

Direction : Direction Médicale Médicaments 1

Pôle 3 Greffe, thérapie cellulaire, transfusion, médicaments dérivés du plasma, radio-pharmaceutiques, agents de contraste

Personnes en charge : Caroline Matko / Isabelle Sainte-Marie

### Comité scientifique temporaire

## « Evolution du circuit de dispensation des médicaments indiqués dans le traitement de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques rares »

### Séance du 17 mai 2021

### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction et tour de table</b>	
<b>2.</b>	<b>Présentations</b>	
2.1	Contexte <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rappel rétrocession MDP /circuit actuel</li> <li>▪ Situation particulière de Hemlibra : nature/indications, circuit de dispensation retenu, avis HAS</li> <li>▪ Réflexion sur l'évolution du circuit de dispensation des autres traitements comparables</li> </ul>	Pour information
2.2	Présentation e-Learning Hemlibra (Dr. Chamouard/ Pr Negrier)	Pour information
2.3	Audition de pharmaciens d'officine : Dr. Béatrice Clairaz-Mahiou/ Dr. Mehdi Djilani	Pour information
<b>3.</b>	<b>Discussion</b>	
3.1	Périmètre et Spécialités concernées Présentation du double circuit envisagé (PUI-officine, avantages/ inconvénients, modalité et temporalité) Spécificités liés aux produits concernés : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traçabilité, rappels jusqu'au patient, difficultés d'approvisionnement</li> </ul>	Pour discussion

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Différences facteurs plasmatiques /recombinants</li> <li>▪ Parcours de soins : Centres de références, éducation thérapeutique</li> </ul> <p>Contraintes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Circuit de distribution ville : faisabilité pour les laboratoires d’approvisionner les officines (demandes inscription ville, gestion des stocks), faisabilité réglementaire et technique pour les PUI d’approvisionner les officines à l’instar du dispositif actuel lié à la situation épidémique</li> <li>▪ Création d’un circuit ville-hôpital formalisé (PUI/officines ?)</li> <li>▪ Formations</li> <li>▪ Outils de gestion de la traçabilité des MDP</li> </ul> <p>Positions/attentes/propositions des participants Calendrier envisageable</p>	
<b>4.</b>	<b>Tour de table final</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Prés ent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
Monsieur BONNEFOND (Gilles)	USPO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monsieur CAMAIONI (Fabrice)	FSPF	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame CHAMOULARD (Valérie)	Hospices Civils de Lyon, Filière MHEMO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monsieur DUPORT (Gaëtan)	AFH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monsieur GIRAUD (Nicolas)	AFH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame HARO-BRUNET (Elise)	CNOP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame HARROCHE (Annie)	Hôpital Necker, Filière MHEMO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame LOPEZ (Isabelle)	Hôpital Cochin, Filière MHEMO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monsieur NÉGRIER (Claude)	CHU Lyon, Filière MHEMO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monsieur PILORGÉ (Fabrice)	AFH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame SUSEN (Sophie)	CHU Lille / Filière MHEMO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monsieur DJILANI (Mehdi)	Pharmacien d'officine, TOTUM Pharmaciens	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame CLAIRAZ-MAHIOU (Béatrice)	Pharmacienne d'officine, URPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame PETIT (Isabelle)	DGOS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame CASANOVA (S.)	DSS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame SAINTE-MARIE (Isabelle)	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame MATKO (Caroline)	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame CAVALIER (Julie)	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame THAMIN (Manon)	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame BARBOU DES COURRIERES (Sophie)	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame DING (Claire-Li)	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame FRANCO (Sara)	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Madame DUNAND (Anne)	ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 1. Introduction

---

Le Comité scientifique temporaire (CST) du 17 mai 2021 avait pour objet de discuter de l'opportunité de la mise à disposition en ville des médicaments indiqués dans le traitement de l'hémophilie A et d'autres maladies hémorragiques rares, actuellement uniquement dispensés dans les pharmacies d'usage intérieur (PUI).

L'objectif est de mener une réflexion globale sur le parcours de soins des patients et de dégager des propositions d'évolution du circuit de dispensation de ces médicaments afin de les rendre plus facilement accessibles à l'ensemble des patients tout en garantissant leur sécurité d'emploi et l'absence d'impact sur la gestion des tensions d'approvisionnement, régulières pour ces médicaments.

