



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

La mise en place d'une solution alternative de production intra- hospitalière (ANSM) et scale up industriel (DGS)

Valerie Salomon (ANSM/DMS), François Bruneaux (DGS/PP)

Hopipharm 25 juin 2021, LYON

Contexte et démarche

◆ Définition en France

- ❖ Les préparations hospitalières (PH) sont des médicaments et sont réalisées :
- ❖ à l'avance, en petites séries
- ❖ en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible et adaptée mise à disposition dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une autorisation d'importation.

◆ Crise COVID et médicaments

❖ Première vague

Consommation inédite, forte tension des approvisionnements

- achats par l'Etat de médicaments (cisatracurium, atracurium, rocuronium, propofol, midazolam) **et de principes actifs**
- Importations massives de spécialités pharmaceutiques
- Régulation nationale avec allocation directe aux établissements de santé des stocks achetés par l'Etat

❖ Deuxième vague : forte tension curares fort dosage **et propofol**, évolution des consommations en lien avec les prises en charge : 5 médicaments de réanimation, dexaméthasone, eau stérile pour oxygénation...

❖ Troisième vague : courbe épidémique en plateau de longue durée; forte tension curares fort dosage, propofol. Tension europe + Inde et Amérique du sud, difficultés pour les exploitants de reconstitution de stock

❖ Quatrième vague ?

Quels enjeux pour permettre la continuité des soins ?

1. Les préparations pour les patients hospitalisés, le sujet de la dexaméthasone au dosage non adapté

Dexaméthasone (6 mg/jour pendant 10 jours)

deux spécialités en ampoules injectables dosées à 20mg/5ml et à 4mg/1ml

pour la voie orale : une spécialité à 0,5mg

PUI : productions de gélules ou de formes buvables

Ageps : production préparation hospitalière **DEXAMETHASONE AP-HP 6 mg, comprimé**, mise à disposition le 18/12/2020

Quels enjeux pour permettre la continuité des soins ?

2. Les préparations pour la réanimation, le sujet de la préparation des forts dosages à partir de spécialités de faible dosage (cisatracurium, atracurium)

En lien avec les stocks disponibles et nombre de patients en réanimation

Démarche interne en fonction : équipements, personnels, organisation et contexte local : production possible par la PUI (Cf. recommandations SFPC-SFAR)

Quels enjeux pour permettre la continuité des soins ?

