

LES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT EN MÉDICAMENTS

Point de vue d'une pharmacienne en soins palliatifs

ISABELLE BEAULIEU, B.PHARM., M.SC.

Pharmacienne

Département de pharmacie, CHU de Québec

Hôtel-Dieu de Québec et Maison Michel-Sarrazin

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments sont un phénomène dont nous avons beaucoup entendu parler au cours des dernières années. Bien qu'elles aient toujours existé, nous nous sommes retrouvés avec une augmentation du phénomène (augmentation du nombre, de la durée et des conséquences) au cours des dernières années. La principale crise pour le Québec et plusieurs provinces canadiennes est survenue à l'hiver 2012 alors que l'usine Sandoz de Boucherville avait alors dû diminuer sa production pour améliorer ses installations afin de se conformer à un avis de la Food and Drug Administration (FDA). Plusieurs médicaments utilisés en soins palliatifs avaient alors été touchés. Dans les prochaines lignes, nous reverrons les notions de ruptures d'approvisionnement, les principales causes et conséquences ainsi que la place du travail du pharmacien en lien avec cette problématique. Ce phénomène est un problème affectant les soins prodigués aux patients auquel plusieurs d'entre nous ont eu ou auront à faire face un jour ou l'autre.

DÉFINITION

La rupture d'approvisionnement d'un médicament est une situation lors de laquelle il est impossible de se procurer un médicament donné, c'est-à-dire qu'il est non disponible et aucun substitut interchangeable n'est disponible. Il se crée alors un déséquilibre entre l'offre et la demande et il devient impossible pour le pharmacien de dispenser ce médicament.

Le nombre de ruptures d'approvisionnement en médicaments a sans cesse augmenté de 2006 à 2012, les médicaments sous forme injectable étant proportionnellement de plus en plus touchés. Ceci s'explique par le fait que leur production est assurée par un moins grand nombre d'entreprises et est plus coûteuse. En 2010, on notait quatre fois plus de ruptures d'approvisionnement qu'en 2006. De plus, on note une augmentation de la durée des ruptures et des incertitudes sur les dates de retour du produit.

ONCOLOGIE ET SOINS PALLIATIFS

Les patients atteints de cancer sont particulièrement touchés par cette situation puisque selon l'Institute for Healthcare Informatics (IMS), 16 % des médicaments en ruptures sont utilisés en oncologie et que 15 % sont des anti-infectieux (médicaments aussi très utilisés par les patients cancéreux). Ce sont ces deux catégories de médicaments qui sont le plus fréquemment impliquées dans les ruptures. Les ruptures touchant les médicaments utilisés en oncologie ont aussi des conséquences qui peuvent être importantes puisqu'ils sont souvent produits par un seul fabricant et il peut être difficile de trouver une alternative équivalente.

Du côté des soins palliatifs, plusieurs médicaments utilisés sont produits par un seul fabricant, ce qui les met plus à risque de rupture et ce qui limite les solutions de remplacement lors de ruptures d'approvisionnement. De plus, de nombreux médicaments utilisés en soins palliatifs existent depuis longtemps et sont des produits génériques. Peu de médicaments utilisés en soins palliatifs sont de nouveaux produits. Les ruptures d'approvisionnement en médicaments touchent plus souvent les médicaments génériques que les médicaments d'origine. Les soins palliatifs peuvent donc en être victime.

Les soins palliatifs ont aussi déjà été touchés par l'arrêt de production de molécules moins populaires qui étaient par contre très utiles chez cette population. Par exemple, la méclizine, un antiémétique utilisé pour traiter les vertiges et les nausées n'est plus fabriqué ni vendu au Canada. Un tel arrêt de production représente une rupture permanente et les cliniciens doivent alors se tourner vers d'autres options thérapeutiques. Autre exemple, l'arrêt de production du méthotriméprazine en formulation injectable en 2010 utilisé pour l'anxiété, l'insomnie, l'agitation, la sédation et la douleur avait alors eu un impact important en soins palliatifs. Heureusement, à la suite des pressions des médecins et pharmaciens, la production de ce médicament a été reprise et maintenue par la suite.

