Pourquoi rencontrons-nous plus de ruptures de stock et que faire ?

RÉSUMÉ : Les ruptures de stock et tensions d'approvisionnement sont de plus en plus fréquentes, mondiales, et touchent toutes les spécialités. Ces inadéquations entre la production et la demande résultent principalement d'un élargissement des indications alors même que les capacités de production – souvent à flux tendu – n'ont pas été calibrées pour y répondre.
En France, l'ANSM contingente les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), sans alternative, afin de pouvoir conserver à disposition des flacons pour les cas les plus graves et éviter les ruptures de stock complètes. La vertéporfine est ainsi délivrée selon des critères définis conjointement par les sociétés savantes, l'ANSM et le laboratoire, au fil des livraisons.
Si ces restrictions devaient malheureusement durer, la vertéporfine restera disponible et des investissements ont été faits pour permettre d'accroître la production à moyen terme. Pour l'altéplase 2 mg un retour à la normale est prévu en fin d'année. D'ici là, la production des dosages plus élevés est priorisée pour le traitement de l'infarctus du myocarde.

→ **M.-N. DELYFER**
Unité de chirurgie de la rétine,
CHU de BORDEAUX.

Depuis quelques mois les "ruptures de stock" et/ou "tensions d'approvisionnement" ont perturbé notre pratique quotidienne de rétinologues. L'an dernier, le colorant ICG (vert d'infracyanine) a été indisponible pendant quelques semaines avant un retour à la normale. Actuellement, des problèmes concernant la disponibilité de la vertéporfine (Visudyne) et de l'altéplase (Actilyse) nous pénalisent sans qu'un retour à la normale soit annoncé à courte ou moyenne échéance. Alors, pourquoi une telle situation ? Pourquoi rencontrons-nous ces difficultés de manière prolongée ?

À l'heure de la mondialisation, ces problèmes ne sont pas uniquement hexagonaux mais mondiaux. Tout problème dans la conception du produit fini peut influer sur la disponibilité du médicament : cela va du principe actif lui-même (disponibilité, extraction, importation…) et de son traitement (stabilisation, encapsulation, excipient…) aux dispositifs non pharmacologiques associés (flacon, seringue, aiguille, encartonnage…). Tout ce qui peut contribuer à une modification du produit fini commercialisé est à même d'entraîner des retards de disponibilité, voire de les rendre indisponibles.

À l'autre bout de la chaîne, un élargissement des indications (validées ou non par des AMM) peut également accroître la demande de manière inadaptée à la production initiale et, là encore, être à l'origine d'une rupture de stock. Alors, défaut de production ou excès de demandes, qu'en est-il pour la vertéporfine et pour l'altéplase ?

Le cas de la vertéporfine (Visudyne)

Le fabricant historique de la vertéporfine est le laboratoire américain Alcami Carolinas Corporation (Charleston, SC, États-Unis). Le principe actif est produit au Canada, puis envoyé au Japon pour être encapsulé, puis renvoyé aux États-Unis pour la fabrication du produit fini. La vertéporfine est ensuite distribuée par Bausch Health US (Bridgewater, NJ, États-Unis) aux États-Unis. La commercialisation dans le "reste du monde" a longtemps été réalisée par Novartis (Bâle, Suisse) qui a cédé la molécule au laboratoire allemand Cheplapharm (Greifswald, Allemagne) en 2018, devenu l'actuel titulaire de l'AMM pour l'Europe, le Japon et de nombreux pays. Le laboratoire Cheplapharm est spécialisé dans le rachat d'AMM, les laboratoires de grande taille se séparant régulièrement de médicaments devenus moins intéressants pour aller vers de nouveaux développements.

En mai 2020, Le laboratoire Alcami a rencontré des problèmes sur son unique ligne de production historique qui n'ont pas pu être résolus et a fait alors le choix de déplacer l'élaboration de la vertéporfine sur une autre ligne de production de moindre capacité. Il n'a dès lors plus réussi à répondre à la demande habituelle [1]. Le contexte sanitaire et géopolitique d'alors (COVID), et depuis (guerre en Ukraine), n'a pas aidé à trouver de solution rapide. Par conséquent, est-ce la fin programmée de la Visudyne ? Des solutions sont-elles annoncées ?

