

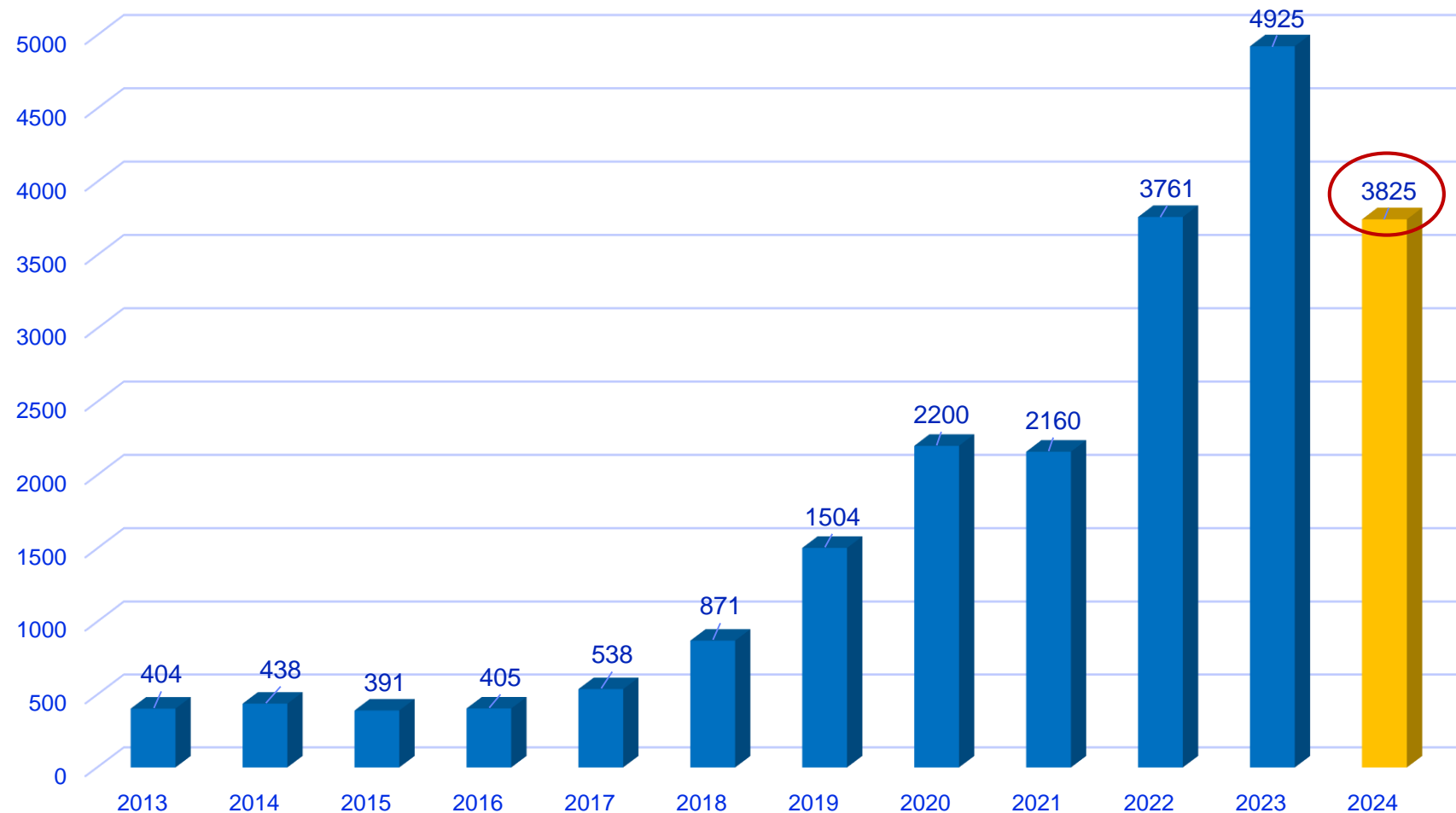
Pénurie des antituberculeux Etat des lieux

