

Gestion des pénuries d'anti-infectieux

Dr S Alfandari

CH Tourcoing

SPILF

Merci à B Castan et R Gauzit (comité des référentiels de la SPILF) pour de nombreuses diapos

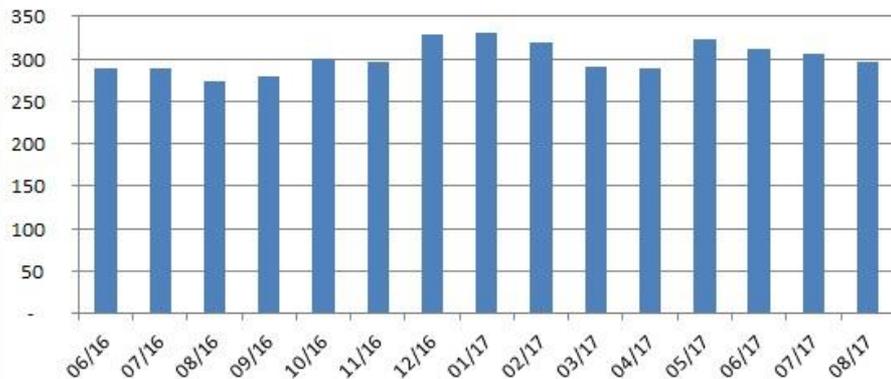
Menu

- ▶ Les causes de la pénurie
- ▶ La réponse nationale
- ▶ Comme faire dans son établissement

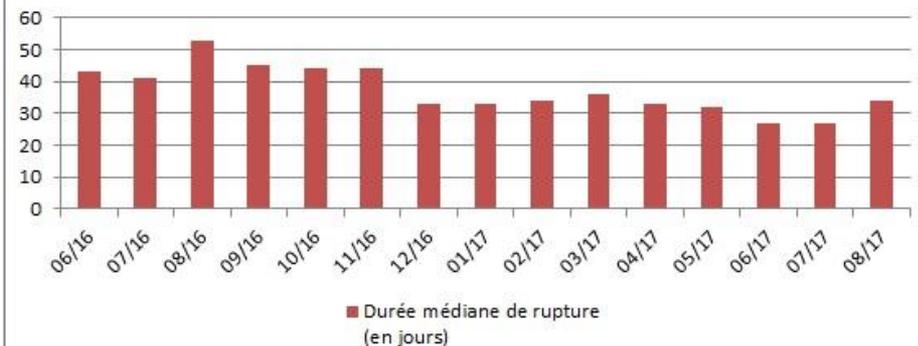
Qu'est ce que la pénurie ?

- Rupture d'approvisionnement : indisponibilité dans le réseau de distribution > 72 h
 - Soit de stock soit rupture dans la chaîne de distribution
- Rupture de stock : plus de disponibilité chez l'exploitant
- Ces ruptures sont mondiales, régionales, ou nationales
- Arrêt de commercialisation (non rentable) ex ticarcilline/ac.clav

Nombre de CIP déclarés en rupture



Durées médianes des ruptures d'approvisionnement déclarées en officine



CIP (code de référence produit)

Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le Portail DP-Ruptures en août 2017 (depuis le 1er février 2015)

Catégories de médicaments (par classe ATC1)	Tous médicaments (1)			
	Nombre de CIP en rupture (2)	Nombre de codes CIP commercialisés (par catégorie) (3)	Pourcentage de codes CIP en rupture (par catégorie)	Durée médiane de rupture (en jours)
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	44	2 156	2,0%	31
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	6	584	1,0%	12
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	34	3 521	1,0%	38
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	36	604	6,0%	31
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES	24	735	3,3%	44
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES	5	217	2,3%	34
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE*	23	1 125	2,0%	82
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	1	445	0,2%	10
MUSCLE ET SQUELETTE	19	610	3,1%	113
SYSTEME NERVEUX	54	2 526	2,1%	20
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	2	72	2,8%	62
SYSTEME RESPIRATOIRE	21	800	2,6%	20
ORGANES SENSORIELS	17	331	5,1%	15
DIVERS	8	852	0,9%	339
pas classe ATC	2	223	0,9%	5
Total général	296	14 801	2,0%	34