Le laboratoire Cheplapharm a très clairement renouvelé son intérêt à continuer la production de vertéporfine et fait des choix rassurants pour permettre une production soutenue et sur le long terme de la molécule afin d'être en capacité de répondre à la demande, et ce de manière indépendante du laboratoire américain Alcami. Cheplapharm a ainsi identifié et enregistré une nouvelle source de principe actif (non canadienne) et un nouveau fabricant capable d'élaborer le produit fini (encapsulation), ce qui devrait permettre d'accroître la production… pour fin 2024.

Le laboratoire a également mis en place la construction d'une nouvelle ligne de production de grande capacité. Mais le temps de faire toutes les validations sur la qualité du principe actif, le process de fabrication et la stabilité du produit fini élaboré sur cette ligne, cette nouvelle source de vertéporfine ne sera pas fonctionnelle de manière optimale avant fin 2026… D'ici là, nous dépendons de la production américaine de faible capacité, alors que nos indications se sont élargies.

Rappelons ici que la vertéporfine n'a encore aujourd'hui l'AMM que dans le traitement des néovaisseaux rétrofovéolaires à prédominance visible (type 2) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et de la myopie forte… Deux indications fortement oubliées en faveur des néovaisseaux de type 1 associés à la vasculopathie polypoïdale, la choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) et les hémangiomes [2]. D'ici fin 2024 (où les livraisons devraient être largement augmentées) et fin 2026 (où la production devrait pouvoir répondre à la demande sans restriction), nous devrons donc nous satisfaire des quantités livrées, soit environ 40 % des livraisons d'avant mai 2020 (à savoir 100 flacons/mois au lieu des 240 flacons/mois auparavant). On pourra remarquer ici que la vertéporfine aujourd'hui largement générique n'est pas la cible des laboratoires génériqueurs habituels, confirmant (s'il en était besoin) la difficulté de production de ce médicament.

La politique de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), dans ce contexte, est d'éviter au maximum les ruptures de stock des médicaments sans alternative thérapeutique et de privilégier le contingentement permettant de garder un médicament disponible à tout moment selon des critères de gravité définis en fonction de l'indication considérée. On parle alors de "médicament en tension d'approvisionnement", autrement dit non disponible librement dans le cadre de l'AMM. Un tel dispositif est rare en Europe, mais ce choix permet de lisser les demandes entre deux réapprovisionnements.

Le maintien de cette disponibilité fait des envieux et l'Agence européenne du médicament (EMA, European Medicines Agency) a plusieurs fois lorgné sur nos stocks actuels de vertéporfine pour débloquer la situation dans d'autres pays et/ou revoir à la baisse nos futurs approvisionnements. En effet, la plupart des pays utilisent les produits livrés sans régulation, amenant à un épuisement complet et rapide des stocks, et un fonctionnement en stop & go en fonction des livraisons. Nous pouvons nous réjouir que l'ANSM ait su défendre la politique de contingentement pour nous assurer une disponibilité, certes encadrée mais durable. Les critères de délivrance ont été réfléchis, de manière conjointe, entre les sociétés savantes (SFO, CFSR, SFR et FFM), l'ANSM et le laboratoire, afin d'adapter les critères médicaux (en tenant compte des indications élargies) en fonction de la réalité des livraisons ainsi que de leur prévisionnel [3]. Les critères actuels, en vigueur depuis février dernier (***tableau I***), seront réévalués fin août lors de la prochaine livraison.

Rappelons que le partage d'un flacon entre deux patients (utilisation à demi-dose) est encouragé et validé tant par l'ANSM que par le laboratoire en conditions d'asepsie strictes (pas de critères restrictifs pour le deuxième patient), avec un maintien de l'efficacité rapportée [2, 4]. L'ANSM a souligné à plusieurs reprise l'exemplarité du comportement de notre communauté qui respecte les modifications des critères de manière assez nette avec, lors du durcissement des indications en février dernier, un suivi immédiat des consignes permettant au laboratoire de ne pas être en difficulté face à des demandes inadaptées trop nombreuses.

