



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Traitements antituberculeux : modalités d'accès en situation de pénurie

--

Journées nationales des CLAT
23 septembre 2024

Alban DHANANI

Pénurie en rifampicine seule ou combinée / Chronologie

- ◆ **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).
 - ▶ pas de reprise de la production sur le site EuroApi – Brindisi sans inspection de l'AIFA.

- ◆ **Les autres antituberculeux ne sont pas impactés**

Pénurie en rifampicine seule ou combinée / Chronologie

- ◆ **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
- ◆ **01/07/2024** : Diffusion d'un MIN-SANTE n°2024_07 relatif aux rappels de la conduite à tenir dans le contexte de fortes tensions de rifampicine.
- ◆ **11/09/2024** : DGS-URGENT n°2024_16

Les spécialités concernées

◆ 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

Mesures possibles en cas de tensions/ruptures de stock

◆ **Contingentement**

- ▶ *Qualitatif → restriction des indications*
- ▶ *Quantitatif*

◆ **Sollicitation des laboratoires concurrents disposant de médicaments contenant la/les même(s) substance(s) active(s)**

- ▶ *Augmentation de la production*
- ▶ *Allocation de stocks supplémentaires*

◆ **Recommandation d'utiliser des médicaments contenant d'autre(s) substance(s) active(s)**

◆ **Restreindre le canal de distribution**

- ▶ *Mise à disposition uniquement dans les PUI des établissements de santé*

◆ **Importation de médicaments disponibles à l'étranger**

- ▶ *Par le laboratoire dont le médicament est en rupture : réallocation de stocks disponibles sur d'autres marchés*
- ▶ *Par d'autres laboratoires*

Recommandations concernant la rifampicine dans un contexte de fortes tensions



The screenshot shows the ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) website. The header includes the ANSM logo, a search icon, and navigation buttons for 'Domaine médical' and 'Produit de santé'. A breadcrumb trail reads: '< Retour ACTUALITÉS > DISPONIBILITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ > MÉDICAMENTS > RIFAMPICINE : CONDUITES À TENIR DANS UN CONTEXTE D...'. The main content area features a news article titled 'Rifampicine : conduites à tenir dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement', published on 18/04/2024 and updated on 07/06/2024. The article includes a photo of a doctor writing in a notebook. Below the article are icons for font size adjustment (A+, A-), email, share, print, and download. A teal arrow points from the article title to a blue box containing the text 'Contingement qualitatif'.



Contingement qualitatif

Stratégies thérapeutiques : contingentement qualitatif

- ◆ Dans ce contexte de fortes tensions, ces stratégies thérapeutiques ont pour objectif de **réserver les traitements** à base de rifampicine uniquement **aux situations pour lesquelles il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques**.
- ◆ Compte tenu du caractère indispensable de cet antibiotique et afin de gérer au mieux les stocks disponibles, **un contingentement qualitatif des unités résiduelles est mis en place en ville et à l'hôpital** pour les formes pharmaceutiques administrées par voie orale.
- ◆ La spécialité RIFADINE injectable n'est pas concernée par ces préconisations.

Instauration du traitement

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.



Formulaire de demande d'une spécialité à base de rifampicine
à transmettre au laboratoire concerné
(Mai 2024)