## 2. Rappel du contexte

---

### **Circuit actuel de mise à disposition de la plupart des MDP : la rétrocession en PUI**

Les spécificités du circuit actuel de dispensation des médicaments indiqués dans le traitement de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques rares sont liées notamment :

- à l'origine humaine des premiers traitements disponibles : Médicaments dérivés du plasma (MDP),
- à l'incidence faible des pathologies concernées dans la population générale,
- à la nécessité d'un suivi particulier et d'une traçabilité exacte du donneur au receveur, (notamment en vue de potentiel rappels de lots jusqu'au patient).
- aux tensions d'approvisionnement régulières sur ces spécialités.

Ce circuit a été par la suite appliqué aux analogues recombinants par souci d'homogénéité et de simplification pour les patients et professionnels concernés.

Les facteurs VIII et IX sont historiquement soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle. Le traitement doit être initié par un prescripteur hospitalier et peut être renouvelé par tout médecin de ville pendant 1 an. Aujourd'hui, la plupart des autres traitements des maladies hémorragiques rares sont également soumis à prescription hospitalière. Les initiations, modifications, et renouvellements de traitement sont réalisés par un praticien hospitalier.

La dispensation par les PUI aux patients ambulatoires (rétrocession) est un circuit dérogatoire, le circuit de distribution de droit commun étant l'accessibilité en ville (circuit officinal).

Historiquement, l'inscription sur liste de rétrocession était faite sur décision ministérielle, après avis de l'ANSM. Cette compétence est maintenant transférée à l'ANSM qui se chargera de l'inscription et de la radiation de la liste de rétrocession des spécialités concernées (art.29 de la loi ASAP du 7 décembre 2020 et décret n°2021-1531 du 26 novembre 2021).

Par ailleurs, pour les maladies hémorragiques rares, il est nécessaire de disposer de stocks de sécurité pour répondre aux situations d'urgence. Assurer la sécurité de l'approvisionnement et la continuité des traitements est indispensable dans un contexte de tensions d'approvisionnement régulières. Un suivi particulier de la prescription de ces médicaments, de leur délivrance et de leur administration est indispensable.

### **Facteurs de coagulation actuellement disponibles en France**

Vingt médicaments dérivés du plasma (MDP) ou analogues recombinants sont susceptibles d'entrer dans le champ de la réflexion actuelle :

- 11 Facteurs VIII : 3 plasmatiques ; 8 recombinants.
- 6 Facteurs IX : 2 plasmatiques ; 4 recombinants.
- 3 Agents by-passants : 1 plasmatiques ; 2 recombinants (dont HEMLIBRA).

### **3. HEMLIBRA (Emicizumab). Une situation particulière**

---

#### **Nature du produit et indications particulières**

L'emicizumab (HEMLIBRA) est un anticorps monoclonal bispécifique indiqué, uniquement en prophylaxie, pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs anti-facteur VIII et chez les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur anti-facteur.

#### **Circuit de dispensation**

Initialement HEMLIBRA était inscrit sur la liste de rétrocession comme les autres traitements antihémophiliques.

Suite à la demande du titulaire de l'AMM, et après avis favorable de la Haute Autorité de santé (HAS) et du Ministère chargé de la santé, la spécialité HEMLIBRA a été inscrite sur la liste de remboursement aux assurés sociaux, permettant ainsi sa dispensation en officine de ville.

La spécialité est cependant maintenue à ce stade sur la liste de rétrocession, créant ainsi un double circuit de dispensation.

#### **Présentation du e-Learning concernant la dispensation de HEMLIBRA**

L'organisation, la mise en réseau, la formation des différents acteurs sont nécessaires pour répondre aux attentes des patients atteints de maladies rares et faire face aux urgences.

A ce titre, les Centres de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels des protéines de la coagulation ont mis à la disposition des pharmaciens d'officine un module de e-learning leur permettant de suivre une formation préalablement à la délivrance d'HEMLIBRA.

