



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'économie,
de la formation et de la recherche DEFR

Office fédéral pour l'approvisionnement économique du pays OFAE
domaine produits thérapeutiques

18 novembre 2018

Adrénaline

**Rapport sur les risques de sous-alimentation
en adrénaline (C01CA24), 1^{ère} évaluation en 2018**

Sommaire

Résumé	3
1 Objectif.....	3
2 Utilisation des produits	3
2.1 Choc anaphylactique	3
2.2 Autres indications des ampoules d'adrénaline	3
3 Consommateurs de produits et segments de clientèle	4
4 Analyse	4
4.1 Contexte	4
4.2 Marche à suivre	4
5 Importance.....	5
6 Situation en matière d'approvisionnement	5
7 Substitutions par des génériques	5
8 Substitution thérapeutique	5
9 Analyse de la chaîne d'approvisionnement (principe actif et produit fini)	6
10 Etendue moyenne des stocks	6
11 Analyse de risques	6
12 Discussion/conclusion	6

Résumé

Les produits contenant de l'adrénaline (code ATC C01CA24) sont utilisés pour les traitements d'urgence. Les seringues pré-remplies sont notamment indiquées pour l'automédication et la prévention de réactions anaphylactiques (par ex. après une piqûre d'insecte ou un autre allergène). Les patients les portent sur eux, dans leur kit d'urgence. Les solutions injectables sont aussi indiquées en réanimation cardiopulmonaire, lors de crises d'asthme et comme adjuvant lors d'une anesthésie locale.

Actuellement, en tant que principe actif, l'adrénaline est concernée par l'obligation de notifier dans le cadre de l'ordonnance sur le bureau de notification pour les médicaments vitaux à usage humain. Ces dernières années, on a enregistré plusieurs pénuries de seringues pré-remplies, indispensables aux personnes allergiques.

Les résultats de la présente analyse révèlent un impératif médical élevé pour l'adrénaline. Le risque de non-apvisionnement est élevé pour les seringues pré-remplies et moyen pour les ampoules. Vu les résultats obtenus, le domaine produits thérapeutiques recommande – pour accroître la sécurité d'apvisionnement – d'introduire une obligation de stocker pour ces seringues et de maintenir l'obligation de notifier pour ces ampoules. Grâce au stockage obligatoire, on pourra à l'avenir contrer une pénurie, le cas échéant, en puisant dans les réserves stratégiques pendant un certain temps.

1 Objectif

L'AEP a pour mandat de garantir l'apvisionnement en biens et services vitaux ; dans ce cadre, il a examiné ce qu'il en était de l'adrénaline (code ATC C01CA24).

2 Utilisation des produits

Les produits portant le code C01CA24 sont utilisés pour les traitements d'urgence. L'adrénaline IV est indiquée lors de réactions anaphylactiques, en réanimation cardiopulmonaire, lors de crises d'asthme et comme adjuvant lors d'une anesthésie locale. Les seringues pré-remplies sont utilisées en médication d'urgence lors de réactions anaphylactiques (par ex. après une piqûre d'insecte ou un autre allergène). L'adrénaline est une hormone naturelle fabriquée par la glande médullo-surrénale ; elle libère rapidement de l'énergie, élève la fréquence cardiaque et la tension, entraîne un relâchement des muscles bronchiques et réduit le péristaltisme intestinal. Le traitement à l'adrénaline sauve des vies.

code ATC	indications :	composition / principe actif
C01CA24	chocs anaphylactiques, réanimation cardiopulmonaire, crises d'asthme et adjuvant aux anesthésiques locaux	adrénaline

Tableau 1 : code ATC C01CA24

2.1 Choc anaphylactique

On entend par anaphylaxie une réaction systémique aigüe, présentant les symptômes d'une réaction allergique immédiate et capable d'affecter tout l'organisme en étant potentiellement létale. Cette définition ne fait pas l'unanimité dans le monde. Actuellement, on utilise divers systèmes de classification. En allergologie, les réactions anaphylactiques comptent parmi les événements dramatiques les plus graves et potentiellement létaux. Certains aliments, le poison d'insectes et divers médicaments déclenchent souvent des réactions anaphylactiques graves chez les enfants et les adultes. L'adrénaline est le principal moyen de traiter une anaphylaxie aigüe. Chez les patients ne voulant pas de réanimation, l'administration intramusculaire immédiate constitue la thérapie médicamenteuse de premier choix¹.