Nom et cachet du prescripteur pour les indications de traitement		
Données patient	Si première lettre du nom (*) :	Age (ans) : <input type="text"/>
	<input type="text"/>	Poids (*) : <input type="text"/> kg
	Si première lettre du patron (*) :	Posologie journalière (*) : <input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Patient de plus de 30 kg présentant des difficultés de déglutition
		Date d'initiation du traitement (*) : <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Initiation d'un traitement à base de rifampicine seule ou en association fixe	Date du traitement prévisu (*) : <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Traitement d'une tuberculose résistante <input type="checkbox"/> Infections aiguës cardio-vasculaires sur matériel avec stratégie d'urgence conservatrice, documentées à staphylocoque (dorté ou le coagulateur négatif) sensible à la rifampicine <input type="checkbox"/> Traitement des endocardites infectieuses sur matériel (valvule protésique, sondes de pacemaker ou de dispositif électronique cardiaque implantable), infections de prothèse vasculaire avec résorption de l'implant, documentées à staphylocoque (dorté ou le coagulateur négatif) sensible à la rifampicine <input type="checkbox"/> Exceptionnellement, au cas par cas, dans des situations pour lesquelles il n'existe pas d'alternatives et après avis spécialisé en infectiologie chirurgie /infectiologie : <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Renouvellement de traitement	Date de traitement restant (*) : <input type="text"/>	Traitement en cours à base de rifampicine seule ou en association fixe quelle que soit l'indication
Demande de produit Sanofi	À renvoyer à serviceclient@sanofi.com	<input type="checkbox"/> RIFAMPICINE® 20% suspension buvable - CIP : 34009 371 007 0 2 <input type="checkbox"/> RIFAMPICINE® 300 mg, gélule - CIP : 34009 309 100 0 4 (sauf de 42 gélules) <input type="checkbox"/> RIFAMPICINE® 300 mg, gélule - CIP : 34009 309 101 7 3 (sauf de 8 gélules) <input type="checkbox"/> RIFAMPICINE® 300 mg/50 mg, comprimé entrobâlé - CIP : 34009 329 040 0 4 <input type="checkbox"/> RIFATERP®, comprimé entrobâlé - CIP : 34009 329 005 0 0
Demande de produit Sanofi	À renvoyer à serviceclient@sanofi.com	<input type="checkbox"/> RIBACTAM® 300 mg, gélule - CIP : 34009 309 102 0 2
Produit non autorisé dans les DRACOM		<input type="checkbox"/> RIBACTAM® 300 mg, gélule - CIP : 34009 309 102 0 2
Date et signature de la personne en charge de la délivrance, avec cachet de la pharmacie (*)		<input type="checkbox"/> RIBACTAM® 300 mg, gélule - CIP : 34009 309 102 0 2
Numéro de compte client de la pharmacie		<input type="checkbox"/> RIBACTAM® 300 mg, gélule - CIP : 34009 309 102 0 2

Tous vos visiteurs ont accès à l'ensemble des informations contenues dans ce formulaire de demande de livraison vous

Formulaire de demande d'une spécialité à base de rifampicine

<https://ansm.sante.fr/actualites/rifampicine-conduites-a-tenir-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-dapprovisionnement>

Prise en charge de la tuberculose

Traitement de la tuberculose maladie

- ◆ La prescription de la rifampicine seule ou en association est réservée au traitement curatif de la tuberculose maladie.
- ◆ Chez l'adulte, il est recommandé dans la mesure du possible de privilégier les formes combinées (RIFATER, RIFINAH).

Traitement de l'infection tuberculeuse latente

- ◆ Ne plus prescrire de bithérapie comprenant rifampicine et isoniazide et remplacer par l'isoniazide en monothérapie pendant 6 à 9 mois sauf en cas d'allergie ou de résistance à l'isoniazide ; dans ce cas, prescrire la rifampicine pendant 4 mois.