*dont Vaccins	17	63	27,0%	78,0
---------------	----	----	-------	------

- ▶ Fosfomycine
- ▶ Extencilline
- ▶ Pénicillines M,
- ▶ Amoxicilline/ac. clav

Fréquence des pénuries

- ▶ ANSM 2017 :
 - rupture d'approvisionnement x 12 depuis 2008
- ▶ Tous les jours 5 % des médicaments commandés sont en rupture, pour une durée moyenne de 90 j
- ▶ **Anti-infectieux systémiques** (fev 2015 à aout 2017)
 - 23 CIP en rupture
 - Durée médiane de rupture: 82j

Ruptures d'approvisionnement : causes, actions de prévention et de résolution

POINTS DE RUPTURE ET LEURS CAUSES

EXTRACTION DES MATIÈRES PREMIÈRES

- Diminution des réserves
- Problèmes géopolitiques, climatiques, économiques des pays producteurs
- Demande imprévue et trop élevée
- Problème de transport
- Suspension d'activité suite à une inspection
- Concentration de la production

SYNTHÈSE DU PRINCIPE ACTIF/ EXCIPIENT

- Défaillance momentanée de production
- Qualité insuffisante par rapport aux exigences sanitaires
- Fermetures de sites liées aux inspections sanitaires
- Concentration de la production

USINES PHARMACEUTIQUES DE FABRICATION ET/OU DE CONDITIONNEMENT

- Spécialisation trop poussée
- Concentration des sites de production
- Problèmes techniques, qualitatifs, économiques, de non-conformité des lots aux exigences de qualité
- Augmentation des ventes non prévisible
- Délais techniques et administratifs de validation-qualification

CENTRES DE DISTRIBUTION DE L'EXPLOITANT (INTERNE OU PAR DÉPOSITAIRE...)

- Gestion optimisée
- Distribution sélective
- Exigence « zéro défaut »
- Variation élevée de la demande
- Défaillances techniques, informatiques
- Défaillance des transports

GROSSISTES-RÉPARTITEURS

- Adéquation aux besoins locaux
- Organisation entre les différentes plates-formes
- Import/export intra-Union européenne

PHARMACIES D'OFFICINE ET PUI

- Officine et PUI : sélection d'un unique GR
- Officine : constitution de réserves (ou stocks) de précaution (pharmacies en ruptures non concernées)

- 80 % des usines localisées en Chine et en Inde (rentabilité et pollution), contre 20% en 1990)
- 1 ou 2 usines fournissant le monde entier

Antibiotiques hospitaliers, 2 exemples

Pipéracilline/tazobactam

Explosion dans l'usine chinoise
qui fait la matière première



Arrêt brutal de production
(Panpharma, Mylan, Frezenius)
fournisseurs français



Contingentement mars 2017

Céfotaxime

Envolée des volumes de vente
+ 67 % depuis février 2017
+ 50 % pour Panpharma
principal fournisseur



Non prévue (prévisible ?)
Raisons ?



Contingentement fin mars 2017

Course à la rentabilité

- ▶ Production à flux tendu, peut conditionner la rentabilité économique du modèle
- ▶ Regroupements d'achats (dans un but de diminution des prix) peut désorganiser le marché : ↗ ou ↘ brutales des achats, incompatibles avec activité industrielle stable et approvisionnement « fluide »

Problème des reports de prescriptions :

- ▶ Comment prévoir les conséquences du report de prescription des pénicillines M sur la céfazoline (marché calibré pour la prophylaxie chirurgicale) ?
- ▶ Relations entre rupture d'amoxicilline/ac.clav, celle de pipéracilline/tazo et celle du céfotaxime ?... Quid de la ceftriaxone à moyen terme ?
- ▶ Pas de vision claire ni de l'ANSM, ni des industriels...

