrose) et de les prévenir avant une opération. Le traitement prophylactique consiste à administrer régulièrement les facteurs de coagulation manquants pour atteindre un taux de 60 % environ. Sinon, en cas de saignement, il faut, administrer au patient des doses beaucoup plus élevées pour atteindre un taux de 100 %.

Les déficits typiques de l'hémophilie sont les déficits en facteur VIII et en facteur IX.

- **hémophilie A** : déficit en facteur VIII (80 à 85 % des patients)
- **hémophilie B** : déficit en facteur IX

2.2 Maladie de Willebrand

La maladie de (von) Willebrand est le trouble hémorragique congénital le plus fréquent. Le facteur (von) Willebrand joue un rôle dans l'adhérence des plaquettes (thrombocytes) à la paroi endommagée des vaisseaux, mais aussi dans l'agrégation des plaquettes elles-mêmes. Il stabilise par ailleurs le facteur VIII qui, dans le plasma, se dégrade très rapidement sans l'adhérence au facteur Willebrand.

Il existe trois types de maladie de Willebrand, selon sa gravité. Les patients atteints du **type I ou II** ne présentent pas de symptômes au quotidien. Mais une opération, par exemple, peut engager leur pronostic vital, si l'on n'arrive pas à stopper leurs saignements. Le traitement prophylactique de la maladie consiste le plus souvent à administrer de l'**acide tranexamique** (ATC B02AA02) ou de la **desmopressine** (ATC H01BA02), raison pour laquelle ces produits sont retenus dans la présente analyse. Le traitement thérapeutique recourt, lui, au **facteur VIII et au facteur Willebrand** combinés (ATC B02BD06). Le **type III** de la maladie est très rare ; il est traité (à titre prophylactique et thérapeutique) en administrant le **facteur VIII et le facteur Willebrand** combinés (ATC B02BD06) ou seulement le **facteur Willebrand** (ATC B02BD10).

2.3 Autres indications

Les facteurs de coagulation sanguine permettent de traiter d'autres pathologies plus rares, congénitales ou acquises :

- déficit en **facteur VII** (ATC B02BD05 et B02BD08)
- déficit en **facteur XIII** (ATC B02BD07)
- **traitement des saignements lors du traitement avec anticoagulants** (inhibiteurs de la coagulation, fluidifiants). Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont considérés comme critiques, car il n'existe pas (encore) d'antidote spécifique pour ces médicaments. Lorsque les saignements ne peuvent être maîtrisés, il faut administrer au patient un **concentré (activé) de complexe prothrombique / des produits combinés** (ATC B02BD01)¹.
- troubles de la **cicatrisation** (ATC B02BD01)
- **pathologies graves du foie** (trouble de la synthèse des facteurs de coagulation)

Dans certains cas, les patients traités avec un facteur de la coagulation développent, comme effet secondaire, des **inhibiteurs** dirigés contre le facteur en question. Ces inhibiteurs neutralisent le traitement et il faut alors administrer aux patients un facteur spécifique appelé **FEIBA** (pour Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity ; ATC B02BD03) ou le **facteur VII activé** (ATC B02BD08).

2.4 Troubles de la coagulation sanguine : remarques générales

Selon leur méthode de fabrication, les facteurs de coagulation sanguine se répartissent en facteurs *plasmatiques* et en facteurs *recombinants*. Les **facteurs plasmatiques** sont produits à partir d'un pool de plasma sanguin (à partir du sang de plusieurs donneurs) et présentent donc un risque d'infections. Les **facteurs recombinants** sont, eux, issus du génie génétique : ils sont donc considérés comme sûrs, rapport aux infections, mais les patients concernés – notamment ceux qui n'avaient pas encore été traités (PUP en anglais) – présentent un risque plus élevé (de 87 %) de développer des inhibiteurs (étude SIPPET²). De ce fait, les facteurs recombinants ne devraient pas être prescrits aux hémophiles (souvent des enfants) dont le traitement avec un facteur de coagulation a duré moins de 50 jours. Le risque de développer des inhibiteurs augmente aussi lors de traitements thérapeutiques (saignements, chirurgie), les doses étant bien plus élevées que pour les traitements prophylactiques.