Stock disponible / Mi-septembre 2024

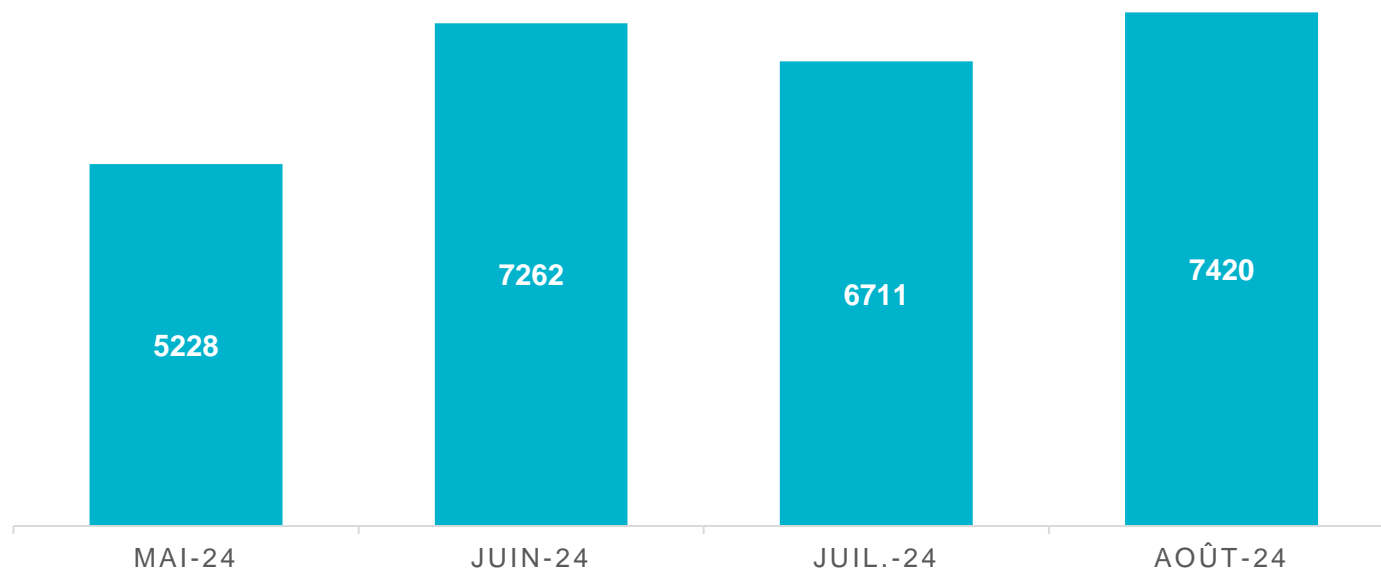
Etat des stocks à date tenant compte de la mise en place du contingentement :

- ◆ RIFADINE SUSPENSION BUVABLE : **13,7 mois**
- ◆ RIFADINE GELULE : **5 mois**
- ◆ RIFINAH : **2,3 mois**
- ◆ RIFATER : **4 mois**

Des approvisionnements sont attendus début octobre 2024 pour l'ensemble des spécialités à base de rifampicine seule et combinée.

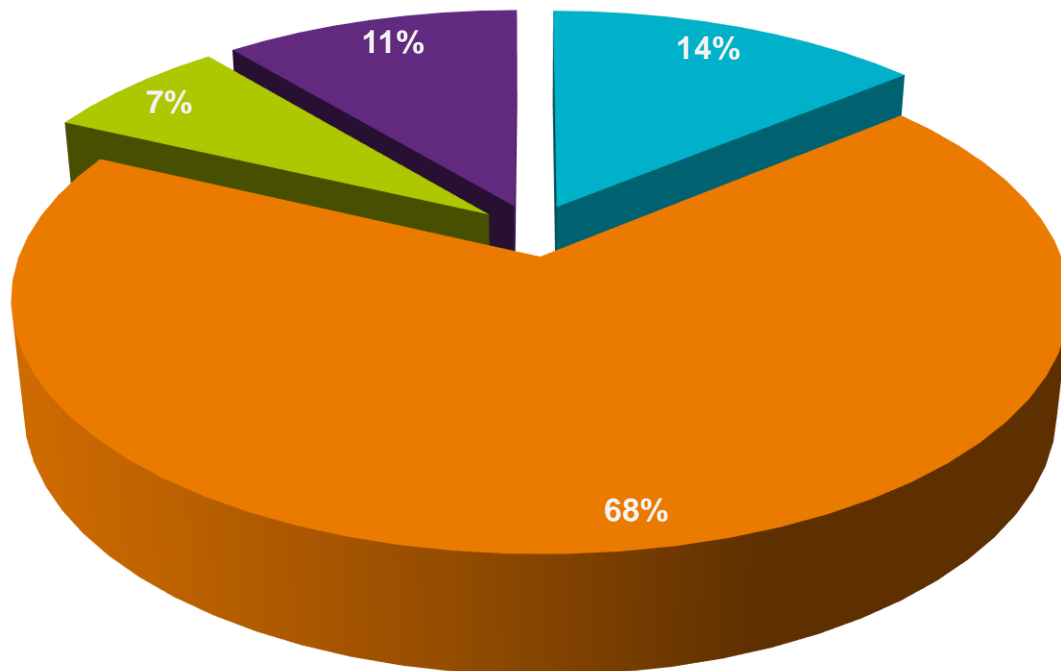
RIFADINE 300 mg : consommation mensuelle sous contingentement

