

Gestion des Crises Sanitaires dans le Domaine
de l'Infectiologie :
Expérience du Groupe de Travail
Anti-Infectieux de l'AFSSAPS



Pénurie Transitoire d'Anti-infectieux

Robert Cohen

Groupe de Travail Anti-Infectieux de l'AFSSAPS

A ce jour, une quarantaine d'indisponibilités dont 25 ruptures de stock et 15 arrêts de commercialisation



Parmi les ruptures de stock et arrêts de commercialisation les plus importants et constatés ces dernières années :

- 5 antibiotiques
 - **Céfépime** (Axépim®)
 - **Fosfomycine** (Fosfocine®)
 - **Pénicilline V** (Oracilline®)
formes suspension buvable
 - Colistine (Colimycine®) formes orales
 - Cloxacilline (Orbenine®) forme injectable
- 1 antituberculeux
 - Isoniazide
- 1 antifongique
 - Fungizone® orale
- 1 antiparasitaire
 - Nivaquine®
- 1 Vaccin
 - Ménomune®

Raisons ?



- Diminution de l'intérêt des firmes pour les anti-infectieux
- Peu d'intérêt des firmes pour des produits anciens et peu rentables...
- Changement de fournisseur de matière première ou de fabricant (produit fini)
- Problème de fabrication : changement de procédé de fabrication, contrôle de qualité pharmaceutique non satisfaisant, arrêt de fabrication...

Pour chaque RdS,



- Identifier les situations pour lesquelles l'anti-infectieux s'avèrerait indispensable, même
 - Pour quelques patients...
 - Pour quelques souches bactériennes...
- Apprécier le degré d'urgence éventuelle que représenterait l'administration de ce médicament
- Gérer au mieux les stocks restant disponibles (contingemment)
- Envisager les alternatives possibles
 - Autres spécialités
 - Autres fabricants dans d'autres pays

Oracilline®

formes suspension buvable



- Différents changements de titulaire de l'AMM depuis 10 ans ... restriction des indications dans les recommandations de bonne pratique

Les raisons de la rupture de stock

- Arrêt de production sur le site de fabrication initial
 - Problèmes de qualité des lots fabriqués sur le site de fabrication alternatif
- rappel des lots présents sur le marché suite à la mise en évidence d'un vieillissement accéléré des lots (goût et consistance inhabituels)

O racilline®

Formes suspension buvable

Indications indispensables?



- Thérapeutiques curatives : Non
- Préventives : Oui, en prophylaxie
 - Dépanocytaires majeurs
 - Aseptiques
 - Rechutes de RAA
 - Erysipèle récidivant
 - Sujets contacts dans l'entourage d'une scarlatine
 - Déficit en C' (Soliris®)



O racilline® Avis de l'Afssaps

- La pénicilline V est le traitement le plus adapté à l'antibioprophylaxie des infections à SGA et à pneumocoque
 - spectre étroit
 - expérience clinique extensive
- L'Afssaps considère ce produit comme indispensable, notamment pour sa forme suspension buvable (sirop)
 - Si bien qu'à terme la situation doit être résolue... Une alternative d'approvisionnement avec la même substance active doit être trouvée...
 - A condition de trouver des spécialités adaptées aux besoins et de qualité pharmaceutique requise

Oracilline®

Avis de l'Afssaps

alternative immédiate et temporaire...amoxicilline



Avantages

- Au moins aussi active in vitro sur Sp et SGA
- Propriétés pharmacocinétiques >>
- Bien tolérée même à fortes doses et pour des traitements prolongés
- Alternative proposée par l'AAP
- Bonne palatabilité-acceptabilité

Inconvénients

- Spectre inutilement plus large
- Plus sélectionnant ?
- Pas la même expérience clinique

20 mg/kg/jour en 2 prises (10 mg/kg/prise) sans dépasser 1g/jour

Oxacilline®

Difficultés



- Recherche des alternatives :
 - . spécialités disponibles en France
 - . spécialités disponibles à l'étranger (substance active sous forme de sel différent)
- Délai incompressible de reprise de la production par le site de fabrication initial
- Rigidité de certains prescripteurs...
- Difficultés de changer les habitudes...