Journée nationale sur la tuberculose

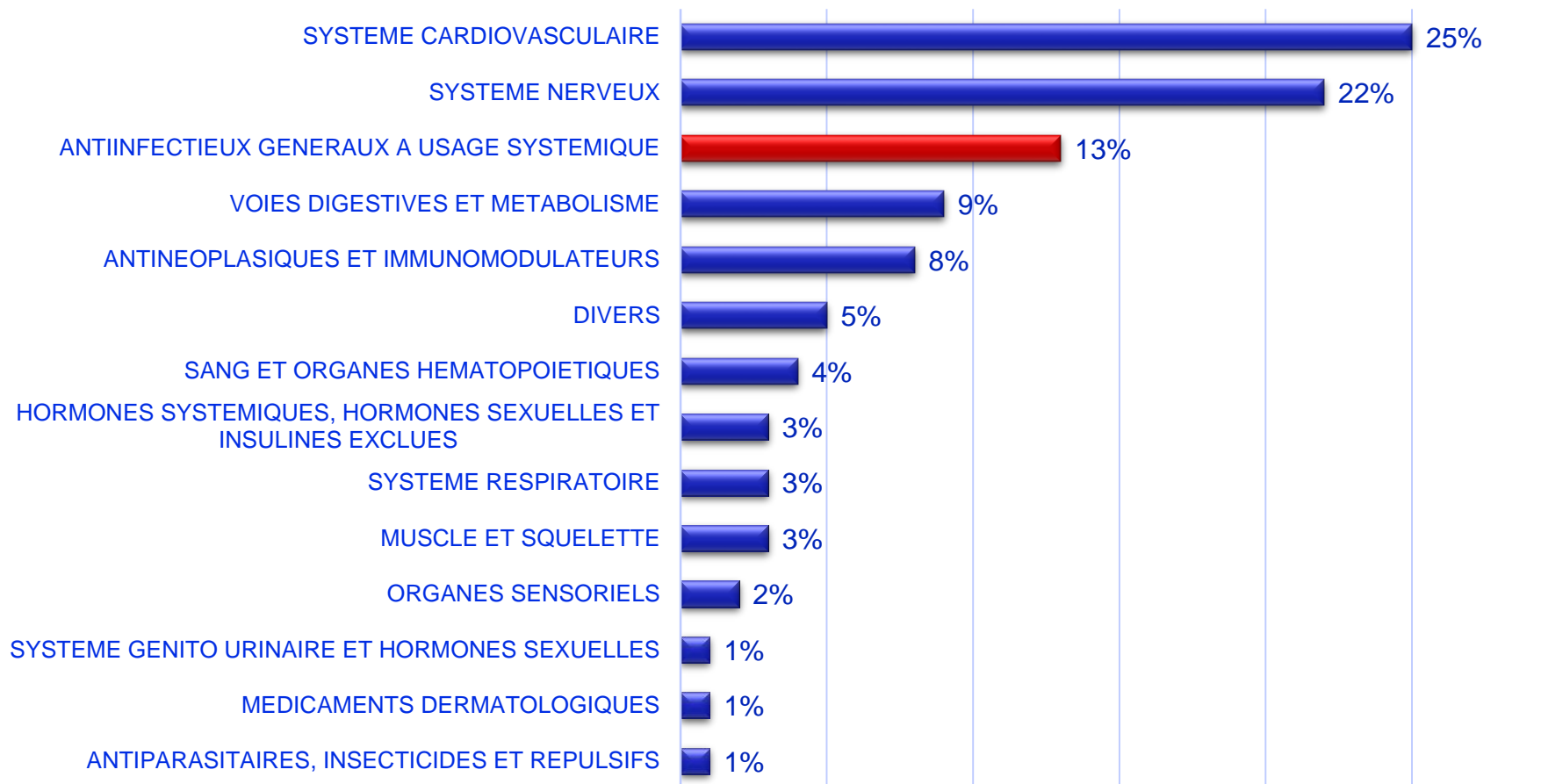
Alban DHANANI

28 mars 2025

Évolution des signalements de ruptures et risques de ruptures de stocks

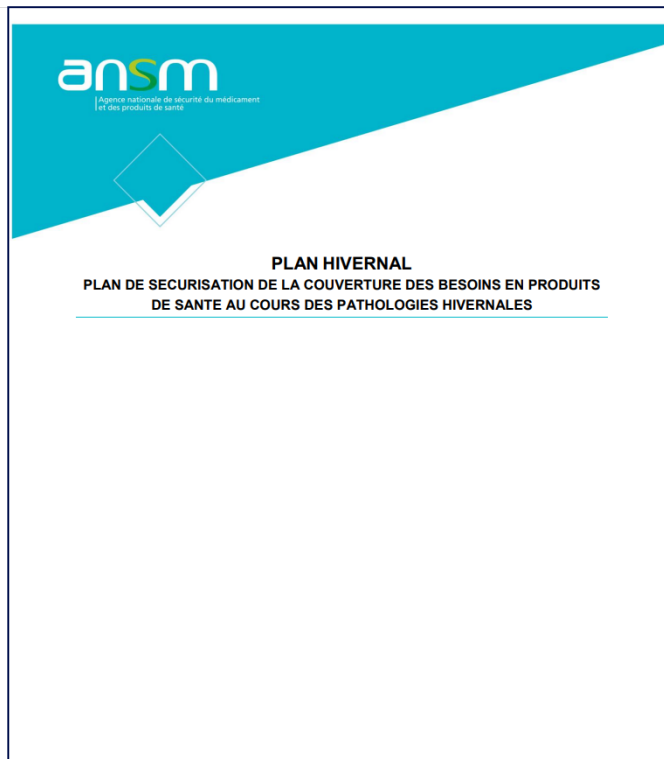


Signalements de ruptures et risques de ruptures de stocks par classe thérapeutique en 2024



Stratégies déployées en collaboration avec l'ensemble des acteurs

les pénuries des médicaments au cours de



Tout médicament en tension d'approvisionnement

- Charte d'engagement des acteurs de la chaîne du médicament pour un accès équitable des patients aux médicaments faisant l'objet de tensions d'approvisionnement

Charte d'engagement

Des acteurs de la chaîne du médicament

Pour un accès équitable des patients aux médicaments faisant l'objet de tensions d'approvisionnement

La charte continue de s'appliquer pour tout médicament en tension

Feuille de route ministérielle 2024 - 2027



Tensions d'approvisionnement de médicaments utilisés dans la tuberculose

Tensions d'approvisionnement - antituberculeux

- **Rifampicine seule ou combinée**

- Mise en place d'un contingentement qualitatif/médicalisé (avril 2024) puis quantitatif (février 2025)

- **Fluoroquinolones**

- **Moxifloxacin 400 mg, comprimé** – Fin 2024 : rupture sèche pour 2 laboratoires avec contingentement quantitatif et augmentation de l'approvisionnement du marché par les autres laboratoires
- **Levofloxacin 500 mg, comprimé** – Janvier 2025 : contingentement quantitatif et importation de produits en provenance du marché espagnol

- **Linézolide**

- **Linézolide 2 mg/mL, solution pour perfusion** – 2024 : contingentement quantitatif et importation de produits depuis l'Allemagne
- **Linézolide 600 mg, comprimé** – Septembre 2024 & Février 2025 : contingentement quantitatif et importation de produits depuis la Suède

Conserver notre patrimoine antibactérien

- Chaque année des antibiotiques disparaissent de notre arsenal thérapeutique (*arrêt de commercialisation suivi du retrait de l'AMM*) avec des impacts majeurs pour la prise en charge des patients