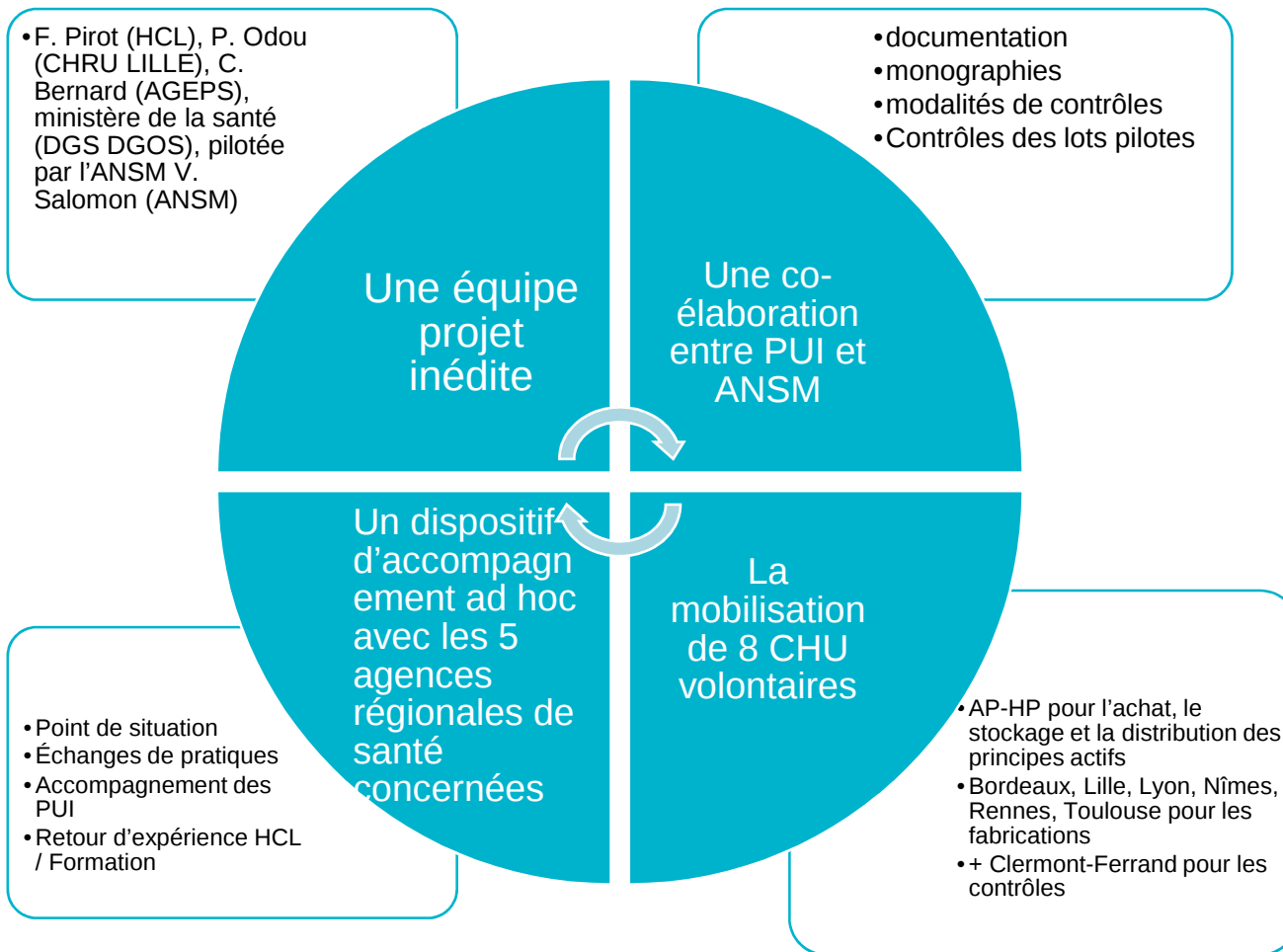
3. Les préparations pour la réanimation, le sujet de la disponibilité de médicaments en dernier recours

Principes actifs
achetés par l'Etat via
l'établissement
pharmaceutique de
l'assistance publique
hôpitaux de Paris (AP-
HP)

Une preuve de
faisabilité réussie
avec la production
par les HCL de
pancuronium en
avril 2020

Objectif 1 :
Mobiliser un réseau de CHU
volontaires, capable de produire des
médicaments indispensables en cas
de crise pour suppléer une période
sans spécialité avec AMM, à partir de
matières premières

Contexte et Démarche



Résultats

- ◆ **Mobilisation importante : 19 réunions ont eu lieu depuis avril 2020**
- ◆ **Un diagnostic de faisabilité : 6 PUI ont participé (Lille, Lyon, Nîmes, Toulouse, Rennes, Bordeaux)**
- ◆ **En terme de production :**
 - Sur les médicaments en tension,**
 - ❖ **ont été rédigés :**
6 Monographies : Cisatracurium, Atracurium, Pancuronium, Rocuronium, Midazolam et Kétamine
 - ❖ **ont été fabriqués différents lots témoins :**
Pancuronium (Lyon), Cisatracurium (Lille, Lyon, Bordeaux, Nîmes, Toulouse), atracurium (Nîmes), Midazolam (Lille), Rocuronium (Bordeaux), Ketamine (Rennes)
 - ❖ **ont été réalisés les contrôles :**
Par les PUI : dosages (molécules + produits de dégradation), Particules, Osmolarités, Stérilités sur les lots témoins, lancement des études de stabilité.

