

## Circulaire DGS/DHOS/AFSSaPS n° 258-03 du 28 mai 2003 relative aux prescriptions de facteurs de la coagulation en situation de tension sur les approvisionnements

28/05/2003

Date d'application : immédiate.

Circulaire abrogée : circulaire DGS/DHOS/AFSSaPS n° 300 du 28 juin 2001 relative aux facteurs anti-hémophiliques en situation de tension sur les approvisionnements.

Le directeur général de la santé, le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé à Mesdames et Messieurs les préfets de région (direction régionale des affaires sanitaires et sociales [pour information et diffusion de l'information]) ; Mesdames et Messieurs les préfets de département (direction départementale des affaires sanitaires et sociales [pour information et diffusion de l'information]) ; Mesdames et Messieurs les directeurs des agences régionales de l'hospitalisation (pour information et diffusion de l'information)

Suite aux difficultés d'approvisionnement des spécialités Kogenate et KogenateBayer (facteur VIII recombinant, octocog alpha, laboratoire Bayer), qui n'avaient pu être compensées par une augmentation de la production des autres spécialités de facteur VIII et qui avaient entraîné une situation nationale de pénurie, un système national de régulation avait été mis en place par le biais de la circulaire DGS/DHOS/AFSSaPS n° 300 du 28 juin 2001. Cette circulaire a mis en place un comité national de pilotage des situations de tension sur les approvisionnements.

Ce comité national de pilotage est composé de représentants de la DGS, de la DHOS, de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS), de l'Association française des hémophiles (AFH), de la Coordination médicale pour l'étude et le traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles (COMETH), d'un représentant des Centres régionaux de traitement des hémophiles (CRTH), d'un représentant de la « pharmacie centralisatrice », d'un représentant de l'ordre des pharmaciens et d'un représentant des syndicats de pharmaciens hospitaliers. L'AFSSaPS assure le secrétariat de ce comité national de pilotage.

Ce comité de pilotage a eu pour mission :

- la définition d'un seuil d'alerte de pénurie, afin, lorsqu'il est atteint, de mettre en place immédiatement les modifications relatives aux modes de prescription, aux conditions de prescription et de délivrance, au recueil accéléré des états des stocks dans les pharmacies à usage intérieur et voire, au nombre de pharmacies autorisées à dispenser ces produits ; puis de décider le retour aux conditions normales ;
- la mise à jour d'une liste de points de contact (un médecin et un pharmacien de chaque CRTH) ;
- l'évaluation du seuil minimum de stock d'urgence (1) dans chaque pharmacie à usage intérieur ;
- la définition des règles permettant une meilleure répartition des produits ;
- la mise en place d'une structure pérenne capable d'assurer la veille et la mise en oeuvre des actions nécessaires, en cas de pénurie annoncée ou fortuite.

Il a accompli ces missions. Au vu des données recueillies de quantités de F VIII mises à disposition par les firmes et des quantités de consommation et de stock dans les pharmacies des établissements de santé, il a déclaré la fin de la situation de la pénurie en facteurs VIII et a proposé de se constituer en structure pérenne de veille concernant l'approvisionnement des autres facteurs de la coagulation.

### **1. Elargissement du champ de la mission du comité national de pilotage**

La mission du comité national de pilotage en situation de tension sur les approvisionnements est élargie à l'ensemble des fractions coagulantes.

La nécessité de maintenir l'existence du comité sera périodiquement réévaluée compte tenu des informations dont dispose l'AFSSaPS et qu'elle communique à la DGS et à la DHOS.

Pour toute difficulté relative à l'accès aux produits par un patient, ou de litige sur la répartition locale ou régionale des quantités de produits par les firmes, l'AFSSaPS (Dr Françoise Rossi, au 01-55-87-35-70) peut être sollicitée par la(les) pharmacie(s) concernée(s) ou par le(s) médecin(s) en charge du traitement des patients. L'AFSSaPS décidera de la conduite à tenir, au cas par cas, selon les règles fixées par le comité de pilotage et avec l'aide d'un ou de plusieurs de ses

membres.

## **2. Modification des conditions de prescription et de délivrance des facteurs VIII et de facteurs IX**

Afin de permettre une meilleure régulation des prescriptions des facteurs VIII par les médecins des CRTH, l'AFSSaPS avait modifié, le 27 juillet 2001, leurs conditions de prescription et de délivrance pour la période de pénurie, en réduisant notamment la durée de la validité de la prescription initiale hospitalière de 1 an à un mois.

La période de pénurie étant passée, l'AFSSaPS a modifié à nouveau la durée de validité de la prescription initiale hospitalière. Le bénéfice d'un suivi des patients de façon plus rapprochée ayant été apprécié pendant cette période de pénurie, les conditions de prescription et de délivrance des FVIII et de FIX plasmatiques deviennent donc :

« Liste I. - Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de 6 mois (les établissements de transfusion sanguine autorisés à dispenser des médicaments dérivés du sang aux malades qui y sont traités, inclus). La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé ou aux établissements de transfusion sanguine pour les malades qui y sont traités. »

Les conditions de prescription et de délivrance des FVIII et des FIX recombinants deviennent donc :

« Liste I. - Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de 6 mois. La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé. »

Nous vous serions obligés de bien vouloir transmettre dans les plus brefs délais ces recommandations aux praticiens ayant en charge le traitement des hémophiles, en particulier les médecins des centres régionaux de traitement des hémophiles, les praticiens des services hospitaliers publics ou privés susceptibles de traiter des hémophiles, notamment, des services d'urgences, de chirurgie viscérale et orthopédique, de pédiatrie et les pharmaciens chargés de la gérance des pharmacies à usage intérieur.