Cette formation, sous l'égide du centre de référence en collaboration avec des médecins, des pharmaciens hospitaliers ainsi que des pharmaciens officinaux, est une démarche institutionnelle visant à mettre en place un accompagnement à la mise à disposition de cette spécialité en ville de façon sécurisé.

La mise à disposition d'HEMLIBRA en ville implique la coordination de plusieurs intervenants : patient, CRH, CRC-MHC, pharmacien hospitalier, pharmacien d'officine.

Le patient est au centre de circuit, c'est lui qui initie la demande d'évolution de son parcours.

Cette organisation doit favoriser le contact et les temps d'échanges entre les différents acteurs : la PUI, le CRC-MHC et les acteurs de proximités médecins/pharmaciens et vise à renforcer le lien et la coopération entre la ville et l'hôpital.

#### **Audition de pharmaciens d'officine**

Deux pharmaciens d'officine, entendus pour faire un retour d'expérience de leur contribution à l'élaboration de la formation e-Learning HEMLIBRA, décrivent une formation pratique et collaborative, claire et enrichissante, bien construite et qui devrait répondre aux attentes des pharmaciens d'officine. La formation sur ce dispositif innovant est notamment sécurisante sur les points de dispensation sensibles: la traçabilité, la sécurité et l'information délivrée aux patients. Elle s'inscrit dans le cadre du bon usage du médicament.

### **4. Discussion**

---

#### **Points de vigilance du nouveau circuit potentiel**

- Le périmètre

L'évolution du circuit concerne les traitements de l'hémophilie et des autres maladies hémorragiques rares. La réflexion doit donc tenir compte des éventuelles spécificités de traitement pour que le circuit de distribution soit adapté quel que soit le médicament et les situations d'urgences ou de tensions auxquelles il peut être confronté.

- Cohérence de la démarche sur l'ensemble du territoire et dans un même temps

Le circuit doit être le même sur tout le territoire pour tous les médicaments concernés. Ceci nécessite une coordination au niveau national.

- Stocks dans les PUI : fond de rétrocession et stock d'urgence

Hormis HEMLIBRA, les médicaments indiqués dans le traitement de l'hémophilie et des autres maladies hémorragiques rares sont utilisés en prophylaxie mais également pour le traitement des épisodes hémorragiques en urgence.

Les PUI doivent pouvoir assurer la rétrocession des médicaments pour leurs patients réguliers, les initiations de traitement, mais aussi répondre aux situations d'urgence et donc disposer de stocks optimisés en permanence.

La rotation du stock de fond et le maintien des stocks d'urgence dans les PUI sont une nécessité impérieuse qui ne doit pas être mise en péril par la mise en place d'un nouveau circuit.

- Spécificités liées aux produits concernés :
  - transport à des températures contrôlées (respect indispensable de la chaîne du froid)
  - enjeux de traçabilité (outils de gestion de la traçabilité des MDP, rappels jusqu'au patient)
  - Difficultés d'approvisionnement (stocks faibles)
  - Stock de sécurité répartis sur le territoire, en fonction des files actives de patients
- La confiance des patients.

Le nouveau circuit doit consolider la confiance des patients et répondre à leurs besoins.

### **Les circuits envisagés**

- Double circuit type "Hemlibra"

Le double circuit consiste à ouvrir la mise à disposition en ville des médicaments tout en maintenant leur rétrocession par les PUI.

HEMLIBRA, premier médicament de l'hémophilie à expérimenter ce nouveau circuit, est un cas particulier dans la mesure où il ne s'agit pas d'un médicament d'urgence (prophylaxie uniquement) pour lequel il n'est donc pas nécessaire de disposer de stock d'urgence. De plus, il s'administre par voie sous-cutanée.

Le circuit officinal pourrait être ainsi envisagé pour les situations non urgentes : prophylaxie (dispensation mensuelle + 1 ou 2 doses supplémentaires), traitement à la demande (stock patient connu), prévision d'une intervention chirurgicale.

En dehors de ces situations non urgentes, en cas de situation inhabituelle nécessitant une dispensation d'urgence, le patient devrait systématiquement être réorienté vers l'hôpital.

