Hospices Civils de Lyon

22 septembre 2016

Situations Critiques : le rôle du pharmacien hospitalier ?

Dr Céline MOCH
Pharmacien

Groupement Hospitalier Centre
Hôpital Edouard Herriot
Hospices Civils de Lyon

Rupture d'approvisionnement d'un médicament =

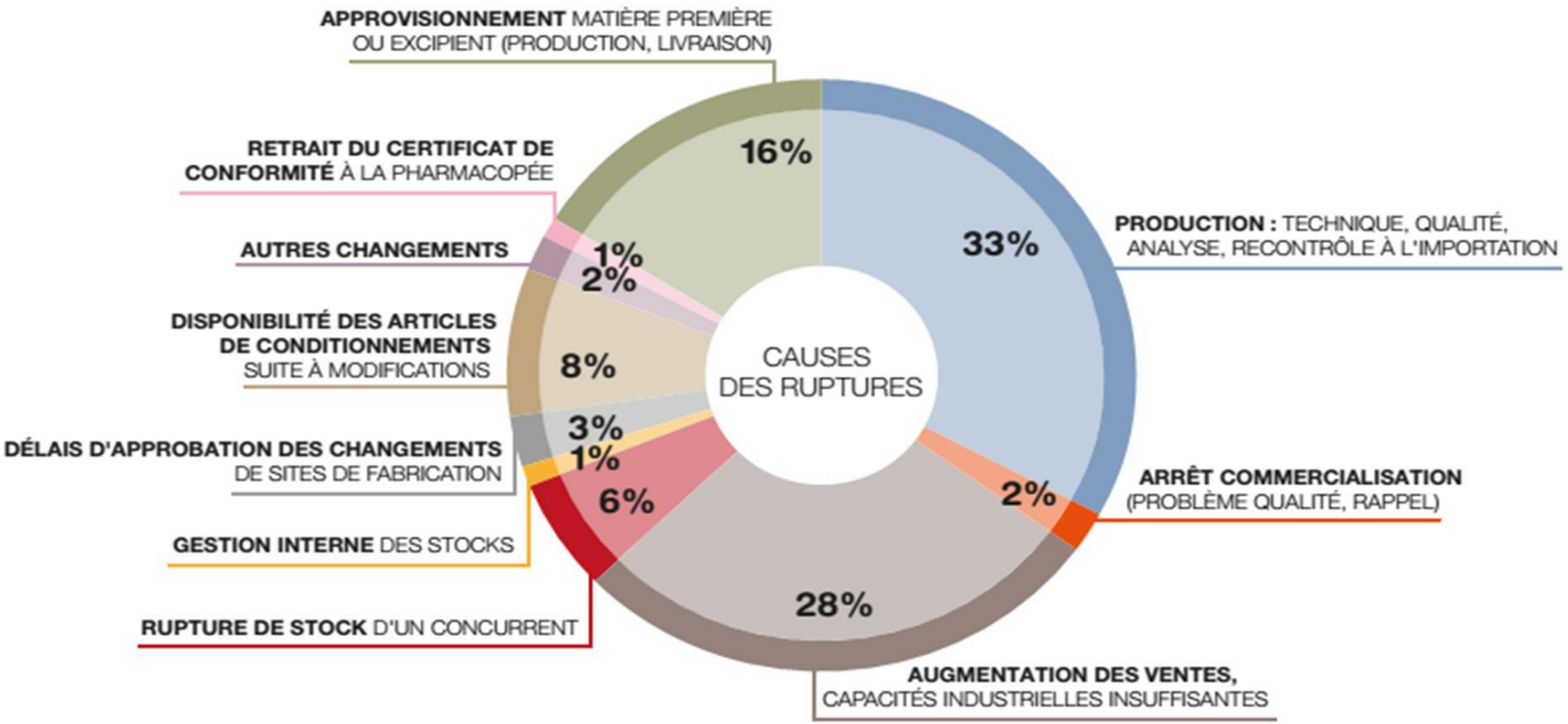
Incapacité pour une pharmacie d'officine ou une PUI d'un établissement (de santé ou médico-social) à dispenser un médicament à un patient dans un **délai de 72 heures**.

Causes possibles :

-Dysfonctionnements liés à la **fabrication** d'un médicament

-Dysfonctionnements liés à la **chaîne de distribution** d'un médicament

Novembre 2015



Source : Enquête Leem Septembre 2012 / Octobre 2013

Mauvaise répartition des médicaments entre régions et/ou surstockage sur un site

Stocks de médicaments peuvent être exportés vers des marchés plus lucratifs

Les difficultés de production sont à l'origine de la majorité des ruptures, laissant peu de place à l'anticipation.