## **3. Situation de pénurie en fibrinogène et modalités d'obtention et de délivrance des deux spécialités de fibrinogène**

Suite à des difficultés d'approvisionnement en plasma et à un faible rendement de production, le LFB fait face actuellement à une pénurie de sa spécialité Clottagen 1,5 g poudre et solvant pour perfusion, seule préparation de fibrinogène actuellement distribuée dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte sur le territoire français. Le LFB prévoit qu'il faudra probablement un an pour augmenter le rendement de production et retrouver ainsi une situation normale.

Pour remédier à cette situation et afin de couvrir les besoins en fibrinogène humain sur le territoire national, l'AFSSaPS a autorisé la mise à disposition à titre temporaire et exceptionnel, de la spécialité Haemocomplettan P 1 g, poudre pour solution injectable (fibrinogène humain), du laboratoire Aventis-Behring (2), par le biais d'autorisations d'importation accordées à ce laboratoire.

La mise à disposition de la spécialité Haemocomplettan est conditionnée par l'impossibilité pour le LFB de livrer la totalité des besoins en Clottagen. Aussi le LFB (3) précisera au pharmacien à chaque commande si la totalité de la quantité commandée peut être ou non honorée et le cas échéant, la quantité de Clottagen qui ne pourra pas être fournie.

Dans ce contexte, il est possible, pour obtenir du fibrinogène humain, pour la quantité que le LFB ne peut fournir, de s'adresser auprès d'Aventis Behring pour commander la spécialité Haemocomplettan 1 g.

Enfin, il est recommandé de maintenir sous Clottagen les patients recevant ce médicament de façon chronique.

## **4. Recueil centralisé régulier de l'état des quantités nationales disponibles**

Un recueil centralisé (au niveau national avec relais au niveau régional) régulier de l'état des stocks de tous les facteurs VIII, plasmatiques et recombinants, sur 405 pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé du territoire, avait été mis en place, afin d'avoir une vision générale de la disponibilité de ces produits.

Le recueil centralisé est :

- d'une part étendu à l'ensemble des protéines coagulantes ;
- d'autre part restreint aux seules pharmacies liées aux CRTH.

La pharmacie de l'hôpital Edouard-Herriot des hospices civils de Lyon a été désignée pour centraliser et traiter l'ensemble des données sur le territoire national. Elle est chargée de veiller à la bonne transmission des données par les pharmacies

hospitalières liées aux CRTH.

Les pharmacies des CRTH envoient par voie informatique directement à la pharmacie de l'hôpital Edouard-Herriot des hospices civils de Lyon, à l'aide du tableau joint en annexe, l'état des stocks dits « à ce jour » et la consommation de fin de mois précédent. A noter que les pharmacies des CRTH de la région parisienne envoient les données à l'agence générale des équipements et des produits de santé (AGEPS) « PCH-AGAM » qui les retransmet compilées à la pharmacie de l'hôpital Edouard-Herriot des hospices civils de Lyon.

Les données compilées et traitées sont transmises par la pharmacie de l'hôpital Edouard-Herriot des hospices civils de Lyon aux pharmacies des CRTH qui auront ainsi une bonne connaissance de l'état des stocks sur l'ensemble du territoire et pourront visualiser les pharmacies disposant de produits à faible rotation pouvant être mobilisés en cas d'urgence.

Bien que les fluctuations mensuelles des chiffres recueillis de consommation et de stock soient trop importantes pour permettre de pressentir la survenue d'une pénurie à un moment précis, le recueil de ces données est nécessaire pour l'obtention d'une longue période d'observation, qui permettra de définir des seuils de fluctuation significatifs pour une alerte.

Le recueil et l'échange des données se font suivant le schéma ci-après :

Pharmacie centrale des hôpitaux de Paris et Pharmacies des CRTH de la région correspondante (AGEPS)  
(24)

Pharmacie de l'hôpital Edouard-Herriot des hospices civils de Lyon  
Pharmacies des CRTH + (AFSSaPS, DGS, DHOS)

Le recueil des données est mensuel et fixé au 15 de chaque mois, pour permettre à la pharmacie de l'hôpital Edouard-Herriot des hospices civils de Lyon de rediffuser les informations globalisées au début de la semaine suivante (idéalement le mercredi).

Le recueil mensuel des quantités de facteurs VIII livrées par les cinq laboratoires pharmaceutiques continue d'être effectué par l'AFSSaPS. Le recueil mensuel des quantités de fibrinogène livrées par les laboratoires LFB et Aventis-Behring est effectué par l'AFSSaPS. En cas de suspicion de difficulté d'approvisionnement sur une autre protéine coagulante, l'AFSSaPS sollicitera auprès des laboratoires concernés la déclaration mensuelle des quantités disponibles sur le territoire. Cette information est ainsi disponible pour le comité de pilotage.

Vous voudrez bien nous rendre compte de toute difficulté que vous pourriez rencontrer dans la mise en oeuvre de ces instructions.

Le directeur général de la santé,  
L'adjoint au directeur général de la santé, P. Penaud

Le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, E. Couty

Le directeur général de l'agence française de sécurité des produits de santé,  
Le directeur général, P. Duneton

(1) Stock de précaution, mobilisable immédiatement pour le traitement de 1 patient pendant 3 jours, pour un patient de poids maximal de 100 Kg, soient  $28.10^3$  UI de F VIII).

(2) Aventis Pharma Distri Services (tél. : 01-55-71-70-49, télécopie : 01-55-71-70-40).

(3) LFB (tél. : 01-69-82-72-92, télécopie : 01-69-82-72-95).