### Avantages

- Le pharmacien d'officine réalise la dispensation complète : la commande, l'analyse de l'ordonnance, la dispensation du médicament. Il est acteur et unique responsable de cette étape du circuit.
- L'approvisionnement et le stockage peuvent être programmés en fonction de la demande.
- Le pharmacien d'officine est formé : il devient un interlocuteur de proximité pour le patient, et assure le lien ville-hôpital.

### Inconvénients

- Risque de création d'une disparité et inégalité d'accès pour les patients selon leur traitement, en fonction du souhait de l'industriel de formuler ou non une demande de mise à disposition en ville de sa spécialité.
- Nécessité de vérifier la volonté et faisabilité pour les laboratoires d'approvisionner toutes les officines (demandes inscription ville, gestion des stocks).
- Nécessité de maintenir des stocks d'urgence dans les PUI sur tout le territoire.

- Circuit dérogatoire type "Covid19"

Un circuit de distribution hybride, proche de celui mis en place durant la crise sanitaire est évoqué. Il partirait de la PUI, puis les grossistes-répartiteurs transporterait le médicament dans les officines au plus près du patient.

Ce schéma "PUI  $\rightleftarrows$  Grossiste répartiteur  $\rightleftarrows$  Pharmacien d'officine" a été proposé par le ministère de la santé durant la période de pandémie COVID-19 pour tous les médicaments de la liste de rétrocession afin d'éviter aux personnes fragiles d'effectuer des déplacements et pour soulager les PUI pendant la crise.

#### Avantages

- Renforcement du lien entre les acteurs hospitaliers et officinaux. Partage de l'expertise des pharmaciens hospitaliers avec les officinaux en lien avec les médecins spécialistes.
- Garantie de la rotation des stocks et maintien d'un stock pour l'urgence dans les PUI : lisibilité des stocks de facteurs antihémophiliques permettant aux pharmaciens hospitaliers d'appréhender au mieux les périodes de tension d'approvisionnement, d'optimiser la rotation des stocks hospitaliers d'urgence sur le territoire.
- Un système institutionnel identique sur tout le territoire français, indépendant des laboratoires. Les laboratoires n'auraient pas de démarches à effectuer auprès de HAS/CEPS pour permettre la disponibilité en officines de ville, évitant ainsi des demandes et mise à disposition en ville en ordre dispersé ou des écueils à la prise en charge.

#### Inconvénients

- Nécessité de faire évoluer la réglementation : un tel circuit devra être validé et organisé au préalable par DGS/DGOS/DSS en accord avec le CNOP et les représentants des pharmaciens concernés (officines, PUI et GR).
- Nouvelle organisation à mettre en place entre les différents acteurs : PUI, grossistes-répartiteurs et officinaux. La faisabilité technique pour les PUI est à confirmer (nécessité d'établir une organisation spécifique avec le grossiste-répartiteur qui viendra chercher le médicament) et création de nouvelles missions pour les grossistes répartiteurs et/ou les PUI (nécessité de la mise en place de rémunérations le cas échéant pour les nouvelles missions des PUI, des grossistes répartiteurs et des pharmaciens d'officines).
- Responsabilités diluées entre les 3 acteurs. Non souhaitable au regard des spécificités de ces médicaments (conditions de conservation et de transport, traçabilité, tensions d'approvisionnement ...). Le rôle du pharmacien d'officine est minimisé.
- Cartographie géographique à prendre en compte : la répartition des grossistes-répartiteurs par département peut constituer une difficulté si le patient avait l'habitude de récupérer son traitement d'une PUI située dans un autre département que le sien.

## **5. Conclusion**

---



Une deuxième réunion du CST sera programmée au deuxième semestre 2021. A cette date, un premier retour d'expérience sur la mise en place du double circuit de dispensation d'HEMLIBRA devrait être disponible.

Les différentes institutions pourront échanger en bilatérales d'ici cette réunion pour avancer sur les problématiques les concernant plus spécifiquement. Des retours sur ces réflexions intermédiaires seront transmis au groupe. Ainsi, l'ANSM prévoit notamment d'organiser une réunion avec DGS/DGOS/DSS ainsi qu'une réunion avec le CNOP pour intégrer toutes ses composantes concernées.

Une audition des industriels concernés pourra être envisagée dans un second temps. Il sera nécessaire cependant de les informer en amont sur la stratégie et le planning envisagés.