RIFADINE 300 MG
NOMBRE DE BOITES DELIVREES PAR MOIS



RIFADINE 300 mg : Initiation de traitement par indications

- ◆ Répartition des prescriptions de RIFADINE 300 mg en initiation de traitement depuis la mis en place du contingentement en avril 2024



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

Impact du contingentement qualitatif

◆ Efficacité du contingentement

- ▶ > 50% de diminution de la consommation des traitements avec la rifampicine
- ▶ report significatif sur les formes combinées
- ▶ stock régulé avec une fragilité pour les formes combinées

◆ Retard très important dans la mise à disposition des médicaments

compte tenu du nombre de formulaires à valider, de formulaires incomplets, de la méconnaissance de la procédure...

- ▶ difficultés constatés dans les établissements de santé et en ville
- ▶ retard qui augmente avec un pic en août avec un « *backlog* » fin août > 2000 formulaires en attente de validation

◆ Réflexion sur les pistes à envisager pour résorber ce retard et accélérer la validation des formulaires de commande

Nouvelles mesures mises en œuvre en septembre 2024

Pour les hôpitaux/cliniques et les CLAT

- ◆ allocation depuis début septembre **d'un mois de traitement sous contingentement pour chaque référence** (sur la base des consommations les plus élevées) ;
- ◆ ce dispositif ne dispense pas de l'envoi des formulaires qui seront régularisés dans un second temps.

Pour les officines

- ◆ **simplification de l'analyse des formulaires** pour se concentrer sur leur complétude, le calcul des quantités et les indications ;
- ◆ seuls les formulaires portant des indications "autres" sont médicalement traités ainsi que les formulaires incomplets.



retards dans la validation des formulaires
résorbés début septembre 2024

Perspectives

◆ Redémarrage de l'usine italienne d'EuroApi

- ▶ EuroAPI a confirmé la reprise de la fabrication de la rifampicine depuis le 30/08/2024 sur le site de Brindisi ;
- ▶ Plan de production de principes actifs pour les prochains mois : premières livraisons de principe actif prévues mi-octobre 2024 ;
- ▶ Prévoir 2 mois pour la fabrication du produit fini → produits disponibles en décembre 2024.

◆ Après confirmation des premières livraisons des nouvelles unités de rifampicine produites sur le site de Brindisi après son redémarrage et sous réserve de la conformité des lots de principe actif

→ allègement du contingentement

◆ Retour à une **situation normale estimée pour début 2025**

Echanges ANSM – Réseau des CLAT

- ◆ La situation concernant l'accès aux traitement **antituberculeux reste fragile** en raison du faible nombre d'acteurs industriels ;
- ◆ L'ensemble des médicaments à base de rifampicine a fait l'objet de **tensions d'approvisionnement en France et au niveau international** ;
- ◆ Nécessité de **sécuriser les approvisionnements** ;
- ◆ La mise en œuvre d'un contingentement de type « qualitatif » a **généralisé de multiples contraintes** à la fois sur le périmètre (*restriction des indications...*) et sur sa mise en œuvre ;
- ◆ **Importance des échanges avec le réseau des CLAT** :
 - ▶ dans les orientations à privilégier, la prise de décisions par les autorités sanitaires → publication des recommandations de l'ANSM ;
 - ▶ dans la remontée des informations du terrain en lien avec les autres professionnels de santé.