En cas d'urgence, les alternatives thérapeutiques sont les suivantes. Nous précisons que ces traitements sont nettement moins efficaces et moins sûrs (risque d'infection) :

- **plasma frais congelé (PFC)** : produit fabriqué à partir du sang de donneurs qui contient les composants sanguins liquides et dissous, mais sans les cellules sanguines (érythrocytes, leucocytes, thrombocytes), éliminées par centrifugation. Il faut de très grandes quantités de PFC

¹ <http://www.hausarztmedizin.uzh.ch/team1/team/RosemannAndrea/Guideline-Blutkrankheit-Neue-orale-Antikoagulantien.pdf>

² *A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A*, F. Peyvandí et al., Engl J Med 2016;374:2054-64

pour obtenir une concentration appropriée de facteurs de coagulation. Le PFC n'est quasiment plus utilisé à cet effet aujourd'hui.

- **concentrés de thrombocytes** : produit fabriqué à partir du sang de donneurs et contenant les plaquettes (thrombocytes). En cas d'urgence, ces concentrés constituent une alternative thérapeutique au traitement (en urgence) de la maladie de Willebrand.
- **desmopressine IV (Octostim®)** : la substance permet d'augmenter le facteur VIII et le facteur Willebrand avant une opération ou en phase posttraumatique face à une hémophilie A (moyenne à légère) ou une maladie de Willebrand (type I et II). Les autres produits contenant de la desmopressine (par ex. Minirin®) que l'on trouve sur le marché sont nettement moins concentrés et seulement utilisés pour d'autres indications.
- **acide tranexamique IV/per os (Tranexam®, Orpha/Cyklokapron®)** : l'acide tranexamique inhibe l'activation du plasminogène, c'est-à-dire la transformation du plasminogène en plasmine, ce qui empêche la fibrinolyse (dissolution de la fibrine) et limite les pertes de sang liées à une activité fibrinolytique généralisée ou localement plus élevée. L'acide tranexamique est utilisé pour le traitement prophylactique et thérapeutique des saignements chez les patients atteints de la maladie de Willebrand, principalement de type I et II, en cas de fortes règles, avant une extraction dentaire ou encore pour prévenir les saignements des muqueuses (dans ce cas par voie orale). L'acide tranexamique peut également être utilisé en intraveineuse pour stopper les saignements en cas d'urgence.

3 Utilisateurs et groupes-cibles

Ce sont des patients présentant des troubles, congénitaux ou acquis, de la coagulation sanguine et requérant un traitement de substitution vital. Chaque facteur de coagulation est là pour combler un déficit précis.

Les hémophiles constituent le groupe-cible le plus important, bien que les patients atteints de la maladie de Willebrand soient plus nombreux, sur le plan épidémiologique. Toutefois, ces derniers n'ont généralement pas besoin d'un traitement prophylactique.

Maladie congénitale, l'hémophilie présente une fréquence de 0,1 ‰, c'est-à-dire qu'un nouveau-né (garçon) sur 10 000 est touché. Les femmes ne sont souvent que porteuses du gène, mais développent rarement la maladie. Selon les indications de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 400 000 personnes dans le monde souffrent d'une hémophilie A. En Suisse, plus de 750 patients sont inscrits au registre national de l'hémophilie³. L'hémophilie A (déficit en facteur VIII) est beaucoup plus fréquente (80 à 85 % des hémophiles) que l'hémophilie B (déficit en facteur IX).

La maladie de Willebrand concerne 1 % env. de la population (quelque 83 000 patients), dans des formes plus ou moins sévères (type I à III). La forme grave de la maladie est très rare et ne touche qu'entre 0,5 et 3 patients sur un million (soit 4 à 25 patients en Suisse). La majorité des patients de type I et II n'a pas besoin de traitement prophylactique.

Il n'existe pas de chiffres précis concernant les autres indications des facteurs de coagulation, soit le traitement urgent de saignements chez des patients ayant un trouble acquis de la coagulation sanguine. Dans ce cas, les patients reçoivent des préparations combinées – contenant plusieurs facteurs de coagulation – qui ne sont presque jamais utilisées pour les patients hémophiles. On recourt le plus souvent à ces préparations aux urgences, pour stopper les saignements de patients traités aux anticoagulants ou présentant un trouble acquis de la coagulation dû à une lésion hépatique ou à une tumeur.

4 Analyse

4.1 Contexte

La dernière analyse relative aux facteurs de coagulation a été réalisée en 2008 et ne portait que sur les facteurs VIII et IX. Les cinq fabricants concernés effectuent, depuis 2008, un stockage à titre volontaire. La section stockage a été récemment interpellée sur le bien-fondé de ces réserves et sur l'adéquation des produits stockés.