- ▶ Dans la plupart des cas, 1 fournisseur pour le totalité d'un lot (prix négocié)
- ▶ Le fournisseur est soumis à la loi du marché
 - Sanctions financières prévues si retard de livraison ou non livraison
- ▶ Si le fournisseur ne peut honorer une commande (même s'il n'est pas responsable de la rupture)
 - → achat auprès d'un autre fournisseur, mais hors marché avec prix libre (2 à 5 fois supérieur)
 - → la différence de prix doit être remboursée par le fournisseur qui a signé le marché
- ▶ Fosfomycine achetée par ANSM en Espagne a prix non négocié
 - → différence remboursée par le labo qui avait le marché

Gestion par l'ANSM (en relation avec les fournisseurs)

- ▶ « Essayer » d'analyser la situation et l'évolution dans le temps (état des « stocks » des autres fournisseurs, perspectives d'approvisionnement...)
- ▶ Décision avec le ou les exploitants d'un contingentement
 - 80 %.. 50 % des commandes sont (théoriquement) fournies
 - Disparités régionales +++ (mieux vaut être un « gros »)
- ▶ Proposer des réponses adaptées, pour des problèmes différents
- ▶ Proposer des alternatives, non inférieures, sans majorer le profil de tolérance
- ▶ Difficultés variables suivant la classe de médicament

Réponse spécifique pour les anti-infectieux

Les 2 temps de la riposte:



Veille et Alerte: ANSM

Comité des référentiels de la SPILF et GPIP

Saisine de l'ANSM

de 2 à 8 jours

Conférence téléphonique

Texte de propositions

Mise en ligne sur les sites ANSM/ SPILF

Fosfomycine (janvier 2016)

- ▶ Rupture mondiale de matière première, avec contingentement des formes 1 et 4 g
- ▶ Janvier 2016 : saisine ANSM

Pas de propositions d'alternatives, limitations des indications

« Compte tenu de l'évolution des résistances bactériennes, de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible, et de stocks très limités de produit, la fosfomycine injectable doit être réservée aux infections à bacilles à Gram négatif multi résistants, en particulier non fermentants, quand il n'existe pas d'alternative.

Nombreuses alternatives disponibles pour les infections à CG+ dont SARM, y compris dans les infections neuroméningées et ostéo-articulaires ».

Mars 2016 : mise à disposition de fosfomycine «espagnole» (filtre 0,45 micron)... probablement pas d'AMM hors contexte de pénurie !



Pénicillines M (février 2016)

- Rupture mondiale de stock de pénicillines M
- Saisine 9 février 2016 document finalisé 19 février 2016

Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock

Ces propositions ne devront plus être considérées dès lors que les pénicillines du groupe M parentérales seront à nouveau disponibles



Propositions d'alternatives pour chaque situation clinique
Large place à la céfazoline
Encadré bonne usage de la céfazoline
Tableaux de synthèse

*Alternatives proposées par défaut dans ce contexte de pénurie.
Ne remettent pas en cause le positionnement des pénicillines M dans les recommandations
Péni M restent essentielle et irremplaçable dans l'arsenal thérapeutique*

Amoxicilline/ac.clavulanique (janvier 17)

- Tension d'approvisionnement 1 g/200 mg injectable
- Rupture de stock 500 mg/50 mg et 2 g/200 mg injectables
- Saisine ANSM 23 janvier 17
- Avril 17 : importation par GSK de produits destinés à la Belgique



Réponses à la saisine de l'ANSM du 23 Janvier 2017, sur les ruptures de stock de 2 dosages d'amox/ac.clav injectables (500 mg/50mg et 2000 mg/200 mg)

Adultes

Dans toutes les situations où l'AAC injectable 2gr/200 mg est recommandé, il est préconisé d'utiliser l'AAC 1g/200mg associé à l'amoxicilline injectable 1 gr, à chaque administration.

Pédiatrie

Les situations où l'AAC injectable est recommandé en premier choix ont été listées à partir des recommandations du guide d'antibiothérapie du GPIP publié en 2016 (1). Un deuxième choix est proposé pour chacune de ces situations. Il a également été tenu compte des pénuries actuelles (pénicillines M injectables et cefamandole...)