Situation en Europe…

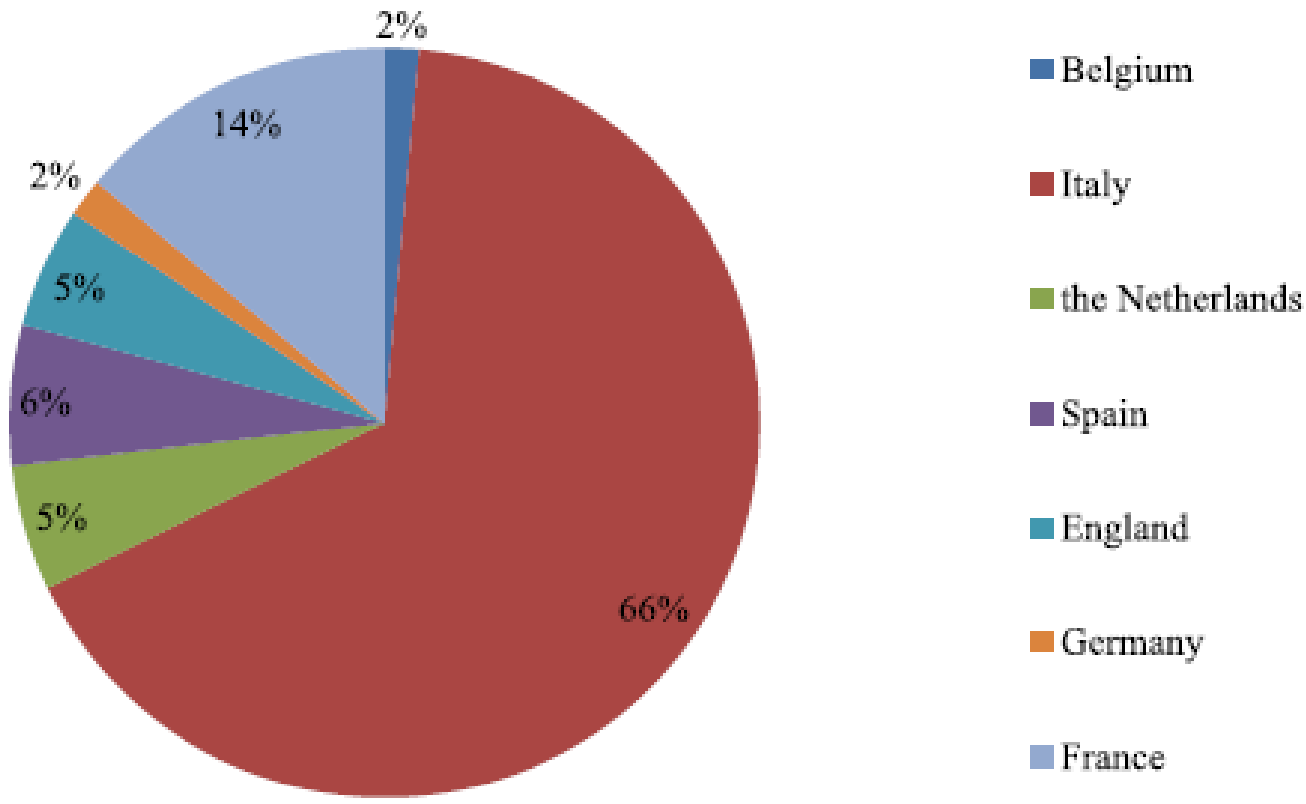


Figure 2 Proportion of reported shortages per country. n = 161.

Pauwels, BMC Health Services Research, 2014

Situation aux USA…

Key Elements of the FDA's Strategic Plan to Address Drug Shortages

Goal 1: Strengthen Mitigation Response
- Develop and/or streamline internal FDA processes
- Improve data and response tracking
- Clarify manufacturer's roles and responsibilities
- Enhance public communication about drug shortages

Goal 2: Develop Long-term Prevention Strategies
- Develop methods to prioritize and incentivize manufacturing quality
- Use regulatory science to identify early-warning signals of shortages
- Increase knowledge to develop new strategies to address shortages

Mazer-Amirshahi, Academic Emergency Medicine, 2014

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la santé : Dispositif de prévention des ruptures
→Décret du 28 septembre 2012
→Tous les acteurs concernés :

- **Exploitants :**
- Informer l'ANSM en cas d'anticipation d'une situation de rupture potentielle (délai, stocks disponibles…)
- Assurer l'approvisionnement des établissements autorisés à exercer l'activité de grossistes-répartiteurs
- Mettre en place des centres d'appel d'urgence
- Adresser à l'ARS un bilan trimestriel des approvisionnements en urgence et des déclarations

- **Grossistes-répartiteurs** : Respecter leurs obligations de service public

- **Pharmaciens** : Signaler les ruptures en médicaments via les centres d'appel d'urgence

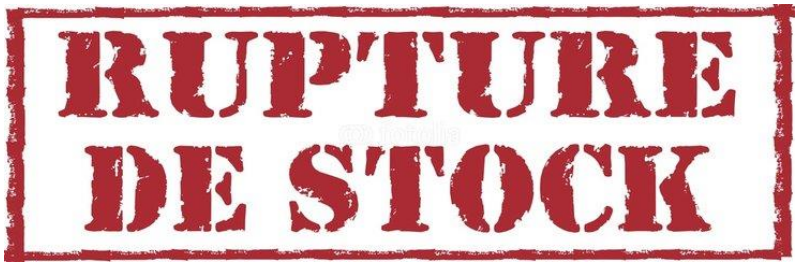
Augmentation des ruptures et des risques de rupture en produits indispensables :

Durée moyenne des ruptures 94 jours

Source étude LEEM

Année	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nb de ruptures	44	57	89	132	173	404	438

Source ANSM



X 10

Exemple de ruptures :

- BCG thérapie (Immucyst®, Oncotice®…)
- Orgaran®
- Calciparine®
- Fosfocine®
- Pentothal, Extencilline, Fosfomycine

↓

Importation de médicaments étrangers (Fosfocina, Sigmacillina, Thiopental)

Conséquences

- Concentration ou dosage différent ?
- Indications différentes ?
- Modalités de préparation et/ou d'administration différentes ?
- Conditionnement inadapté au milieu hospitalier ?
- Notice en français pour les médicaments destinés à un marché étranger ?
- Traçabilité des médicaments importés lors de déclaration de pharmacovigilance ?
- Changement de pratique ?