³ https://www.shg.ch/content_fr.php?MAIN_RUB_ID=43 (consulté le 2 janvier 2017)

En effet, le marché a connu des mutations importantes ces dernières années. Le génie génétique offre notamment de nouvelles possibilités pour mettre au point, à terme, des traitements thérapeutiques innovants, plus efficaces et mieux tolérés. La section médicaments a donc procédé à une nouvelle évaluation des facteurs de coagulation sanguine (classés B02BD).

4.2 Procédé

La section a étudié les produits classés B02BD selon les critères ci-dessous, et analysé systématiquement les risques auxquels est exposée la chaîne d'approvisionnement et la nécessité médicale :

- analyse du marché (sur la base des chiffres d'affaires déclarés par les entreprises, les chiffres de l'IMS n'étant pas représentatifs pour ce marché.)
- nécessité médicale (avis des experts)
- produits de substitution (avis des experts)
- chaîne d'approvisionnement (informations obtenues des entreprises)

L'évaluation des risques a été discutée au sein du groupe de travail, à partir de l'analyse. Pour les questions médicales, nous avons reçu le soutien du Dr Manuela Albisetti Pedroni, de l'Hôpital pédiatrique universitaire de Zurich, et du Dr Andreas Huber, de l'Institut pour la médecine de laboratoire à l'Hôpital cantonal d'Aarau.

5 Nécessité médicale

L'hémophilie et les autres troubles congénitaux ou acquis de la coagulation sanguine font partie des maladies dites orphelines. Les hémophiles peuvent s'appuyer sur un vaste réseau et sont inscrites au registre suisse correspondant.

D'une manière générale, les patients ayant besoin de facteurs de coagulation sont relativement peu nombreux. Mais ces médicaments sont essentiels pour eux. Non traités, les saignements fréquents dans les articulations peuvent causer arthrite et dégénérescences articulaires. Les formes cliniques graves peuvent être invalidantes, voire mortelles.

Les facteurs de coagulation recombinants appartiennent aussi aux produits biopharmaceutiques (préparations issues de la biotechnologie / du génie génétique). Selon les estimations d'Interpharma, la valeur commerciale des facteurs de coagulation est d'environ 40 millions de francs⁴.

Le tableau 2 (ci-dessous) liste tous les produits enregistrés (juillet 2017) et leur indication sur le marché suisse.

	Fabricant	Indication
Préparations combinées (B02BD01)		
Beriplex P/N 500/1000	CSL Behring	saignements et traitement prophylactique peropératoire
Octaplex 500/1000	Octapharm	
Prothromplex NF	Shire	
Facteur VIII (B02BD02)		
Beriate	CSL Behring	hémophilie A
Haemoctin	Biotest	
Octanate	Octapharma	
Afstyla	CSL Behring	
Advate / Adynovi	Shire	
Elocta	SOBI	
Helixate M2V	CSL Behring	
Kogenate ou Kovaltry*	Bayer	
NovoEight	NovoNordisk	
Nuwiq	Octapharma	
ReFacto AF FuseNGo	Pfizer	

⁴http://www.interpharma.ch/sites/default/files/pharmamarkt_schweiz_2017_f_final_0.pdf (consulté le 20 septembre 2017)

	Fabricant	Indication
Traitement des inhibiteurs (B02BD03)		
Feiba NF	Shire	hémophilie A+B avec inhibiteur
Facteur IX (B02BD04)		
Berinin P	CSL Behring	hémophilie B
Immunine STIM plus	Shire	
Alprolix	SOBI	
BeneFix	Pfizer	
Idelvion	CSL Behring	
Rixubis	Shire	
Facteur VII NF (B02BD05)		
Facteur VII NF Baxalta	Shire	déficit en facteur VII
Facteur VIII + VW (B02BD06)		
Haemate P	CSL Behring	maladie de Willebrand
Immunate S/D	Shire	
Voncento	CSL Behring	
Wilate	Octapharm	
Facteur XIII (B02BD07)		
Fibrogammin	CSL Behring	déficit en facteur XIII
Facteur VIIa (B02BD08)		
NovoSeven	NovoNordisk	déficit en facteur VII, patients ayant développé des inhibiteurs
Facteur Willebrand (B02BD10)		
Willfact	Opopharma	maladie de Willebrand
marché des B02BD, au total		

Tableau 2 : aperçu des produits contenant des facteurs de coagulation : les produits sur fond bleu sont des produits plasmatiques, *Kovaltry remplace Kogenate

6 Situation en matière d'approvisionnement

Le risque principal est celui d'un sous-approvisionnement en médicaments si leurs principaux fabricants arrêtent leur production, pour diverses raisons.