- Des molécules utilisées dans le traitement de la tuberculose sont impactées et certaines formes pharmaceutiques sont menacées :
 - Moxifloxacine injectable : 1 seule spécialité disponible qui pourrait bientôt disparaître...
- Il est urgent de garantir la disponibilité des antibactériens afin de maintenir une diversité pharmacologique absolument nécessaire notamment pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens

Dans un contexte de carence d'antibiotiques innovants et de menace croissante de bactéries résistantes, il est donc indispensable de conserver notre « **patrimoine antibactérien** » composé pour l'essentiel ***de vieilles molécules***

Pénurie des médicaments à base de rifampicine seule ou combinée

Chronologie : pénurie en rifampicine seule ou combinée

- **14/03/2024** : le laboratoire EuroApi annonce que sa filiale italienne suspend la production de tous les principes actifs sur son site de Brindisi.
 - défaillances du contrôle qualité, imputables à de potentiels manquements au niveau local,
 - le site de Brindisi produit 11 principes actifs et intermédiaires, principalement des anti-infectieux dont la spiramycine, la rifaximine, la rifampicine, la dalbavancine et la téicoplanine.
- **04/04/2024** : les opérations de fabrication et la libération des principes actifs fabriqués sur ce site ont été suspendues par l'Agence italienne des médicaments (AIFA).
- **Avril 2024** : à la demande de l'ANSM → mis en place d'un **contingentement qualitatif** par les 2 laboratoires concernés : Sanofi et Sandoz
- **18/04/2024** : publication des recommandations de l'ANSM après consultations des parties prenantes - ***Rifampicine : conduites à tenir dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement***
- **30/08/2024** : redémarrage de l'usine d'EuroApi à Brindisi – Italie
- **Décembre 2024** : fabrication des premiers lots de produits finis
- **Janvier 2025** : reconstitutions des stocks
- **03/02/2025** : allègement du contingentement.