La presse grand public en parle…

« De plus en plus de ruptures de stocks de médicaments », Le Figaro, Mai 2014

« Alerte sur les médicaments en rupture de stock », Metronews, Avril 2015

« Quand les industriels expliquent les ruptures de stock des médicaments », Le Point, Mai 2014

« Médicaments : épidémie de pénuries », Le Monde, Novembre 2013

metronews Le Point LE FIGARO Le Monde

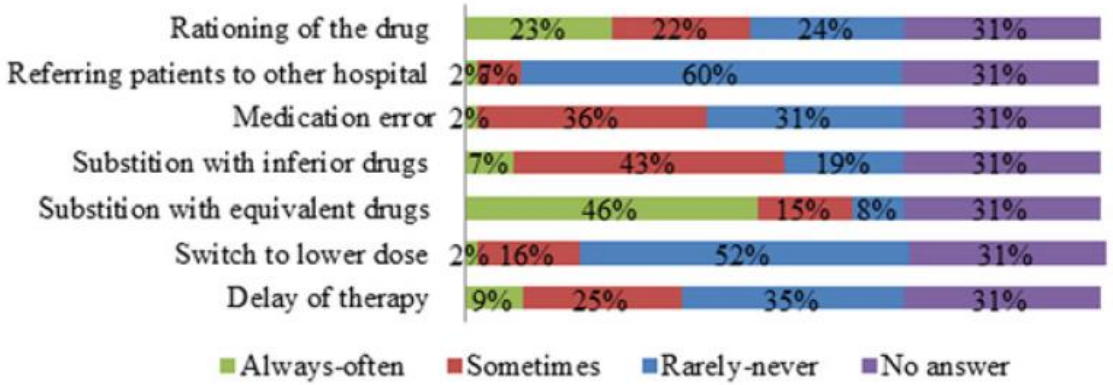


Fig 4. Answers to the question "What clinical impact has a drug shortage already caused in your hospital?" The relative number of respondents per answer was shown (n = 161). The answer "always" and "often" as well as "never" and "rarely" were grouped for the sake of clarity.

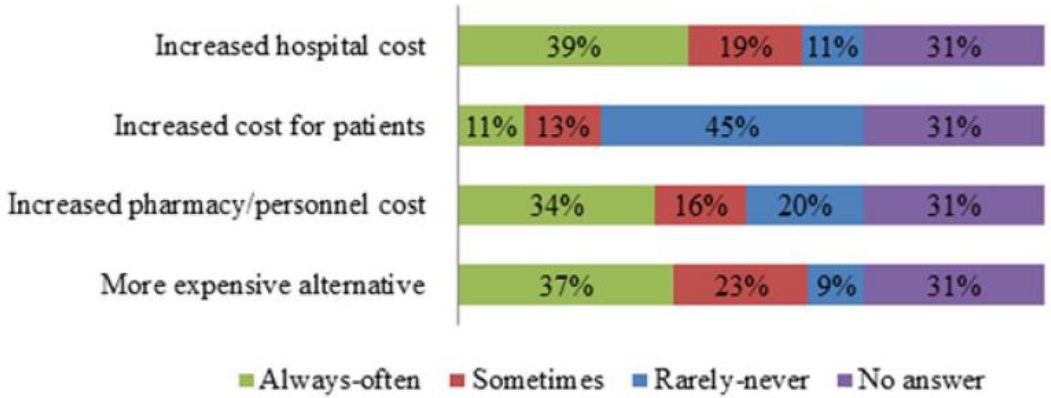


Fig 5. Answers to the question "Which financial consequence has a drug shortage already caused in your hospital?" The relative number of respondents per answer was shown (n = 161). The answer "always" and "often" as well as "never" and "rarely" were grouped for the sake of clarity.

Pauwels, PLoS ONE, 2015

Définition

Produit qui est fabriqué par **un seul fabricant** ou qui est requis pour la prestation de **soins critiques** et pour la **survie à court terme** du bénéficiaire. Il désigne également un produit qui ne comporte **pas de traitements alternatifs** faciles à utiliser et à implanter ou qui a une place bien établie en thérapeutique

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur = médicaments dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle est susceptible d'entraîner un problème de santé publique (mise en jeu du pronostic vital, perte de chance importante pour les patients)

OMS

Médicaments essentiels

LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé

Chapitre III – Innover pour la qualité des pratiques, le bon usage du médicament et la sécurité des soins

Article 36

- Identification des médicaments pour lesquels les ruptures sont les plus préjudiciables

- Nouvelles obligations pour les titulaires d'AMM et les exploitants de certains MITM pour lesquels les situations de ruptures présentent le plus de risque pour les patients

- Publication de la liste des MITM en situation de rupture ou en risque de rupture sur le site internet de l'ANSM

- Renforcement des obligations d'identification et de mise en œuvre de solutions alternatives pesant sur les exploitants de MITM, lorsque ces médicaments sont en situation ou en risque de rupture

- Encadrement des règles d'exportation applicables aux MITM

- Adaptation des modalités de dispensation au détail des médicaments en situation ou en risque de rupture et des médicaments importés pour pallier ces ruptures.

Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments

- Centre d'appels d'urgence ou autre moyen équivalent
- Communication
- Caractéristiques : Identification des MITM qui font l'objet de plan de gestion de pénurie
    - Alternatives
    - Parts de marché
    - Eléments liés à la production
- Plan de gestion de pénurie : Analyse de risque du cycle de fabrication et de distribution

Groupe de travail depuis septembre 2012

- Plusieurs états participent (Italie, UK, Espagne, Pologne, Pays-Bas…)
- Coordination EMA

3 axes de travail :

- Critères de classification des MITM
- Elaboration d'un arbre décisionnel sur l'évolution d'un niveau national vers un niveau européen
- Proposition de communication sur les pénuries de médicaments et sur les rappels de médicaments

Liste des médicaments essentiels de l'OMS

- Document de 48 pages
- Classé par classe thérapeutique

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97642/1/a95968_fre.pdf

Médicaments essentiels — 17e édition (Mars 2011)
Liste modèle de l'OMS

1. ANESTHESIQUES	
1.1 Anesthésiques généraux et oxygène	
1.1.1 Médicaments inhalables	
halothane	**Inhalation.**
isoflurane	**Inhalation.**
oxygène	**Inhalation** (gaz à usage médicinal).
protoxyde d'azote	**Inhalation.**
1.1.2 Médicaments injectables	
kétamine	**Solution injectable:** 50 mg (sous forme de chlorhydrate)/ml, en flacon de 10 ml.
propofol*	**Solution injectable:** 10 mg/ml; 20 mg/ml. * Le thiopenthal peut être utilisé comme une alternative selon la disponibilité locale et le coût.
1.2 Anesthésiques locaux	
□ bupivacaïne	**Solution injectable:** 0,25%; 0,5% (chlorhydrate) en flacon. **Solution injectable pour rachianesthésie:** 0,5% (chlorhydrate) en ampoule de 4 ml à mélanger avec une solution de glucose à 7,5%.
□ lidocaïne	**Formes pour application locale:** 2% à 4% (chlorhydrate). **Solution injectable:** 1%; 2% (chlorhydrate) en flacon. **Solution injectable pour rachianesthésie:** 5% (chlorhydrate) en ampoule de 2 ml à mélanger avec une solution de glucose à 7,5%.
lidocaïne + épinéphrine (adrénaline)	**Cartouche pour usage dentaire:** 2% (chlorhydrate) + épinéphrine 1:80 000. **Solution injectable:** 1%; 2% (chlorhydrate **ou** sulfate) + épinéphrine 1:200 000 en flacon.
Liste complémentaire	
éphédrine	***Solution injectable:*** *30 mg (chlorhydrate)/ml en ampoule de 1 ml.* *(Pour rachianesthésie pendant l'accouchement, pour éviter l'hypotension).*
1.3 Prémédication anesthésique et sédation pour interventions de courte durée	
atropine	**Solution injectable:** 1 mg (sulfate) en ampoule de 1 ml.
□ midazolam	**Comprimé:** 7,5 mg; 15 mg. **Forme buvable:** 2 mg/ml **[c].** **Solution injectable:** 1 mg/ml.
morphine	**Solution injectable:** 10 mg (sulfate **ou** chlorhydrate) en ampoule de 1 ml.

Certains Médicaments ne Peuvent pas Attendre de Dépannage !
Ceux qui Permettent le Traitement des Urgences Vitales

- **Nécessaires immédiatement**
- **Sphère Cardiovasculaire :**
  - ***Adrénaline*** :
    - Arrêt Cardiaque, vasoplégie massive, hypotension réfractaire
    - Exemple du SSA : 1 catécholamine pour AC / Hypotension
  - ***Antihypertenseur*** :
    - Nicardipine, Urapidil
  - ***Anti-arythmique*** : Amiodarone (FV)
  - ***Anticoagulant*** : Héparine (EP/TVP)
  - ***Thrombolytique***

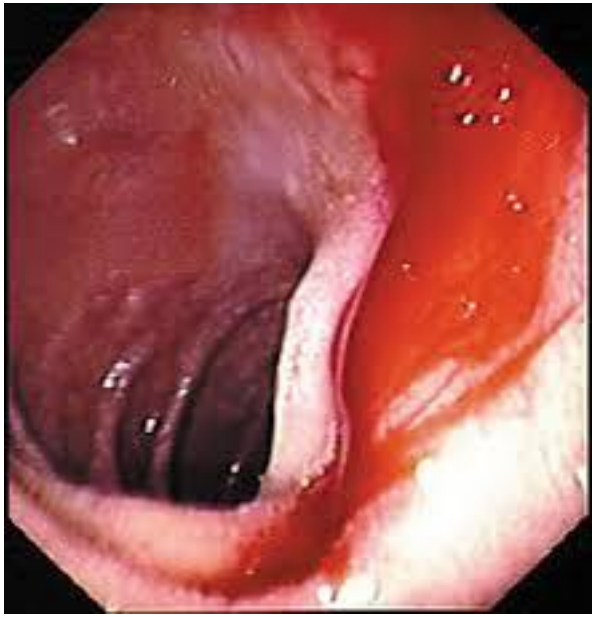
Certains Médicaments ne Peuvent pas Attendre de Dépannage ! Ceux qui Permettent le Traitement des Urgences Vitales

- **Nécessaires immédiatement**

-Gestion des Hémorragies :

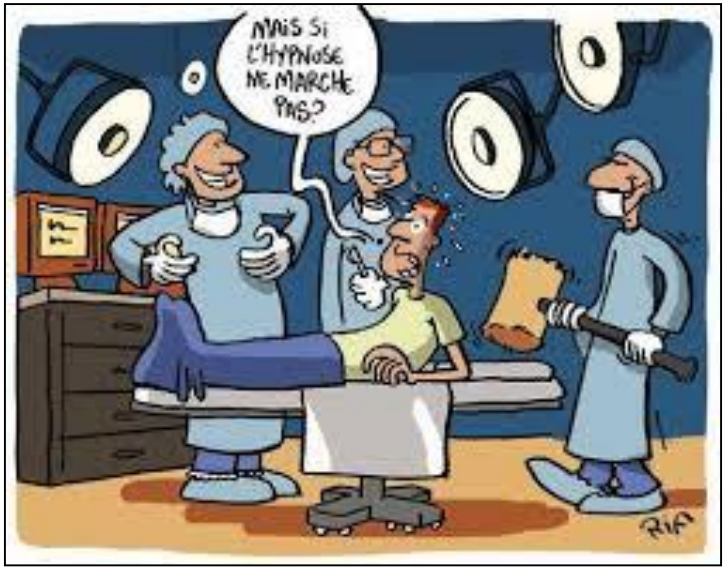
- ***PFC*** (TP < 40 %) :
  - SD (Octaplasma)
  - PFC cryodessechés (PLYO) - CTSSA