1. Patients monophtalmes présentant une CRSC chronique ou des polypes résistants au traitement anti-VEGF bien conduit.
2. Patients dont l'acuité visuelle sur le meilleur œil est limitée à 6/10e présentant une CRSC chronique ou des polypes résistants au traitement anti-VEGF bien conduit.
3. Le traitement des hémangiomes chez le patient monophtalme ou dont l'acuité visuelle sur le meilleur œil est limitée à 6/10e en cas d'impossibilité de réaliser une protonthérapie.
Un partage d'un flacon pour deux patients programmés de manière successive en respectant les conditions d'asepsie pour la préparation des perfusions est autorisé. Dans ce cas, pour le deuxième patient, un respect simple des indications classiques pourra être accepté (sans critère limitant pour l'acuité visuelle).

Tableau I : Critères de délivrance de la vertéporfine à compter de février 2023.

POINTS **FORTS**

- 20 % des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), toutes spécialités confondues, sont en tension d'approvisionnement ou rupture de stock actuellement.
- Ces ruptures de stock résultent principalement d'un élargissement des indications alors même que les capacités de production – souvent à flux tendu – n'ont pas été calibrées pour y répondre.
- La production de vertéporfine ne sera pas arrêtée, des investissements ont été entrepris pour augmenter les capacités de production. D'ici là, des critères de contingentement sont à respecter.
- L'altéplase 2 mg devrait être disponible à nouveau fin 2023.

Existe-t-il des alternatives en attendant ? Peu car la thérapie photodynamique est envisagée le plus souvent en cas d'échec des anti-VEGF seuls dans la vasculopathie polypoïdale, avant de recourir à la protonthérapie dans les hémangiomes de petite taille et éviter les contraintes et les possibles complications d'une irradiation, et quand la CRSC se chronicise ou récidive souvent en l'absence de point de fuite accessible au laser Argon ou de facteurs déclenchants identifiés (corticothérapie…). Si le recours au laser micropulse [5], aux thérapies relaxantes [6], voire à la PDT sans injection de vertéporfine [7] a été décrit dans la CRSC, il ne constitue pas une alternative satisfaisante.

Le cas de l'altéplase (Actilyse)

L'altéplase est commercialisée par le laboratoire allemand Boehringer Ingelheim (Ingelheim am Rhein, Allemagne) et disponible en poudre à différents dosages (2 mg, 10 mg, 20 mg et 50 mg). L'indication de l'altéplase 2 mg dans le cadre de l'AMM est le "*traitement thrombolytique des cathéters veineux centraux, y compris ceux utilisés pour l'hémodialyse*". L'altéplase 2 mg est utilisée hors AMM en ophtalmologie pour liquéfier les hématomes sous-rétiniens récents compliquant principalement la DMLA exsudative et permettre ainsi leur déplacement pneumatique secondaire. Des difficultés d'approvisionnement en altéplase 2 mg sont apparues à partir du premier trimestre 2022 et une rupture de stock a été annoncée en mai 2022, avec un retour à la normale envisagé en décembre 2023 [8]. Le dosage 2 mg a alors été interrompu au bénéfice des dosages plus élevés (10, 20 et 50 mg) utilisés dans la thrombolyse à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

En février 2023, une livraison unique de 2 306 flacons d'altéplase 2 mg a permis d'obtenir à nouveau de l'altéplase 2 mg, mais de manière plafonnée et au prorata des demandes habituelles moyennes (calculées sur les années 2020, 2021 et 2022) des établissements référencés. Ces approvisionnements limités, au niveau mondial, s'expliquent là encore, comme pour la vertéporfine, par la conjonction de plusieurs facteurs : l'augmentation constante du nombre de patients éligibles au traitement par thrombolytiques, un processus de fabrication complexe, une production exclusivement sur un seul site entraînant une capacité de production limitée et, enfin, un rendement réduit d'altéplase lors de certaines campagnes de production qui ont eu une incidence sur les rendements prévus.