FABRICATION DES MÉDICAMENTS

Afin de mieux comprendre les causes des ruptures d'approvisionnement en médicaments, voici quelques notions expliquant le processus de leur fabrication. Les médicaments sont fabriqués à partir d'un principe actif qu'on appelle aussi matière première. Cette matière première peut être extraite de plantes, de produits retrouvés dans la nature ou être fabriquée en laboratoire. Elle peut provenir de différents pays des différentes régions du monde. Par la suite, les compagnies pharmaceutiques fabriquent des comprimés, solutions injectables, suppositoires ou autres formes pharmaceutiques à partir de cette matière première et en la mélangeant avec différents excipients et par différents procédés. Le médicament est ensuite conditionné pour être distribué. Tout ce processus doit respecter des normes d'efficacité, de sécurité et de qualité. Le médicament est ensuite acheminé par des distributeurs ou des achats de groupes.

CAUSES

Les causes de ces ruptures sont nombreuses. Les principales causes identifiées sont la diminution de la quantité du médicament disponible sur le marché, le manque de matière première et une augmentation de la demande du médicament. La diminution de la quantité de médicaments disponibles peut s'expliquer par différentes situations comme des entreprises qui doivent temporairement diminuer leur production pour se conformer à de nouvelles normes de fabrication, des fusions d'entreprises qui diminuent le nombre de fabricants et changent les parts de marché, les arrêts de production pour des raisons de processus de fabrication non conforme ou pour des raisons purement économiques. Les matières premières proviennent de différents pays dans le monde et leur disponibilité peut être dépendante de différents événements politiques ou de catastrophes naturelles. Les normes de conformité peuvent aussi être différentes

d'un pays à l'autre. Le même producteur de matière première approvisionne souvent plus d'un fabricant. Un manque de matière première aura donc un effet sur la disponibilité d'un médicament, mais en même temps sur la disponibilité de ses équivalents produits par d'autres fabricants puisqu'il n'y a qu'une seule et même source de matière première. Une augmentation de la demande d'un médicament non prévue peut parfois générer une pénurie. Une nouvelle utilisation d'un médicament qui en augmente le besoin peut créer une rupture si la quantité produite n'a pas été proportionnellement augmentée.

IMPACTS OU CONSÉQUENCES

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments ne sont pas sans conséquence. On pense en premier lieu aux conséquences sur la santé des gens. Les conséquences peuvent être plus ou moins graves selon les situations et peuvent aller jusqu'à mettre les patients en danger. Des décès ont même été rapportés à la suite de rupture d'approvisionnement. La santé d'un patient peut être compromise lors d'une rupture en approvisionnement d'un médicament parce qu'il peut ne pas avoir d'alternative adéquate, de nouveaux effets indésirables peuvent apparaître lorsqu'on doit changer la thérapie, l'efficacité de la thérapie alternative peut être moindre que l'ancienne ou des erreurs peuvent survenir si le patient ne comprend pas bien la nouvelle thérapie ou la nouvelle posologie. Lorsqu'une concentration donnée d'un médicament est en rupture d'approvisionnement, l'utilisation d'une autre concentration en remplacement amène un risque d'erreur. Le changement de concentration doit se faire de manière coordonnée pour garder sécuritaire l'utilisation du médicament. Par exemple, lors de la rupture d'approvisionnement en dimenhydrinate en concentration de 10 mg/ml, son remplacement pour du dimenhydrinate en concentration de 50 mg/ml a nécessité de nombreuses étapes. Informer le personnel médical (médecin, pharmaciens, infirmières...), commander le produit en quantité suffisante, modifier toutes les ordonnances déjà en cours,

changer tous les protocoles contenant le médicament, apposer des étiquettes voyantes sur les contenants pour montrer le changement de concentration, aller sur chaque unité de soins pour changer le médicament de façon simultanée. Des traitements ou des chirurgies peuvent aussi être annulés ou retardés à la suite de rupture d'approvisionnement et des hospitalisations peuvent être prolongées.

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments peuvent avoir un impact au niveau de la recherche clinique sur les médicaments. Certaines études peuvent être annulées ou modifiées ou cessées à la suite d'une rupture d'approvisionnement. Par exemple, une étude intéressante en soins palliatifs sur le traitement des râles terminaux publiée en 2009 dans le *Journal of Pain and Symptom Management* a dû exclure un médicament de ses choix thérapeutiques puisqu'il était en rupture d'approvisionnement au moment de la recherche. Cette étude a comparé l'utilisation de trois médicaments (Atropine, butylbromure d'hyoscine et la scopolamine) dans le traitement des râles terminaux. Par contre, le glycopyrolate, fréquemment utilisé en clinique pour cette indication, n'a pas été comparé aux autres molécules dans cette étude. Dans la publication, les auteurs expliquent l'absence de cette molécule par sa rupture d'approvisionnement en Belgique au moment où l'étude a commencé. Donc, cette rupture d'approvisionnement passagère a empêché la recherche clinique de progresser et nous a privés de nouvelles informations sur ce sujet pour améliorer les soins palliatifs à nos patients.