- ***PCC*** : réversion des AVK / ACD
- ***Fibrinogène*** *(Clottafact / Haemocompletant)*
- ***Hémophilie*** : VIII, IX et rFVIIa / Feiba
- **Acide tranexamique** (Exacyl)



Certains Médicaments ne Peuvent pas Attendre de Dépannage ! Ceux qui Permettent le Traitement/PEC des Urgences Vitales

- **Anesthésie :**
  - ***Induction & Entretien Anesthésie***
  - ***Hypnotique***
    - Propofol
    - Hypnomidate
    - Midazolam
    - Kétamine
    - (thiopental)
  - ***Morphinique***
    - Sufentanil
  - ***Curare***
    - Celocurine (ISR)
    - Tracrium (Prostigmine)
    - (Roccuronium (Sugammadex))

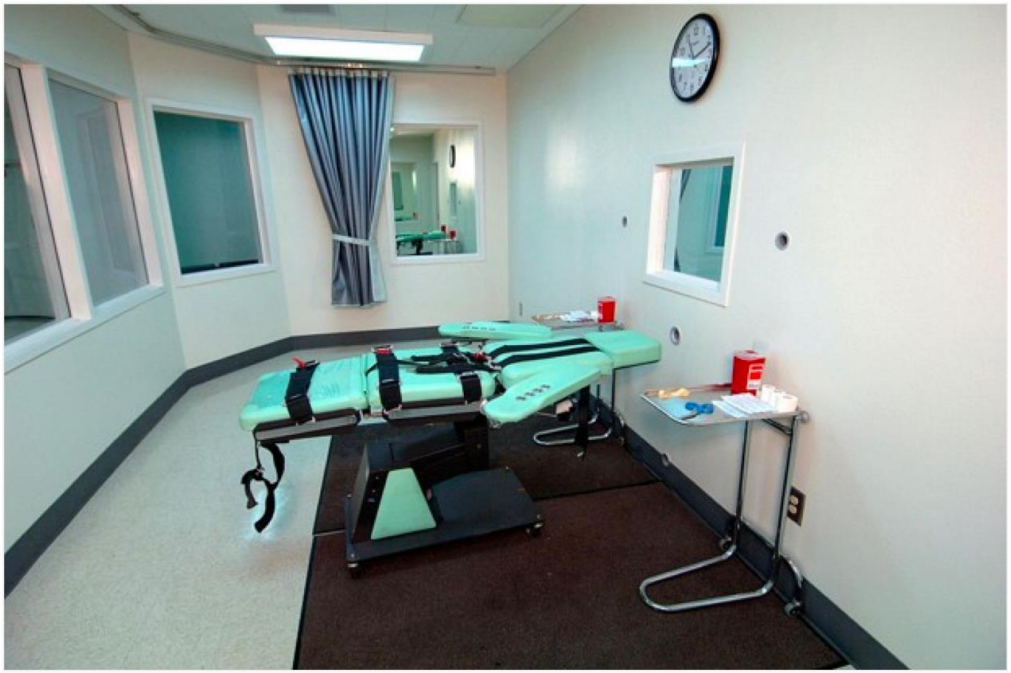


Rupture de Stock de Thiopental …

Refus Exportation par Entreprise Allemande …

Can Europe End the Death Penalty in America?

An EU export ban on lethal-injection drugs is making U.S. executions more difficult to perform.



The lethal injection chamber at California's San Quentin State Prison. (Wikimedia Commons)

Certains Médicaments ne Peuvent pas Attendre de Dépannage ! Ceux qui Permettent le Traitement/PEC des Urgences Vitales

- **Antibiotique ?**
  - En dehors du Purpura Fulminans / Méningite = Pas à une heure prêt !
- **Antalgique : Douleur Rédemptrice ?**
  - Morphine

Loi hospitalière de 1991 : Il incombe au pharmacien d'assurer une gestion des approvisionnements et des stocks de médicaments compatible avec la sécurité du malade et les exigences économiques de son établissement.

Directions d'établissements souhaitent une réduction de stock de médicaments < 30-40 jours

INVENTAIRE

Le **stock de** ues dus au caractère a tion.

Le **stock tournant** = stock actif, qui évolue entre un maximum le jour de la livraison et un minimum correspondant au stock de protection.

Valeur financière du stock moyen ⟶ ~~placement financier~~

Stock moyen = manque à gagner proportionnel à sa valeur

Coût de détention du stock moyen

2

= charges engendrées par sa possession

Partie variable

2

Estimée à partir de l'exercice précédent :

