

Pénurie transitoire d'un anti-infectieux

*Le point de vue de
l'industrie*

Une problématique récente ?

Des publications nord-américaines

- **Pénicilline G en 1999 :**
 - rappel de tous les lots de pénicilline G par le principal producteur des Etats-Unis, suite à un problème réglementaire signalé par la FDA au niveau de son site de production (*JAMA*, 282(22), December 8, 1999)
 - importation à partir de l'Autriche (*MMWR*, January 28, 2000, *The Lancet*, May 6, 2000)
 - une étude est menée (IDSA – EIN) sur la prévalence des pénuries en antibiotiques : la pénicilline G n'est pas la seule concernée (*Clinical Infectious Diseases*, November 1, 2001)
- **Vaccination contre le virus de la grippe en 2000 (*MMWR*, 2001) :**
 - en 2000, trois producteurs sont « défailants »
 - importants retards dans la distribution du vaccin

Une problématique récente ? La situation en France

- **Pas de publications sur le sujet mais...un problème réel et donc**
- **des procédures mises en oeuvre :**
 - 2002 : à l'initiative de l'AFSSAPS, du Leem et de l'Ordre des Pharmaciens : diffusion sur le site de l'AFSSAPS des médicaments concernés et de conseils pratiques de gestion de la pénurie
 - 2004 : dispositions législatives (Code de la Santé Publique)

La gestion des pénuries en France : les obligations réglementaires

Un article législatif pour deux situations très différentes

- Les arrêts de commercialisation

- Les ruptures de stock

La gestion des pénuries en France : le Code de la Santé Publique (1)

Article L. 5124-6 du Code de la Santé Publique

Les arrêts de commercialisation

« L'entreprise pharmaceutique exploitant un médicament... qui prend la décision d'en suspendre ou d'en cesser la commercialisation ou qui a connaissance de faits susceptibles d'entraîner la suspension ou la cessation de cette commercialisation en informe ... l'AFSSAPS ... »

Une obligation qui se décline en fonction des circonstances...

Deux types de médicaments

- **Médicament utilisé dans une ou des pathologies graves sans alternative disponible sur le marché français :**
 - l'AFSSAPS doit être avertie au moins 6 mois avant la date envisagée ou prévisible
 - la cessation de commercialisation ne peut intervenir avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place des solutions alternatives
- **Médicament non utilisé dans une ou des pathologies graves sans alternative disponible sur le marché français :**
 - l'AFSSAPS doit être avertie au plus tard 2 mois avant la suspension ou l'arrêt de commercialisation

La gestion des pénuries en France : le Code de la Santé Publique (2)

Article L. 5124-6 du Code de la Santé Publique

Les ruptures de stock

L'industrie pharmaceutique exploitant un médicament doit « informer l'AFSSAPS de tout risque de rupture de stock sur un médicament ou produit sans alternative thérapeutique disponible...ainsi que de tout risque de rupture de stock...lié à un accroissement brutal et inattendu de la demande»

Des obligations pour les industriels

- **Risque de rupture de stock : l'AFSSAPS doit être avertie dès que possible par l'entreprise :**
 - de ses difficultés d'approvisionnement ou de fabrication
 - d'un accroissement brutal et inattendu de la demande
- **Pour les médicaments sans alternative thérapeutique disponible :**
 - l'entreprise doit apporter sa collaboration à la mise en place de solutions alternatives et des mesures d'accompagnement nécessaires

Le formulaire de déclaration

Médicaments dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle, est susceptible d'entraîner un problème de santé publique

- **Données administratives**
- **Etat des lieux : circuit de distribution, stock disponible, volume des ventes, autres pays concernés**
- **Date prévisible de la rupture de stock**
- **Date prévisible de remise à disposition**
- **Contexte de la rupture de stock**
- **Solutions correctives envisagées**
- **communication**

La diffusion de l'information pour les professionnels de santé et les patients

- **Le site de l'AFSSAPS :**
 - recense les médicaments faisant l'objet de difficultés d'approvisionnement
 - ne concerne que les médicaments à usage humain sans alternative thérapeutique disponible pour certains patients ou dont les difficultés d'approvisionnement à l'officine et/ou à l'hôpital, peuvent entraîner un risque de santé publique.
 - compte tenu de leur spécificité, les médicaments dérivés du sang ne sont pas mentionnés à ce jour dans cette rubrique
- **Le laboratoire responsable de la commercialisation du médicament en France :**
 - il est l'interlocuteur privilégié des personnes souhaitant des informations complémentaires