Le stock livré en février étant insuffisant pour couvrir tous les besoins, le laboratoire encourage le report d'utilisation vers l'urokinase (Therasolv) commercialisé par le laboratoire Theradial (Orvault, France), laquelle est également en tension d'approvisionnement [9]. Certains rétinologues se sont alors posé la question de la possibilité d'utiliser l'urokinase à la place de l'altéplase pour traiter les hématomes sous-rétiniens. Si l'urokinase a été décrite en injection périphérique ou de manière sélective dans l'artère ophtalmique dans le traitement des occlusions artérielles ou veineuses rétiniennes [10-12], son utilisation en intravitréen n'est que peu rapportée dans la littérature. Des données de toxicité chez le primate en fonction de la dose administrée dans le vitré sont publiées [13], et une utilisation intravitréenne a été décrite dans une série limitée de patients [14].

Conclusion

La vertéporfine comme l'altéplase sont utilisées surtout hors AMM dans certaines pathologies rétiniennes, il n'existe malheureusement pas d'alternatives validées à ces traitements. La restriction des conditions d'attribution permet de conserver des lots disponibles pour les cas sévères ou graves et d'éviter les ruptures complètes de stock. Pour ces deux molécules, des process de fabrication complexes et une ligne unique de production insuffisante pour faire face à l'extension des indications sont en cause. L'ANSM, à son échelle, appuie pour multiplier les sites de production et contrôle avec vigilance nos stocks, en attendant des cadences de production adaptées.

Les rétinologues ne sont évidemment pas les seuls affectés par ces difficultés d'approvisionnement pour lesquelles il n'y a pas ou pas suffisamment d'alternatives thérapeutiques disponibles. L'ANSM déclare en effet être en vigilance sur 20 % de l'ensemble des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) [15].

BIBLIOGRAPHIE

1. EMA (5 November 2021). "Shortage of Visudyne (verteporfin)". https://www.ema.europa.eu/en/documents/shortage/visudyne-verteporfin-supply-shortage_en.pdf
2. Sirks MJ, van Dijk EHC, Rosenberg N *et al.* Clinical impact of the worldwide shortage of verteporfin (Visudyne®) on ophthalmic care. *Acta Ophthalmol*, 2022;100:e1522-e1532.
3. https://www.sfo-online.fr/actualites/rationalisation-de-lutilisation-des-flacons-de-visudyner-en-fevrier-2023
4. Pérez-González D, Goldstein M, Iglicki M *et al.* Half-Dose Photodynamic Therapy as a Novel Treatment Protocol for Circumscribed Choroidal Hemangioma. *Life*, 2022;12:1748.
5. van Dijk EHC, Fauser S, Breukink MB *et al.* Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The PLACE Trial. *Ophthalmology*, 2018;125:1547-1555.
6. Nongrem G, Surve A, Venkatesh P *et al.* Effect of short-term meditation training in central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol*, 2021;69:3559-3563.
7. Mateo Orobia AJ, Ibanez Alperte J, Salinas Alaman A *et al.* Photodynamic therapy without verteporfin for central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmologica*, 2008;86(s243).
8. https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/actilyse-2-mg-poudre-pour-solution-injectable-et-perfusion-alteplase
9. https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/therasolv-100-000-u-poudre-pour-solution-injectable-pour-perfusion-urokinase
10. Ahn SJ, Kim JM, Hong JH *et al.* Efficacy and safety of intra-arterial thrombolysis in central retinal artery occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:7746-7755.
11. Chai F, Du S, Zhao X *et al.* Reperfusion of occluded branch retinal arteries by transluminal Nd:YAG laser embolysis combined with intravenous thrombolysis of urokinase. *Biosci Rep*, 2018;38:BSR20170930.
12. Paques M, Vallée JN, Herbreteau D *et al.* Superselective ophthalmic artery fibrinolytic therapy for the treatment of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*, 2000;84:1387-1391.
13. Koziol J, Peyman GA, Sanders DR *et al.* Urokinase in experimental vitreous hemorrhage. *Ophthalmic Surg*, 1975;6:79-82.
14. Sosnovskiĭ VV, Sdobnikova SV, Revishchin AV *et al.* Surgical treatment policy using recombinant prourokinase for submacular hemorrhages. *Vestn Oftalmol*, 2009;125:3-8.
15. https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments

M.-N. DELYFER
Unité de chirurgie de la rétine, CHU de BORDEAUX.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.