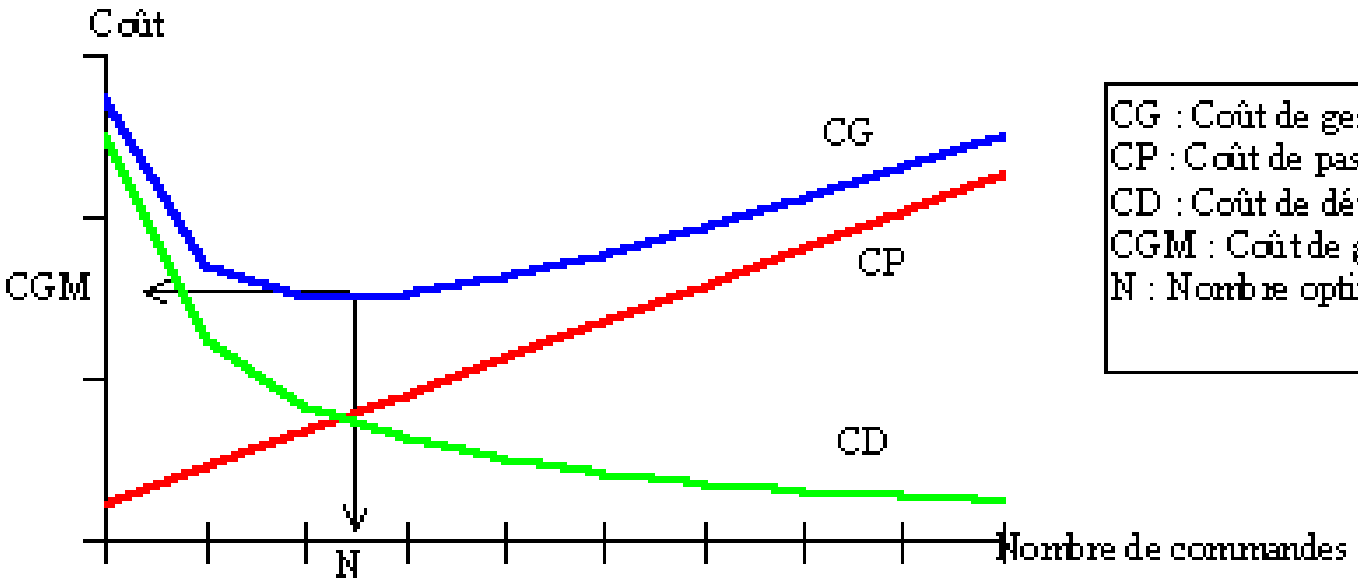
- Dotation aux amortissements (immeubles, rayonnage, robot…),
- Assurances,
- Energie,
- Rémunérations et charges du personnel

Partie fixe

1

Dépendant du nombre de commandes de la période

Modèle de Wilson : définit le nb optimal de commandes ⟶ Modèle théorique



CG : Coût de gestion du stock
CP : Coût de passation de commandes
CD : Coût de détention du stock
CGM : Coût de gestion minimum
N : Nombre optimal de commandes

Le choix des produits, la détermination des stocks d'alerte et des consommations prévisionnelles ainsi que leur analyse sont de la seule compétence du pharmacien.

Les Concentrés Prothrombiniques

Facteur de la Coagulation Vit K dépendent (2, 7, 9 & 10 + Prot C, S, héparine ..

Fin Printemps 2015 … Rupture de Stock Kanokad (Pb Production)
Problème car augmentation des indications :
- Réversion AVK
- Réversion ACD (Dabigatran, Rivaroxaban ...)
- Déficit acquis en facteur : Trauma, HPP

- Remplacement par Octaplex
- Contient de l'héparine ...
- Pb avec les TIH < 2 mois
- Feiba / rFVIIa
- Utilisation dose supérieure ..
- Stop Déficit Acquis (snif !)

- **Rupture** :
  - PFC (I Cardiaque)
  - rFVIIa (Novoseven)

Les Concentrés de Fibrinogène

Rupture sur le Clottagen (Haemocompletant) puis tension Stock Clottafact …

Le Fibrinogène

- Facteur de Coagulation (I)
- Celui qui chute le 1ier et avec la plus grande intensité
- Rôle central et majeur dans l'hémostase avec les Plaquettes
- Participe à la solidité du caillot
- Recommandations Européennes : Maintenir Fib > 1.5 g/L

- Remplacement par PFC ?
- 0,4 g / PFC (200 ml)
- Ne permet pas de dépasser 1,5 g/L

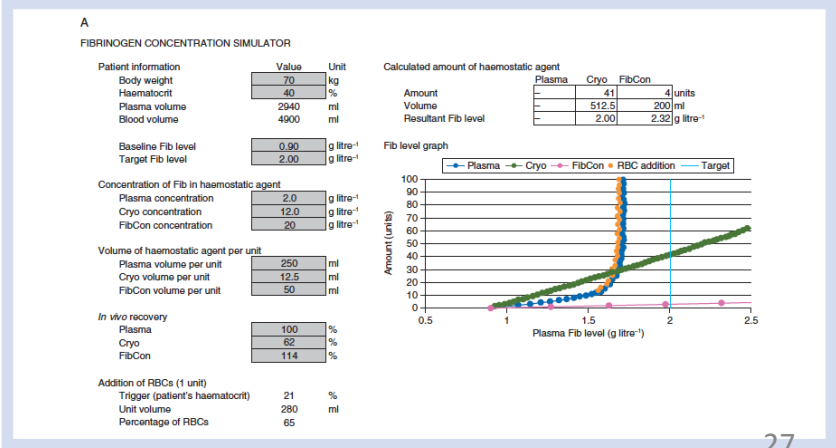
British Journal of Anaesthesia 113 (4): 585–95 (2014)
Advance Access publication 26 July 2014 · doi:10.1093/bja/aeu086

BJA

CARDIOVASCULAR

Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate

P. W. Collins[1*], C. Solomon[2,3], K. Sutor[4], D. Crispin[4], G. Hochleitner[5], S. Rizoli[6], H. Schöchl[7,8], M. Schreiber[9] and M. Ranucci[10]