Le site de l'AFSSAPS : la liste

disponibilité du médicament

-  non
-  particulière
-  oui

Liste des médicaments indispensables en rupture de stock ou en arrêt de commercialisation

Cliquez sur le nom de la spécialité pour plus d'infos

Spécialité (Substance Active)	Laboratoire	Date de signalement	Contexte	Etat des stock
ALTIM 3,75 mg/1,5 ml, suspension injectable en seringue pré-remplie (cortivazol)	SANOFI - AVENTIS	15/11/2007	rupture de stock	
AMSALYO 75 mg, poudre pour solution pour perfusion (amsacrine)	PROSTRAKAN PHARMA	09/01/2008	remise à disposition	
BACITRACINE MARTINET 50 000 UI POUR CENT, collyre en solution (bacitracine)	NOVARTIS PHARMA S.A.S.	03/07/2003	arrêt de commercialisation	

Spécialité (Substance Active)	Laboratoire	Date de signalement	Contexte	Etat des stock
AXEPIM 0.5g - AXEPIM 1 g - AXEPIM 2 g poudre pour usage parentéral (céfépime)	BRISTOL MYERS SQUIBB (BMS)	19/09/2007	remise à disposition	
BACITRACINE MARTINET 50 000 UI POUR CENT, collyre en solution (bacitracine)	NOVARTIS PHARMA S.A.S.	03/07/2003	arrêt de commercialisation	
FOSFOCINE 1 g I.V., poudre et solution pour préparation injectable FOSFOCINE 4 g I.V., poudre et solution pour préparation injectable pour perfusion (fosfomycine)	SANOFI AVENTIS	04/05/2006	rupture de stock	
FUNGIZONE 250 mg, gélule (amphotéricine B)	BRISTOL MYERS SQUIBB (BMS)	19/12/2006	remise à disposition	
FUNGIZONE 10 pour cent suspension buvable FUNGIZONE nourrissons et enfants 10 pour cent suspension buvable (amphotéricine B)	BRISTOL-MYERS SQUIBB	01/09/2006	remise à disposition	
MENOMUNE poudre et solvant pour solution injectable (vaccin méningococcique polysidique A, C, Y, W135)	SANOFI-PASTEUR MSD SNC	09/01/2008	rupture de stock	
NIVAQUINE 100 mg, comprimé sécable NIVAQUINE 25 mg / 5 ml, sirop (chloroquine)	SANOFI-AVENTIS	08/10/2007	rupture de stock	
ORACILLINE 250 000 U.I./5 ml, suspension buvable ORACILLINE 500 000 U.I./5 ml, suspension buvable ORACILLINE 1000 000 U.I./10 ml, suspension buvable (benzathine phénoxy méthylpénicilline)	SCHWARZ PHARMA	11/04/08	rupture de stock	
RIMIFON 150 mg & RIMIFON 50 mg, comprimé (isoniazide)	PHARMION DEVELOPPEMENT	12/05/2006	remise à disposition	
SEPTOPAL 4.5 mg, bille pour usage chirurgical (gentamicine)	BIOMET FRANCE	juin 2006	arrêt de commercialisation	

Le site de l'AFSSAPS : le médicament

ORACILLINE 250 000 U.I./5 ml, suspension buvable
ORACILLINE 500 000 U.I./5 ml, suspension buvable
ORACILLINE 1000 000 U.I./10 ml, suspension buvable
(benzathine phénoxyéthylpénicilline)

indications :

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la pénicilline V. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles.

·En curatif :

angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique,

infections cutanées bénignes à germes sensibles,

·En prophylaxie :

prophylaxie des rechutes de RAA

prophylaxie de l'érysipèle récidivant,

prophylaxie des sujets contacts dans l'entourage d'une scarlatine,

prophylaxie des infections à pneumocoques chez les splénectomisés, les drépanocytaires majeurs et les autres aspléniques fonctionnels

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

laboratoire exploitant	Schwarz Pharma
date de signalement à l'Afssaps	11/04/2008
origine du signalement	Afssaps (département des alertes)
observations particulières	<ul style="list-style-type: none"> - Rupture de stock lié aux <u>rappels de lots en date du 17/04/08</u> (retrait Med08/A13/B10) - La forme comprimé à 1 000 000 UI (ORACILLINE comprimé) est toujours disponible - Alternatives aux suspensions buvables d'ORACILLINE pendant la période de rupture de stock : <ul style="list-style-type: none"> · en curatif : d'autres antibiotiques sont disponibles en fonction de l'indication thérapeutique · en prophylaxie : il est recommandé dans ce contexte de recourir à l'amoxicilline en suspension buvable à la posologie de 20 mg/kg/jour en 2 prises (10 mg/kg/prise) sans dépasser 1 g/jour - Recherche en cours d'une autre source d'approvisionnement de suspension buvable de benzathine phénoxyéthylpénicilline - <u>Lettre d'information d'UCB aux professionnels de santé en date du 25/04/08</u>