Pipéracilline/tazobactam (mai 17)

- Fin mars 17 : contingentement (80 %) pour la forme 4 g
- Tensions d'approvisionnement au moins → août
- Au delà, amélioration de la situation « possible »
- Pas de saisine ANSM



- Pas de recommandations sur la traitement probabiliste lorsque Pip/Taz est indiqué
- Rappel de l'importance des prélèvements microbiologiques préalables dans ces situations
- Insister sur des durées de traitements courtes (propositions du comité des référentiels de la SPILF – MMI mars 2017)
- Réévaluation systématique à 48-72 h
- Rappel de l'importance de la désescalade ou si impossibilité choix d'une stratégie équivalente à Pip- Taz évitant les carbapénèmes.

Céfotaxime (mai 17)

- Envolée des volumes de vente + 67 % depuis février 2017 (+ 50 % pour Panpharma principal fournisseur)
- Fin mars 17 : contingentement (80 %) pour les formes 1 et 2 g
- Mai 2017 : contingentement renforcé à 50 % pour toutes les présentations (pour éviter les reports entre dosage)
- Attention particulière sur forme à 500 mg (ceftriaxone CI en néo-nat)
- Forme 1 g : approvisionnement (à hauteur de 80 %) pour juin/juillet/août... après ?
- Forme 2 g : contingentement à 50 % pour juin... pas de fourniture avant juillet... puis fourniture pour 3, 5 mois

Cefépime, ceftazidime, ceftriaxone

- Pas de problème...

Perspectives

- Groupe de travail ANSM/ SPILF-GPIP-ONERBA: Veille/réponse
- Mise en place d'un tableau de bord pour la surveillance de la disponibilité des Molécules/Vaccins , avec mises à jour régulières, précisant:
 - ❖ Motif de la rupture d'approvisionnement
 - ❖ Etat actuel 3 codes couleurs:
 - Normal, ■ tension d'approvisionnement, ■ rupture de stock.
 - ❖ Perspectives d'évolution: Idem ■ ■ ■
 - ❖ Recommandations alternatives? OUI/NON
 - ❖ Suivi des Molécules concernées et alternatives

Pour le moment difficile à faire...
informations parcellaires

Diapositive empruntée à B Castan

Gestion des pénuries dans un établissement

- ▶ L'information initiale peut venir
 - De collègues d'autres hôpitaux/régions
 - Du fabricant
 - De l'ANSM
- ▶ Communiquer
 - Le premier au courant (infectiologue, référent ATB, pharmacien) doit prévenir les autres

Questions à poser

- ▶ Niveau de consommation de la molécule en rupture
 - Volume global
 - Services les plus consommateurs
- ▶ Durée annoncée (ou pas de la rupture)
- ▶ Indications de la molécule
- ▶ Existence de recommandations d'alternatives

Actions à anticiper:

- ▶ Commandes selon stock/débit
- ▶ Recommandations locales
 - Si pas de recos sociétés savantes
 - Molécule(s) de remplacement par indication
 - Situations sans alternative possible: priorisation
- ▶ Calendrier communication interne

Actions à anticiper

- ▶ Si priorisation, comment assurer le respect des priorités ?
 - Autorisation du référent ATB pré prescription ?
 - Avis du référent post prescription (h24-28) ?
 - Ordonnance spécifique si pres papier ?
 - Possibilité de formulaire informatique rapide à mettre en œuvre si pres informatique ?
- ▶ Si rupture totale, s'assurer que tous les prescripteurs (y compris les gardes extérieures) ont l'info pour qu'ils ne prescrivent pas un ATB indisponible...
- ▶ En profiter pour travailler sur les durées trop longues d'ATB

Conclusions

- ▶ Les ruptures de stock sont la pour longtemps,
- ▶ Solutions Fr/UE:
 - Relocaliser des productions en Fr/UE pour les molécules stratégiques
- ▶ Solutions locales
 - Anticiper
 - Renforcer le bon usage des ATB