A

FIBRINOGEN CONCENTRATION SIMULATOR

Patient information	Value	Unit
Body weight	70	kg
Haematocrit	40	%
Plasma volume	2940	ml
Blood volume	4900	ml
Baseline Fib level	0.90	g litre^{-1}
Target Fib level	2.00	g litre^{-1}
Concentration of Fib in haemostatic agent		
Plasma concentration	2.0	g litre^{-1}
Cryo concentration	12.0	g litre^{-1}
FibCon concentration	20	g litre^{-1}
Volume of haemostatic agent per unit		
Plasma volume per unit	250	ml
Cryo volume per unit	12.5	ml
FibCon volume per unit	50	ml
In vivo recovery		
Plasma	100	%
Cryo	62	%
FibCon	114	%
Addition of RBCs (1 unit)		
Trigger (patient's haematocrit)	21	%
Unit volume	280	ml
Percentage of RBCs	65	

Calculated amount of haemostatic agent

	Plasma	Cryo	FibCon	
Amount	–	41	4	units
Volume	–	512.5	200	ml
Resultant Fib level	–	2.00	2.32	g litre^{-1}

Fib level graph

Fig 2 Finalized Excel-based FCS_{amount} and FCS_{level} after implementation of refinements. (a) Fibrinogen concentration simulator (FCS_{amount}): calculation of amount of haemostatic agent; (a) haematocrit graph from FCS_{amount}; (c) FCS_{level}: calculation of resultant plasma fibrinogen level. Values in cells highlighted light grey are specified by the user; the graphs are plotted based on these parameters. Cryo, cryoprecipitate; Fib, fibrinogen; FibCon, fibrinogen concentrate; RBC, red blood cell.

Fosfomycine, Ticarcilline/Acide Clavulanique

Tension d'approvisionnement « s'acutisant » depuis depuis plusieurs mois

- Quid des méningites ?
- Quid des infections à *S maltophilia* ?

ATTENTION : FILTRATION 0,45 micron OBLIGATOIRE AVANT ADMINISTRATION
LA FICHE JOINTE A CE COURRIER DOIT ETRE LUE DANS SON INTEGRALITE

SANOFI

Le 29 mars 2016

Rupture de stock en Fosfocine :

Mise à disposition d'unités de FOSFOCINE 4 g I.V., poudre pour solution pour perfusion avec filtre 0,45 micron et maintien de la distribution contingentée

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Comme nous vous en informions dans nos précédents courriers, en raison de problématiques industrielles, nous rencontrons d'importantes difficultés d'approvisionnement avec les spécialités **FOSFOCINE 1 g et 4 g**, poudre pour solution pour perfusion.

En accord avec l'ANSM et en concertation avec la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) de la Société Française de Pédiatrie (SFP), une distribution contingentée stricte des unités résiduelles est mise en place depuis plusieurs semaines.

Cependant, afin d'éviter une rupture totale en fosfomycine injectable, et en accord avec l'ANSM, nous allons procéder à compter d'avril 2016 à une distribution de flacons de **FOSFOCINE 4 g** dont la teneur en particules non visibles est supérieure aux limites normalement autorisées. Dans ce contexte, et afin de garantir l'absence de particules non visibles dans la solution à injecter :

- il est OBLIGATOIRE de procéder à la filtration systématique de la solution de **FOSFOCINE 4 g** reconstituée avant administration en perfusion lente au patient, à l'aide du filtre 0,45 micron fourni dans chaque sachet contenant un flacon de FOSFOCINE 4g.
- Une contre-étiquette rappelant la nécessité de procéder à cette filtration est apposée sur les étuis des flacons.
- **La fiche jointe à ce courrier décrit les modalités de mise en place et d'utilisation du filtre fourni dans chaque sachet. Celle-ci doit être lue dans son intégralité avant utilisation.**

Il est impératif que les services de soins reçoivent l'intégralité du contenu du sachet : flacon de poudre, filtre, fiche d'utilisation du filtre susmentionnée.

Rupture de stock fosfomycine IV

Jeudi 21 Janvier 2016

Le seul fournisseur mondial de la matière première nécessaire pour la fabrication de fosfomycine injectable rencontre actuellement un problème majeur qui empêche la production de fosfomycine injectable.

L'ANSM a sollicité une concertation avec la SPILF et la SFP/GPIP pour gérer la situation de pénurie (les stocks actuellement disponibles ne permettent de couvrir que quelques semaines de consommation) en définissant des situations cliniques pour lesquelles l'utilisation de la fosfomycine est jugée indispensable".

Cet antibiotique bactéricide naturel à large spectre inhibe les premiers stades de la synthèse de la paroi bactérienne, et n'a aucune parenté structurale avec les autres classes d'antibiotiques existantes. Elle est active à la fois vis-à-vis des Cocci à gram + et de certains bacilles à Gram -.
Les principales qualités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette molécule sont une bonne diffusion tissulaire et une synergie avec de nombreux antibiotiques.
Son principal handicap est qu'elle est susceptible d'entraîner rapidement la sélection d'un mutant résistant, ce qui impose son utilisation systématique en association.
Dans ces premières années d'utilisation elle a été prescrite essentiellement dans des infections à cocci Gram + notamment à S. aureus meti-R. Actuellement, l'arsenal thérapeutique est relativement riche vis à vis des cocci à Gram +. En revanche l'émergence de bacilles à Gram – résistants à l'ensemble des ß-lactamines, aminosides et quinolones est susceptible de poser des problèmes thérapeutiques majeurs.

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 documentées à bacilles à Gram négatif multi résistants, en particulier non fermentants, quand il n'existe pas d'alternative**.

La fosfomycine ne doit pas être utilisée en monothérapie (risque important d'émergence de résistance). Son utilisation en association permet de limiter l'émergence des résistances au partenaire de l'association (colistine, fluoroquinolones…).