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments ont, sans aucun doute, un coût pour le système de santé et la société. Premièrement, le coût en médicament risque d'être plus élevé, puisque les médicaments utilisés en solution de rechange sont souvent plus coûteux et ne sont souvent pas inclus dans les ententes d'achat négociées. On doit parfois aussi ajouter des frais de livraison d'urgence lorsqu'on manque d'un médicament ou des frais associés à la préparation du médicament dans certains cas. Deuxièmement, on peut facilement penser aux coûts

associés au temps nécessaire pour trouver les solutions de rechange et pour le temps requis pour la communication et la mise en place de cette solution de façon sécuritaire ainsi que le temps requis pour les visites médicales nécessaires au changement et au suivi de la thérapie. On ne peut oublier l'augmentation des coûts globaux des soins de santé lors d'augmentation de la durée d'une hospitalisation, de report d'une chirurgie, de diminution d'efficacité d'une thérapie, d'apparition d'effets indésirables...

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments peuvent amener des conflits et des dilemmes éthiques. Des tensions entre les différents soignants et entre les patients et les soignants peuvent en résulter. Pourquoi un patient plutôt qu'un autre reçoit un traitement donné? La façon de choisir les traitements de remplacement et de choisir quels patients recevront un traitement et lesquels n'en recevront pas ou recevront une alternative doit de faire de manière réfléchie et voir les risques et bénéfices pour tous. Plusieurs exemples plus loin illustreront cette problématique.

CADRE LÉGAL

La pratique de la pharmacie au Québec est régie par la loi sur la pharmacie du Québec. Cette loi définit l'exercice de la pharmacie et les obligations des pharmaciens lors de l'exercice de leur profession. Des changements touchant la loi sur la pharmacie sont survenus au printemps dernier. La Loi 41, de son nom officiel «Loi modifiant la Loi sur la pharmacie», est entrée en vigueur le 20 juin 2015, à la suite de l'adoption du projet de loi 28 par le gouvernement du Québec, le 20 avril 2015. Cette loi élargit le rôle du pharmacien en lui permettant de nouvelles activités afin d'améliorer les soins de santé à la population. Une de ces activités concerne les ruptures d'approvisionnement en médicaments.

Dans l'article 17 de la Loi sur la pharmacie du Québec, on retrouve la définition de l'exercice de la pharmacie. Elle est décrite ainsi: «L'exercice de la pharmacie consiste à évaluer et à assurer l'usage

approprié des médicaments afin notamment de détecter et de prévenir les problèmes pharmacothérapeutiques, à préparer, à conserver et à remettre des médicaments dans le but de maintenir la santé, de la rétablir ou d'offrir le soulagement approprié des symptômes.» Cet article décrit aussi les activités réservées au pharmacien dans le cadre de l'exercice de la pharmacie. Au point 8 de cet article, on retrouve maintenant l'activité en lien avec les ruptures d'approvisionnement en médicaments soit: «substituer au médicament prescrit, en cas de rupture d'approvisionnement complète au Québec, un autre médicament de même sous-classe thérapeutique, suivant les conditions et les modalités déterminées par règlement». Cette nouvelle activité peut être effectuée par les pharmaciens depuis l'entrée en vigueur de la Loi 41.

Par exemple, si un patient se présente à sa pharmacie pour obtenir un médicament et que ce médicament est en rupture d'approvisionnement, le pharmacien peut, après avoir confirmé la non-disponibilité du médicament auprès de deux pharmacies de sa région et auprès de deux grossistes reconnus par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, substituer au médicament prescrit un autre médicament de même sous-classe thérapeutique. En pratique, si un patient se présente avec une prescription d'un antihypertenseur de la classe des enzymes de conversion de l'angiotensine, le pharmacien peut, après les vérifications d'usage, remplacer le médicament en rupture d'inventaire par une autre molécule de la même famille à des doses équivalentes. Il doit alors consigner la substitution au dossier du patient en y expliquant la raison, rédiger une ordonnance pour le nouveau médicament servi au patient et aviser le médecin traitant du patient de la substitution effectuée. En centre hospitalier, un pharmacien peut être délégué par le chef du département de pharmacie pour effectuer ces démarches et les partager avec les autres pharmaciens du département. Les mécanismes en place dans l'établissement devraient être entérinés par le conseil des médecins dentistes et pharmaciens de l'établissement.