Les spécialités disponibles en France concernées par le contingentement qualitatif

- Spécialités du laboratoire Sanofi : **production Brindisi - Italie**

Substances actives	Formes pharmaceutiques	Spécialités
Rifampicine seule	Suspension buvable	RIFADINE 2%, suspension buvable
	Gélule	RIFADINE 300 mg, gélule
	Solution injectable	RIFADINE IV 600 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion
Rifampicine associée		
Rifampicine + isoniazide	Comprimé	RIFINAH 300mg/150 mg, comprimé enrobé
Rifampicine + isoniazide + pyrazinamide	Comprimé	RIFATER, comprimé enrobé

- Spécialités du laboratoire Sandoz : **production Gyeonggi – Corée du Sud**

Substances actives	Formes pharmaceutiques	Spécialité
Rifampicine seule	Gélule	RIMACTAN 300 mg, gélule

Instauration du traitement : restriction des indications

Jusqu'à un retour à la normale des approvisionnements, **la primo-prescription de la rifampicine est restreinte** aux prescripteurs exerçant en établissements de santé publics ou privés, ou aux centres de lutte antituberculeuse (CLAT), dans les situations suivantes :

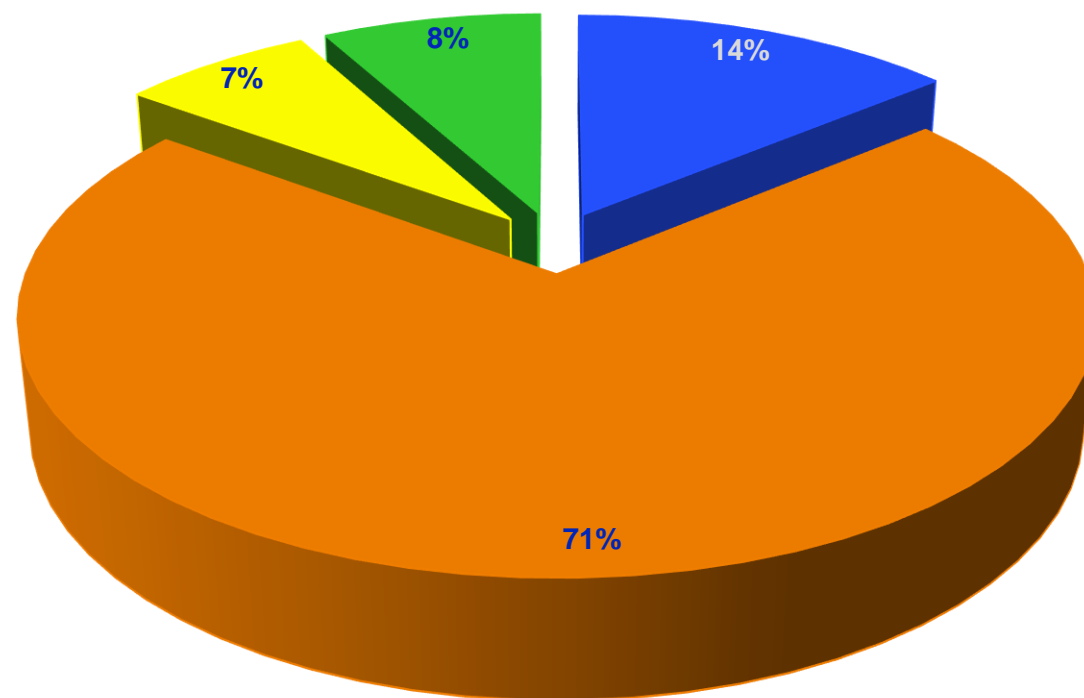
- *Tuberculose maladie ;*
- *Infections aiguës ostéo-articulaires sur matériel avec stratégie chirurgicale conservatrice, documentées à staphylocoque (doré ou à coagulase négative) ;*
- *Endocardites infectieuses sur matériel et infections de prothèse vasculaire avec rétention de l'implant, documentées à staphylocoque (doré ou à coagulase négative) ;*
- *Exceptionnellement, au cas par cas et après avis spécialisé, lorsqu'il n'existe pas d'alternative.*

Les prescripteurs en exercice libéral doivent se rapprocher des CLAT pour l'établissement de l'ordonnance de primo-prescription.