Pour les infections à cocci Gram positif, y compris les staphylocoques dorés multirésistants, y compris dans les localisations neuroméningées et oséto-articulaires, il y a des alternatives:
- D'autres molécules actuellement disponibles (ceftaroline, ceftobiprole, linezolide, tedizolide, daptomycine) ont une bonne diffusion dans le LCS et/ou l'os.
- Des molécules plus anciennes combinent une activité restant élevée contre les SARM et une bonne diffusion cérébrale et/ou osseuse (cotrimoxazole, rifampicine)

Le groupe de travail SPILF/GPIP

Pas d'Expérience de Rupture en Médicaments Critique (Cardiovasculaire / Anesthésie)

Malgré Contexte : SSA, Raid Gauloise, Paris Dakar …

9ème Antenne Chirurgicale Aérotransportable – Mali 2014

Même en situation isolée, rarement un problème …
-Antenne Chirurgicale
- 12-15 flacons

Sauf Afflux massif !
- PLYO

HCL :
Plus de 100 flacons Fibri disponibles

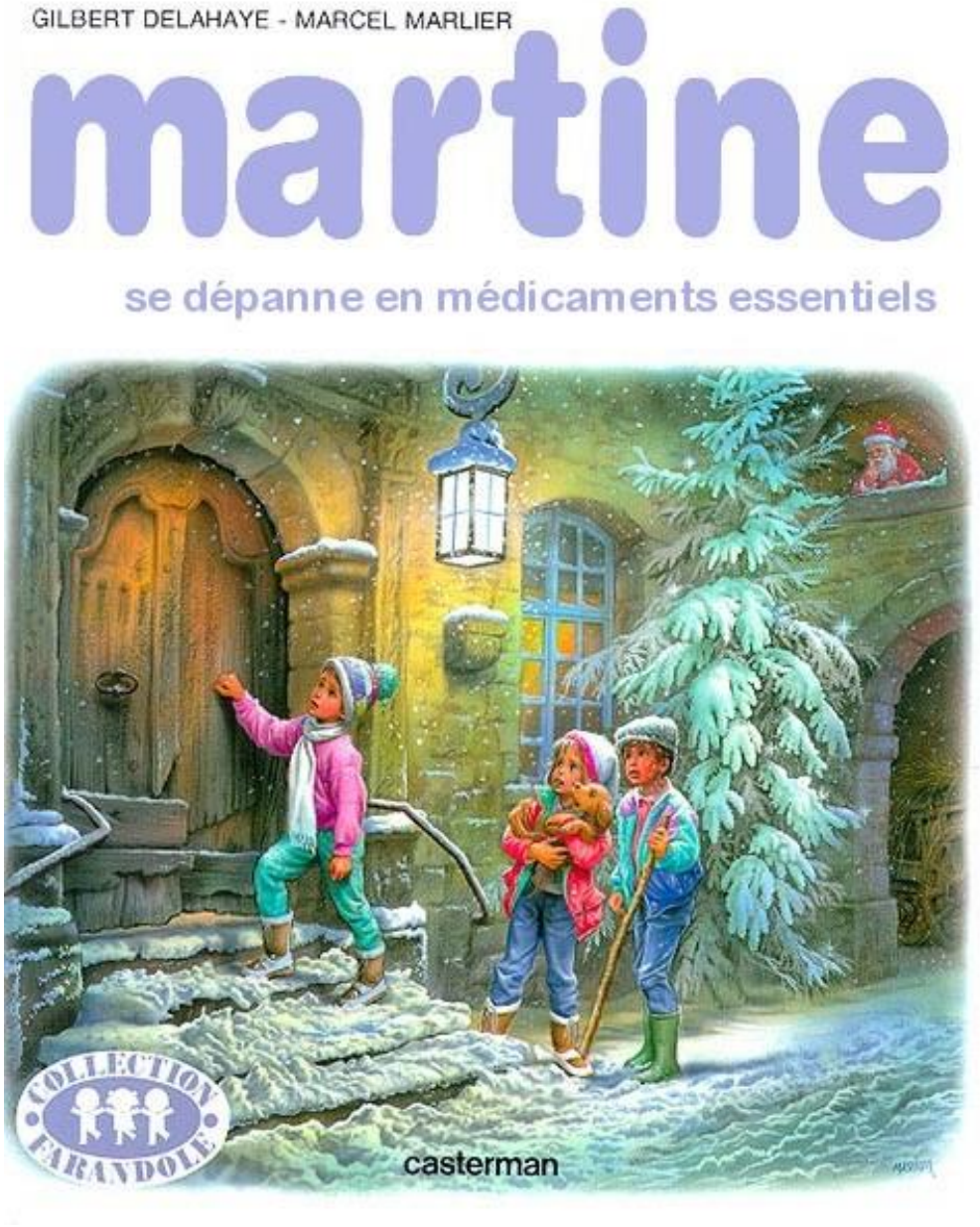
APHP (Attentat) :
Pas de rupture !

Pour les troubles de l'hémostase Acquis …
- Transfusion de Sang Total

- **Rupture** PCC :
  - PFC (I Cardiaque)
  - rFVIIa (Novoseven)

Médicaments Cardiovasculaire
- Adrénaline :
  - Substituer par Molécule proche ...
- Thrombolytique :
  - Transfert pour coronarographie
- Antiarrythmique : CEE ?
- Autre médicament CV : classe thérapeutique proche

Sauf technique particulière, c'est le médicament qui vient au patient !


GILBERT DELAHAYE - MARCEL MARLIER
martine
se dépanne en médicaments essentiels
COLLECTION FARANDOLE
casterman

Hospices Civils de Lyon

Merci pour votre attention

Situations Critiques : le rôle du pharmacien hospitalier ?

Dr Céline MOCH
Pharmacien

Groupement Hospitalier Centre
Hôpital Edouard Herriot
Hospices Civils de Lyon