L'évaluation de ce risque implique les paramètres suivants :

- parts de marché,
- nombre de fabricants du principe actif,
- alternatives sur la base des données enregistrées (fabrication du principe actif, forme galénique, emballage),
- ampleur des stocks,
- problèmes d'approvisionnement rencontrés auparavant.

Cette évaluation repose sur des données confidentielles des fabricants qui sont soumises au secret professionnel. Le nombre et le type de produits disponibles sur le marché figurent au tableau 2. Les éventuels produits de substitution sont indiqués aux chapitres 7 et 8. Si, pour un facteur, il y a des produits plasmatiques et des produits recombinants, ils sont analysés isolément, car ils ne sont pas interchangeables.

7 Génériques

Il n'existe aucun générique (principe actif identique, autre titulaire d'autorisation) dans ce secteur.

8 Produits de substitution

On peut a priori changer le traitement d'un patient en recourant à un produit ayant le même facteur de coagulation. Les patients étant habitués à leur traitement, tout changement nécessite toutefois une formation appropriée et un suivi étroit des patients. Il faut en outre tenir compte des éléments suivants :

- On peut remplacer un produit plasmatique par un autre contenant le même facteur.
- On doit utiliser un facteur plasmatique chez les patients non encore traités, vu le risque de développer des inhibiteurs.
- On ne peut remplacer un facteur plasmatique par un facteur recombinant que si le premier a duré au moins 50 jours, vu le risque de développer des inhibiteurs.
- La demi-vie des facteurs recombinants peut varier fortement, ce qui signifie pour le patient qu'il faudra adapter l'administration des perfusions (durée et fréquence).
- Conclusion : si l'on peut théoriquement, dans certaines conditions, remplacer un produit par un autre (contenant le même facteur), cette substitution est très difficile à effectuer en temps utile.

9 Analyse de la chaîne d'approvisionnement (principe actif et médicament)

La section médicaments a analysé dans les détails la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants. Elle a ainsi identifié les éléments suivants :

- Les fabricants de facteurs de coagulation plasmatiques s'approvisionnent en pool de plasma sur le marché mondial.
- Tous les fabricants produisent eux-mêmes les principes actifs et les médicaments prêts à l'emploi, dans leurs propres installations (dans certains cas, ils ont des sites de secours) et ne sont donc pas tributaires de tiers. Contrairement à d'autres secteurs thérapeutiques (antibiotiques par ex.), les principes actifs ne sont pas produits par un seul fabricant au niveau mondial.
- Les principes actifs sont principalement fabriqués en Europe. Ils sont exclusivement commandés outre-Atlantique (États-Unis) pour quatre produits seulement ; un principe actif est fabriqué en Chine et au Japon.
- La forme galénique et l'emballage se font en Europe, pour tous les produits.

10 Ampleur moyenne des stocks

La logistique est complexe pour les facteurs de coagulation : les lots de produits sont relativement petits, vu le petit nombre de patients, et les titulaires d'autorisation ne sont souvent approvisionnés qu'une fois par an. Leurs stocks connaissent donc de grandes variations.

Au moment de notre enquête, les stocks des fournisseurs étaient plutôt garnis. Les stocks des entreprises sont très variables : pour certains produits, ils couvraient les besoins jusqu'à 20 mois. Ces médicaments étant cruciaux, les fabricants ont en général un stock de sécurité couvrant trois mois. Mais il peut se réduire sporadiquement, vu que les livraisons sont annuelles.

Lors de l'enquête, tous les fabricants ont précisé que, plusieurs produits ayant de courts délais de péremption, il était impossible de garantir systématiquement, pour chacun des produits, un stock de sécurité dépassant les trois mois. Vu les faibles quantités écoulées et les problèmes de péremption, il serait difficile de garantir un stock de sécurité de six mois (réserves obligatoires pour trois mois et stock de sécurité du fabricant pour 3 mois). De ce fait, si l'on instaurait un stockage obligatoire, les réserves ne viendraient pas s'ajouter au stock de sécurité, mais le remplaceraient. Le stockage obligatoire n'améliorerait donc pas la sécurité d'approvisionnement.