Le site de l'AFSSAPS : le médicament

ORACILLINE 250 000 U.I./5 ml, suspension buvable
ORACILLINE 500 000 U.I./5 ml, suspension buvable
ORACILLINE 1000 000 U.I./10 ml, suspension buvable
(benzathine phénoxy méthylpénicilline)

indications :

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la pénicilline V. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles.

.En curatif :

angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique,
infections cutanées bénignes à germes sensibles,

.En prophylaxie :

prophylaxie des rechutes de RAA
prophylaxie de l'érysipèle récidivant,
prophylaxie des sujets contacts dans l'entourage d'une scarlatine,
prophylaxie des infections à pneumocoques chez les splénectomisés, les
drépanocytaires majeurs et les autres aspléniques fonctionnels

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Le site de l'AFSSAPS : le médicament

laboratoire exploitant	Schwarz Pharma
date de signalement à l'Afssaps :	11/04/2008
origine du signalement	Afssaps (département des alertes)

Le site de l'AFSSAPS : le médicament

observations particulières

- Rupture de stock lié aux rappels de lots en date du 17/04/08 (retrait Med08/A13/B10)
- La forme comprimé à 1 000 000 UI (ORACILLINE comprimé) est toujours disponible
- Alternatives aux suspensions buvables d'ORACILLINE pendant la période de rupture de stock :
 - en curatif : d'autres antibiotiques sont disponibles en fonction de l'indication thérapeutique
 - en prophylaxie : il est recommandé dans ce contexte de recourir à l'amoxicilline en suspension buvable à la posologie de 20 mg/kg/jour en 2 prises (10 mg/kg/prise) sans dépasser 1 g/jour
- Recherche en cours d'une autre source d'approvisionnement de suspension buvable de benzathine phenoxymethylpenicilline
- Lettre d'information d'UCB aux professionnels de santé en date du 25/04/08

Gérer mais aussi prévenir ? Quelles causes pour ces pénuries ?

A chacun des niveaux de la chaîne d'approvisionnement

- **Fourniture des matières premières**
- **Production**
- **Stockage, distribution et vente**

- **Origine des matières premières :**
 - acteurs traditionnels :
 - industrie chimique
 - laboratoires pharmaceutiques
 - acteurs émergents : forte délocalisation
 - industrie chimique des pays émergents (moindres contraintes environnementales)
- **Risques :**
 - problèmes de contrôle de qualité
 - problèmes de choix stratégiques et de priorités

- **Origine de la production :**
 - acteurs traditionnels : laboratoires pharmaceutiques
 - acteurs émergents :
 - façonniers pharmaceutiques : 50/220 sites de production en France
 - les laboratoires traditionnels cèdent leurs usines
 - le marché du générique progresse, avec
 - 60% des unités produites en France
 - 37% des unités produites dans l'UE
 - 3% des unités hors UE (Inde notamment)
 - faible délocalisation pour l'instant

- **Risques :**
 - liés à des perspectives de délocalisation croissante
 - problèmes de contrôle de qualité : coûts importants
 - « accidents de traitement » par rupture des approvisionnements
 - liés à des variations de réglementation
 - temps nécessaire d'adaptation des usines

- **Rupture dans la répartition des parts de marché entre les firmes :**
 - arrêts de commercialisation
 - cessations de production même transitoires
- **Variabilité de la demande :**
 - particulièrement sensible dans le domaine de l'infectiologie et de la vaccinologie
 - des besoins très souvent difficiles à estimer, même sur des délais courts

Quelles mesures pour éviter une pénurie ?

- **Un contrôle strict des différentes étapes de la chaîne d'approvisionnement du médicament**
- **Une collaboration étroite entre producteurs et régulateurs**
 - pour anticiper les crises (information précoce)
 - pour mettre en place des mesures correctives adaptées
- **Une collaboration étroite entre producteurs et scientifiques**
 - pour développer des approches thérapeutiques variées
 - pour partager les données de santé publique nécessaires à l'évaluation des besoins
- **Une collaboration étroite entre producteurs et « payeurs »**
 - pour favoriser le maintien de « vieilles » molécules et la production diversifiée
 - pour permettre, dans les cas le justifiant, une production « provisionnelle » d'anti-infectieux