RÔLE DU PHARMACIEN

Par son travail de gestion des médicaments, le pharmacien a un rôle important pour contrôler et contourner les ruptures. Au Centre Hospitalier Universitaire de Québec, une démarche structurée de prise en charge des ruptures d'approvisionnement en médicaments a été mise en place par l'Unité de gestion pour l'usage optimal du médicament du département de pharmacie. Par exemple, un tableau récapitulatif sur les ruptures d'inventaire en cours et sur les mesures prises pour y remédier est mis à jour de façon hebdomadaire et accessible à tous les professionnels via l'intranet. De plus, depuis septembre, le Groupe d'approvisionnement en commun de l'Est du Québec (GACEQ) finance un projet pour permettre aux établissements partenaires de bénéficier d'un pharmacien consultant qui fera la liaison entre l'industrie pharmaceutique, le GACEQ et les Départements de pharmacie. Le pharmacien désigné a comme mandat d'apporter des suggestions de solutions aux problèmes concernant les approvisionnements, le contrat des médicaments et les ruptures d'approvisionnement. De façon plus pratique, il va faire une veille des produits en rupture d'inventaire et transmettre l'information aux différents établissements, trouver des solutions de remplacement possibles lors de ruptures et en assurer la disponibilité, supporter les cliniciens dans la prise de décision lors de ruptures d'inventaire, etc. Il y a donc un processus régional de gestion des ruptures d'approvisionnement en médicaments actuellement en place afin d'optimiser globalement les solutions, de diminuer le dédoublement de travail au travers des différents établissements et de minimiser les impacts pour tous les patients de manière uniforme.

Dans son travail clinique de tous les jours, différentes actions peuvent être entreprises par le pharmacien afin de pallier la rupture d'approvisionnement d'un médicament. Il doit faire preuve de créativité. L'utilisation d'une autre voie d'administration d'un médicament peut être favorisée afin d'optimiser le

traitement pour tous les patients. Par exemple, lors de la rupture d'inventaire du lorazépam en formulation injectable, les pharmaciens ont suggéré aux prescripteurs de favoriser l'utilisation des comprimés de lorazépam par voie orale ou par voie sublinguale pour les patients en ayant besoin pour l'anxiété ou l'insomnie et de prioriser l'utilisation de la formulation injectable pour les patients en état de crise convulsive chez qui seule la formulation injectable peut être utilisée.

D'autre part, lorsque la date d'expiration fixée par un fabricant d'un produit en rupture d'inventaire est atteinte, le pharmacien peut, dans certaines conditions, utiliser son jugement et suggérer une date d'expiration raisonnablement estimée dépassant celle recommandée par le fabricant afin d'éviter à un patient de se retrouver sans un médicament essentiel. Par exemple, si la quantité d'un médicament essentiel restante expire ce mois-ci et que le fabricant sera en mesure de fournir de nouveau le médicament dans 2 mois, le pharmacien peut décider de continuer d'utiliser les quantités restantes du médicament en allongeant la date d'expiration afin d'éviter que les patients soient privés de leur médicament durant 2 mois si aucune autre alternative n'est acceptable.

Dans d'autres cas de rupture, un format donné d'un médicament peut ne pas être disponible alors qu'un autre format peut l'être. Si par exemple un petit format d'un médicament est en rupture d'approvisionnement, mais qu'un format plus gros est disponible, le pharmacien peut, dans un tel cas, reconditionner le médicament du grand format dans des vials plus petits selon les normes en vigueur pour éviter les pertes de médicament et permettre à un plus grand nombre de patients d'être traités avec la même quantité de médicament.

Lors de la rupture d'approvisionnement d'un médicament, le pharmacien peut avoir à réserver la quantité restante d'un médicament pour une indication pour laquelle il n'y a pas d'alternative et suggérer une alternative de traitement acceptable pour une autre indication. Par exemple, lors de la rupture d'approvisionnement en mitomycine, un agent de chimiothérapie utilisé dans le traitement curatif du

cancer de l'anus et utilisé en instillation intravésicale pour le traitement du cancer de la vessie localisée, les fioles restantes de mitomycine ont été réservées pour le traitement des patients atteints du cancer de l'anus pour lesquels aucune autre alternative n'est disponible et un autre agent de chimiothérapie, l'épirubicine a été utilisé pour les instillations intravésicales dans le traitement du cancer de la vessie puisqu'il s'agit d'une possibilité acceptable dans cette situation. De cette façon, le pharmacien vise à s'assurer que le plus de patients possible puissent bénéficier d'un traitement adéquat avec les solutions de remplacement disponibles.