11 Analyse de risques

La section médicaments a analysé de façon structurée les risques auxquels est exposée la chaîne d'approvisionnement : Elle a ensuite évalué la nécessité médicale à partir d'un exposé du Dr Huber sur les facteurs de coagulation sanguine⁵. Les risques pour l'approvisionnement sont taxés de bas à moyens, alors que l'impératif médical est jugé élevé.

⁵ 333_C; Vortrag Blutgerinnungsfaktoren_Prof.Huber_170907

12 Conclusions

Les facteurs de coagulation sanguine constituent une catégorie spécifique de médicaments, et ce, à plusieurs égards :

- Les patients hémophiles sont inscrits au registre national central.
- Les patients sont très bien informés et formés sur leur maladie et se traitent eux-mêmes (perfusion).
- Les facteurs de coagulation sanguine n'ont qu'une part infime sur le marché pharmaceutique ; les patients présentant des troubles de la coagulation sanguine et requérant un traitement sont fort peu nombreux.

L'analyse de la nécessité médicale et des risques pour l'approvisionnement a débouché sur les constats suivants :

- Pour les patients atteints d'un trouble de la coagulation sanguine, l'approvisionnement en facteurs de coagulation a bien fonctionné jusqu'à présent et aucun problème n'a été identifié.
- Tous les produits comprenant des facteurs de coagulation ont une nécessité médicale avérée.
- En principe, on peut modifier le traitement d'un patient en utilisant un autre produit ayant le même facteur de coagulation, pour autant que certains aspects soient pris en compte (facteurs plasmatiques vs produits recombinants). Ce changement de traitement nécessite en outre une information adaptée et un suivi étroit du patient.
- De nombreux fabricants possèdent leur propre stock de sécurité pour trois mois.
- La logistique est complexe pour les facteurs de coagulation : les quantités fournies sont relativement faibles, vu le petit nombre de patients, et les titulaires d'autorisation ne sont souvent approvisionnés qu'une fois par an. Leurs stocks fluctuent fortement.
- L'introduction du stockage obligatoire conduirait les fabricants à renoncer à leur stock de sécurité (trois mois), car les délais de péremption de certains produits (qui se dégradent) rendent impossible une augmentation des stocks. Les produits peu demandés (et donc avec des livraisons très espacées) impliquent une forte fluctuation des stocks, obligeant parfois les fabricants à puiser dans les réserves obligatoires pour alimenter le marché. Introduire un stockage obligatoire ne renforcerait donc pas la sécurité d'approvisionnement, mais augmenterait la charge administrative de tous les acteurs. La section médicaments déconseille le stockage obligatoire.
- Le risque d'approvisionnement augmente de manière disproportionnée pour les facteurs de coagulation lorsqu'il n'existe qu'un produit sur le marché (par ex. facteur VII NF, facteur XIII). Seuls de rares patients ont toutefois besoin de ces médicaments ; le stockage obligatoire ne renforcerait donc guère la sécurité d'approvisionnement, vu les faibles quantités concernées.
- L'analyse a caractérisé ce risque de moyen pour la plupart des produits comprenant des facteurs VIII et IX. Ce résultat ne justifie donc plus leur stockage. La section médicaments recommande donc de supprimer le stockage volontaire des facteurs de coagulation sanguine.
- L'analyse de la situation concernant les facteurs de coagulation avec des parts de marché importantes (VIII, IX et VIII avec VW) juge moyen le risque pour l'approvisionnement et forte la nécessité médicale. La section médicaments estime donc pertinent de recommander une obligation de notifier.

Suite à l'analyse de risques, la section médicaments arrive donc à la conclusion :

- que l'on peut renoncer au stockage volontaire des facteurs VIII (B02BD02) et IX (B02BD04) ;
- que, pour garantir l'approvisionnement des patients, il faut instaurer une obligation de notifier⁶ pour les médicaments suivants :
 - B02BD facteurs de coagulation sanguine
 - B02AA02 acide tranexamique
 - H01BA02 desmopressine (indiquée pour hémophilie et maladie de Willebrand).