Les renouvellements de traitement ne sont pas restreints : les traitements en cours par rifampicine sont à poursuivre jusqu'à leur terme.

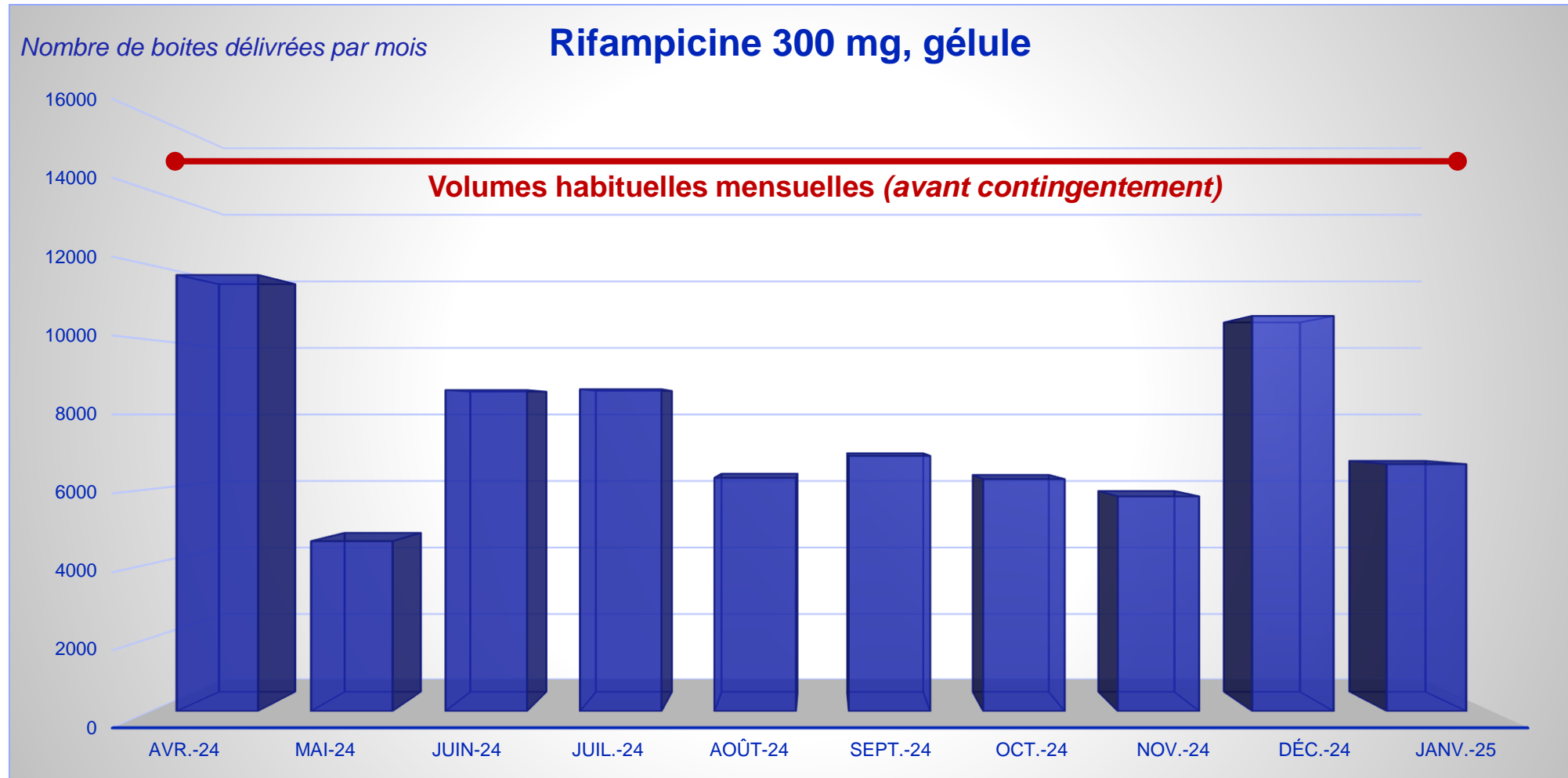
RIFADINE 300 mg : initiation de traitement par indication