Fosfomycine



- Rupture de stock en 2006
- Raison: pb dans la chaîne de production
- Antibiotique « unique »
 - Nature
 - Petite molécule très diffusible
 - Spectre (pas de résistance croisée et/ou enzymatique)
 - Toujours utilisée en association (Fc de mutation)
 - Propriétés pharmacocinétiques

Fosfomycine

Intérêt



Microbiologique

- *S. aureus* méti-R
- *P. aeruginosa* multi-R
- Entérobactéries multi-R

Pharmacocinétique

- Méningites (post chirurgicales, post traumatiques) et abcès cérébraux
- Os
- Œil

Fosfomycine



- Faisait partie de très nombreux protocoles en l'absence même de documentation bactériologique
 - Pédiatrie (os, méninges, plèvres...)
 - Ophtalmologie
- Alternatives
 - Pas les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques
 - Parfois récusées pour des problèmes de tolérance

Fosfomycine



- ...Nombreux pays où la molécule n'est pas commercialisée
- QQ pays où la molécule est disponible
 - Allemagne, Autriche, Espagne...
- 2 titulaires d'AMM
 - Sanofi Aventis
 - Panpharma (jamais commercialisée)

Fosfomycine

Avis de l'Afssaps



- Antibiotique indispensable
- Explorer les possibilités d'approvisionnement hors de France ... importation
 - d'une spécialité espagnole « Fosfocina » (+ pb d'approvisionnement)
 - d'une spécialité allemande INFECTOFOS 2 g
- Limiter les indications

Fosfomycine

Avis de l'Afssaps



« L'utilisation de ce médicament doit être strictement réservée aux méningites et aux autres infections sévères bactériologiquement documentées à staphylocoque multi-résistant et à bacilles à Gram négatif multi-résistants, en l'absence d'alternative thérapeutique».

« De plus, l'Afssaps recommande que soit mentionnée une information sur la prise de contact avec l'infectiologue référent de l'hôpital ou de la région, afin d'étudier au cas par cas la possibilité d'utiliser pour le patient les alternatives thérapeutiques les plus adaptées, pour éviter une indisponibilité totale en fosfomycine. »

Fosfomycine

Difficultés



- Sortir rapidement la molécule des protocoles systématiques
- Rigidité de certains prescripteurs...
- Difficultés de changer les habitudes...

Céfépime



- Rupture de stock en 2003, 2005 et 2007
- Retards de production pour une durée de plusieurs mois
Raison : problème de production /procédé de fabrication
- Particularités de la molécule
 - Spectre comparable au céfotaxime - ceftriaxone
 - + Entérobactéries « céphalosporinases dérégulées » et *P. aeruginosa*
 - Propriétés pharmacocinétiques intéressantes
- Fait partie de nombreux protocoles thérapeutiques initiaux :
Fièvre immunodéprimés, infection nosocomiale en réanimation

Céfépim e

Avis de l'Assaps



- Ne doit être exceptionnellement prescrit qu'après documentation microbiologique :
 - pour une infection à entérobactérie résistante aux céphalosporines de 3^{ème} génération par production de céphalosporinase dérégulée, et/ou aux carbapénèmes (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*) ;
 - ou très rarement pour une infection à *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux autres bêta-lactamines et sensible au céfépime ;
- voire exceptionnellement en traitement probabiliste d'urgence lorsque le contexte épidémiologique fait redouter l'implication de telles espèces bactériennes, avec de tels profils de résistance

C é f é p i n e D i f f i c u l t é s



- Sortir rapidement la molécule des protocoles systématiques
- Rigidité de certains prescripteurs...
- Difficultés de changer les habitudes...

Conclusions



- Ces situations de ruptures de stock / arrêts de commercialisation risquent de se multiplier dans les prochaines années
- Elles demandent des avis scientifiques divers pour évaluer les alternatives thérapeutiques acceptables
- La participation des infectiologues à la gestion de ces « crises » est une nécessité