⁶ Conformément à l'ordonnance sur le bureau de notification pour les médicaments vitaux à usage humain (RS 531.215.31) <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20141823/index.html>

ANNEXES

Annexe 1 : définitions

Facteurs de coagulation

Les facteurs de coagulation sont des protéines qui, dans certaines conditions, peuvent être dissociées et activées, entraînant la formation de fibrine et de caillots par la cascade de coagulation. Les facteurs de coagulation sont à la base de la coagulation plasmatique (hémostase secondaire). Pour les différencier, on a attribué des chiffres romains à la majeure partie des différents facteurs présents dans le sang.

AOD

Les anticoagulants oraux directs (anciennement nouveaux anticoagulants oraux ou NACO) sont des inhibiteurs de la coagulation. Ces médicaments agissent directement au niveau de la cascade de coagulation et bloquent directement certains facteurs de coagulation. À l'heure actuelle, on trouve sur le marché des inhibiteurs directs du facteur Stuart-Prower (facteur de coagulation Xa) et de la thrombine (facteur de coagulation IIa).

Pool de plasma

Le plasma sanguin correspond à la partie liquide du sang, obtenue en centrifugeant du sang dont on a bloqué la coagulation. Après centrifugation, ce liquide ne contient plus de cellules sanguines (érythrocytes, thrombocytes et leucocytes), mais toutes les protéines, comme les facteurs de coagulation, sont encore présentes. Le plasma est le matériel de base pour fabriquer des produits sanguins conservables comme les facteurs de coagulation plasmatiques. Le pool de plasma est obtenu avec le sang de plusieurs donneurs.

Hémophilie

L'hémophilie est un trouble congénital incurable de la coagulation, causé par l'activité réduite des facteurs de coagulation VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B). L'hémophilie A est, de loin, la plus répandue (env. 85 % des hémophiles présentent un déficit en facteur VIII) et touche quasi exclusivement les hommes. Selon l'OMS, plus de 400 000 personnes dans le monde sont atteintes d'hémophilie A.

Maladie orpheline

Pathologie touchant chaque année moins d'une personne sur 2000.

Patient non encore traité

Patient dont le traitement avec un facteur de coagulation a duré moins de 50 jours.

Maladie de Willebrand, facteur de Willebrand

Le facteur de Willebrand (VW) est une glycoprotéine qui remplit deux fonctions majeures de l'hémostase. D'une part, il permet aux thrombocytes d'adhérer au vaisseau lésé, de l'autre, il protège le facteur VIII contre la protéolyse (dégradation). Ce n'est pas un facteur de coagulation au sens strict, car il ne participe pas à la cascade de coagulation. L'absence de ce facteur, appelée maladie de Willebrand, entraîne une décomposition accrue du facteur VIII, ce qui rend les saignements difficiles à stopper.

Annexe 2 : analyse de risques

L'analyse de risques repose sur une logique d'évaluation bien définie qui permet de quantifier les risques en leur attribuant des points. Ces points sont reportés sur un graphique, avec la sécurité d'approvisionnement en abscisses (axe x) et la nécessité médicale en ordonnées (axe y). La matrice ainsi obtenue permet de faire des recommandations quant aux mesures à prendre ou non par l'AEP (pas de mesures à prendre / obligation de notifier / obligation de stocker).

L'évaluation porte sur divers critères.

Risques pour l'approvisionnement :

- situation sur le marché :
 - part de marché du principe actif rapportée au diagnostic
 - part de marché du médicament rapportée au principe actif (ATC5)
- chaîne d'approvisionnement :
 - nombre de producteurs (= fabricants principaux) du principe actif (originaux et génériques)
 - nombre de producteurs (= fabricants supplétifs) du principe actif (pour chaque produit)
 - nombre de fabricants de la forme galénique (pour chaque produit)
 - nombre de fabricants de l'emballage (pour chaque produit)
- fréquence des ruptures de stock durant les trois dernières années (si nombre est connu)
- ampleur des stocks (quantités stockées) chez les fabricants

Nécessité médicale :

- gravité de la pathologie
- urgence du traitement
- fréquence du diagnostic (combien de patients concernés en Suisse chaque année)
- impératif médical (avis des experts)
- alternatives thérapeutiques (autre principe actif, avis des experts)
- chemin clinique (nécessité du traitement, avis des experts)

Les données précises sur l'évaluation des risques pour l'approvisionnement sont confidentielles et ne peuvent être publiées.