- ◆ Répartition des prescriptions de RIFADINE 300 mg en initiation de traitement depuis la mise en place du contingentement en **avril 2024 jusqu'au 31 août 2024** (*contrôle simplifié à partir de septembre 2024*)



■ TB maladie ■ Infections os ■ Endocardites ■ Situation sans alternative

Rifampicine 300 mg : consommation mensuelle sous contingentement



Impact du contingentement qualitatif

- **Efficacité du contingentement : épargne réalisée sur le stock**
 - **≈ 50% de diminution de la consommation** des traitements avec la rifampicine seule et RIFINAH
 - **< 10% de diminution de la consommation** du RIFATER
 - Traitement de la tuberculose : report significatif sur les formes combinées
- ➔ **Stock régulé avec une fragilité (*niveau de stock moindre*) pour les formes combinées**
- ➔ **Dispositif ayant permis d'éviter une rupture de stock**

Impact du contingentement qualitatif

Principales difficultés rencontrées

- Formulaires incomplets / doublons / mises à jour des formulaires
- Volumétrie / Nombre de formulaires à valider dans un délai court
 - *> 50 000 formulaires reçus entre avril 2024 et janvier 2025*
- Manque de visibilité / retour sur la mise en place du contingentement qualitatif et la levée de ce contingentement par les différents acteurs
- Circulation de l'information / Communication envers les professionnels de santé
- Difficultés logistiques : livraisons directement aux pharmacies...
- Difficultés de prise en charge de certains patients
- Coût du dispositif et les ressources mobilisées en lien avec le nombre de patients concernés
- Insatisfactions/plaintes des professionnels de santé sur les difficultés rencontrées pour respecter la procédure (*remplissage des formulaires...*), obtenir le produit (*délai...*)

**Allègement du contingentement
depuis le 3 février 2025**

Allègement du contingentement

- Reprise de la production de spécialités contenant de la rifampicine sur le site d'EuroApi en Italie
- Le dispositif actuel de contingentement qualitatif est supprimé et remplacé par un **contingentement quantitatif** en ville et à l'hôpital depuis le **3 février 2025**
 - Rifampicine (RIFADINE et RIMACTAN) : 100% des besoins
 - RIFINAH : 100% des besoins
 - RIFATER : 75% des besoins
- Les restrictions d'indications thérapeutiques sont levées et l'obligation de remplir et d'envoyer les formulaires aux laboratoires concernés est supprimée

Remplacement du dispositif actuel par un contingentement quantitatif :

- **Les pharmacies des établissements de santé publics ou privés et les CLAT** peuvent commander les médicaments à base de rifampicine seule ou combinée à hauteur d'une quantité limitée par mois (*sur la base des volumes de vente réalisés en 2023*)
- **Les pharmacies d'officine** peuvent également commander ces médicaments directement auprès des grossistes-répartiteurs selon les quotas mis en place par ces derniers avec chaque officine
- Ce contingentement quantitatif sera maintenu le temps nécessaire pour une remise à disposition optimale de ces spécialités

En synthèse, accès aux antituberculeux

- Arsenal thérapeutique fragile avec pour certaines spécialités/certaines formes pharmaceutiques, 1 seul laboratoire pharmaceutique présent sur le marché
- Des difficultés d'approvisionnement récurrentes pour certaines spécialités
- En dernier recours, pour éviter une rupture totale → un dispositif de contingentement qualitatif très contraignant
 - RETEX Rifampicine effectué en vue d'améliorer/simplifier le dispositif (*développement d'outils informatiques...*)
- Problématique de l'accès aux formes pédiatriques
 - Absence d'AMM → autorisation d'accès compassionnel (Isoniazide 10mg/ml, solution buvable), formes combinées pédiatriques non disponibles...
- Absence de commercialisation en France
 - Prétomanide (DOVPRELA) : AMM européenne (Août 2020) → produit disponible par le biais d'importations

Merci pour votre attention

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.