Dans son travail, le pharmacien doit garder en tête une vision globale du problème lors de la venue d'une rupture afin que les quantités de médicaments restantes soient utilisées de manière la plus rationnelle possible. Un médicament peut être remplaçable pour une indication dans son établissement, mais peut être essentiel pour une indication dans un autre établissement. Par exemple, lorsqu'on a vécu une rupture d'approvisionnement en furosémide, un diurétique parfois utilisé en soins palliatifs pour le traitement des râles terminaux, mais essentiel pour les patients en chirurgie cardiaque, les pharmaciens de la Maison Michel-Sarrazin, établissement de soins palliatifs, ont transféré leur quantité de furosémide à un établissement de cardiologie. De cette manière, l'utilisation du furosémide était optimisée globalement et non pas seulement à l'intérieur d'un seul établissement afin que le plus de patients possible aient un traitement adéquat. Les patients de soins palliatifs pouvaient de leur côté recevoir une alternative de traitement acceptable pour soulager les râles terminaux.

En cas de rupture de stock ou lorsqu'une molécule est discontinuée, le rôle du pharmacien peut aussi être celui d'un apothicaire. Le pharmacien peut avoir à préparer ou trouver un pharmacien préparateur qui peut faire une préparation magistrale du médicament. La préparation magistrale est une méthode artisanale pour fabriquer le médicament, mais encadrée par des normes strictes. Certains pharmaciens au Québec sont des apothicaires et ont des

laboratoires modernes pour préparer des médicaments de façon magistrale. Ces préparations peuvent remplacer la formulation commerciale non disponible dans certaines situations.

CONCLUSION

En 2011, un comité de travail composé par l'Ordre des pharmaciens du Québec, le Collège des médecins du Québec, l'Association des pharmaciens en établissement de santé et l'Association des pharmaciens propriétaires a décrit la littérature sur le sujet et produit un rapport présentant l'état des connaissances sur les ruptures d'approvisionnement en médicaments et suggérant des solutions à préconiser afin d'en diminuer l'ampleur et les conséquences. Les différentes recommandations demandent l'implication des différents acteurs concernés par le processus. Un travail d'équipe impliquant notamment les gouvernements tant fédéral que provincial (puisque'ils sont responsables des normes de fabrication et de distribution), Santé-Canada, les fabricants, les groupes d'achats et d'approvisionnement, les distributeurs et les pharmaciens est essentiel afin de diminuer les ruptures d'approvisionnement en médicaments et leur impact. Les ruptures d'approvisionnement en médicaments font maintenant partie du quotidien des pharmaciens. Bien qu'elles soient imprévisibles, une amélioration de leur gestion et une prise en charge rapide et coordonnée permettent sans doute d'en diminuer les conséquences et d'améliorer les soins aux patients.

REMERCIEMENT

L'auteur de ce texte tient à remercier Mme Mélanie Simard, pharmacienne au Département de pharmacie du CHU de Québec à Hôtel-Dieu de Québec et à la Maison Michel-Sarrazin pour la relecture de cet article et ses suggestions enrichissantes.

RÉFÉRENCES

- Comité de travail sur les ruptures d'approvisionnement en médicaments. *Les ruptures d'approvisionnement en médicaments*. Avril 2012, 50 p. « http://www.apesquebec.org/sites/default/files/1233_38_fr-ca_0_rapport_ruptures_approvisionnement.pdf »
- Wildiers, H., Dhaenekint, C., Demeulenaere, P. et al. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 38(1): 124-133.
- Loi sur la pharmacie*, Article 17. Publications du Québec. « http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/P_10/P10.HTM »
- Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, Association des conseils des médecins, dentistes et pharmaciens du Québec. *Loi 41, Guide d'exercice pour les pharmaciens des établissements de santé du Québec*. Février 2016, 46 p. « <http://www.apesquebec.org/sites/default/files/private/documentation/forfait/2016-02-23/20160224-eve-loi41-guide.pdf> »
- De Lemos, M.L., Waignein S., De Hann, M. Evidence-based practice in times of drug shortage, *J Oncol Pharm Practice* 2015, june 4. pii: 1078155215589980.