Résultats

- ◆ **Un extranet géré par P. Odou (Lille) permettant de mettre à disposition toute la documentation (y compris pharmacopée après accord de la Pharmacopée européenne)**
- ◆ **Le réseau de contrôle en place : Contrôles croisés des préparations entre CHU et contrôle par l'ANSM des pilotes**
 - un contrôle des Matières premières et lot pilote de chaque type de préparation finie par l'ANSM,
 - associé au test de système de contrôle rapide de la stérilité (BACT ALERT pour cisatracurium, rocuronium et midazolam).

L'ANSM ne valide pas les lots, les PUI sont en responsabilité

Pour tous les lots reçus par l'ANSM de Cisatracurium, Atracurium, Rocuronium, Kétamine et Midazolam : Tous les résultats de stérilité, endotoxines, particules teneurs, impuretés, volume extractible, pH, conformes.

Résultats

- ◆ Les études de stabilité par les CHU se poursuivent : enjeu est augmentation des durées de conservation
- ◆ Les préparations permettent un panel de conditionnements différents et concentration et quantité pour une meilleure adaptation au contexte local.
 - Disponibilité des conditionnements flacon en verre (4000 flacons/18000 euros)
 - Prêt à l'emploi et adaptation au contexte
 - seringue (Nîmes), poche (HCL)

Préparation	concentration	Conditionnement volume	Quantités totales
cisatracurium	5mg /mL	Flacon de 30mL	150mg
Cisatracurium	5mg /mL	Seringue de 50mL	250mg
Cisatracurium	10mg/mL	Ampoule de 5mL	50 mg
Cisatracurium	10mg/mL	Flacon de 10mL	100mg

Résultats

◆ La formalisation du dispositif avec les ARS

Des pré-requis :

- Autorisation de préparation hospitalière injectable associée à un dossier ad hoc à transmettre par l'ES à l'ARS
- Accord de l'ARS pour le lancement d'une production
- Puis si besoin, accord de l'ARS pour une utilisation en dernier recours, à la demande de l'ES en lien avec sa CME
- Sollicitation avis du ministère

En lien avec le contexte local, Lyon et Lille ont produit mi novembre 2020 : cisatracurium (Lille 20 000 ampoules), midazolam, puis production en mai 2021 pour Lyon, Lille, Nîmes et Toulouse.

Utilisation à Lille (9000 unités) et à Nîmes

Quels enjeux pour permettre la continuité des soins ?

4. Le changement d'échelle : *scale up*

- ◆ La production par un établissement pharmaceutique en urgence
- ◆ En sous-traitance de l'AGEPS
- ◆ Sur la base de la matière première de l'Etat
- ◆ Monographie du réseau (à partir de l'USP)
- ◆ Expérience CHU de Lille en production et utilisation
- ◆ Accompagnement des CHU de Lille et Lyon pour la production et les contrôles + réalisation des contrôles analytiques
- ◆ Contrôle des PH par l'ANSM en accompagnement

L'augmentation d'échelle : Résultats

- ◆ **Choix du conditionnement développé par le CHU de Lille :
Plus forte concentration possible à 10mg/mL dans les
ampoules de 5mL, = 50mg / fort dosage pour la réa COVID**
- ◆ **Ampoules disponibles**
- ◆ **Go au 16 avril 2021 à Delpharm**
- ◆ **Lot produit les 19, 21, 25 & 26 mai 2021**
- ◆ **Analyses conformes et libération des lots en cours**

En pratique

◆ Vont être disponibles :

240 000 ampoules

Péréemption fin octobre 2021

Intérêt de l'utilisation précoce pour la fin de la 3^{ème} vague pour les gros centres, permettre la reconstitution des stocks des exploitants pour le mois d'octobre

En conclusion

- ◆ Une nouvelle mesure pour aider à la gestion des pénuries
- ◆ L'inscription dans la volonté nationale de relocalisation, même si de dernier recours
- ◆ Une démarche collaborative, adaptative et innovante très « COVID » !

Un grand merci pour leur engagement à Pascal, Fabrice, Claude, Samira, Camille, Sylvie, Ian, Zoubair, Arnaud, Damien, Marie-Antoinette, Christine, Philipp, Fabienne, Yvan, Natacha, Paraina, Agnès, Martine et François !