2.2 Autres indications des ampoules d'adrénaline

Les ampoules d'adrénaline sont aussi indiquées lors de crises d'asthme et de réanimation cardiopulmonaire (en cas d'arrêt cardio-vasculaire). Elles peuvent aussi être utilisées pour que des fibrillations ventriculaires fines (petite amplitude) deviennent grossières, améliorant ainsi les chances de réussir

¹ Johannes Ring et al; Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie; Allergo J Int 2014; 23; 96-112

une défibrillation électrique. L'adrénaline est aussi utilisée comme adjuvant lors d'une anesthésie locale. On induit ainsi une vasoconstriction qui limite l'absorption de l'anesthésique et prolonge ses effets².

3 Consommateurs de produits et segments de clientèle

D'une part, les patients qui font pour la première fois une réaction anaphylactique requièrent de l'adrénaline. D'autre part, on conseille aux patients qui ont déjà subi une réaction allergique – quels que soient le degré de gravité et l'agent déclencheur – de porter sur eux un kit d'urgence, qui contient notamment une seringue pré-remplie, de sorte qu'ils soient prémunis pour un cas aigu. La société suisse d'allergologie et d'immunologie estime qu'en Suisse, chaque année, près de 5000 patients ont besoin de seringues pré-remplies³. Ces seringues peuvent être conservées au maximum 1,5 à 2 ans et les patients doivent régulièrement les renouveler (utilisées ou non). Selon les circonstances, un patient peut requérir des kits d'urgence à divers endroits.

En cas de réanimation cardiopulmonaire, il faut d'abord faire un massage cardiaque, organiser une assistance respiratoire et utiliser un défibrillateur. L'adrénaline IV reste le vasopresseur préféré, face à un rythme défibrillable ou non (après 3 tentatives vaines de défibrillation). L'adrénaline est réinjectée toutes les 3 à 5 minutes si l'appareil circulatoire ne redémarre pas⁴. Selon la Fondation suisse de cardiologie, chaque année, près de 8000 personnes subissent un arrêt cardio-circulatoire. En anesthésie et aux soins intensifs, on administre l'adrénaline en intraveineuse, dans certaines situations, pour stimuler l'appareil circulatoire (par ex. en cas d'hypertonie pulmonaire). Mais, dans la majorité des cas, l'adrénaline est utilisée comme adjuvant lors d'une anesthésie locale.

4 Analyse

4.1 Contexte

Dans l'annexe de l'ordonnance du 12 août 2015 sur le bureau de notification pour les médicaments vitaux à usage humain (RS 531.215.32) on a listé les principes actifs impliquant une obligation de notifier. La liste de la première ordonnance comprend l'adrénaline avec le code C01CA24. Depuis qu'on a introduit cette obligation de notifier, il y a eu diverses pénuries d'adrénaline en seringues pré-remplies. La présente évaluation doit systématiser l'analyse et l'appréciation du code ATC C01CA24. Simultanément, on doit recommander une marche à suivre (aucune mesure à prendre / obligation de notifier / obligation de stocker).

4.2 Marche à suivre

Grâce à la matrice de risques développée par son domaine produits thérapeutiques, l'AEP étudie les produits classés C01CA24 afin d'analyser systématiquement les risques de sous-approvisionnement en médicaments, avec les critères suivants :

- analyse du marché des seringues pré-remplies à partir de chiffres d'IQVIA⁵, pour la période mai 2017 – avril 2018 ; pour les ampoules, l'analyse repose sur le chiffre d'affaires déclaré par les firmes participantes
- impératif médical (évalué par des experts, avec des directives thérapeutiques)
- possibilités de substitution (évaluées par des experts)
- chaîne d'approvisionnement (infos des entreprises)

A partir de l'analyse, le groupe de travail discute de l'évaluation du risque de sous-approvisionnement. Les sociétés suivantes nous ont assistées, en tant qu'experts pour les questions médicales :

- Société suisse d'anesthésiologie et de réanimation
- Société suisse de cardiologie
- Société suisse de médecine intensive (sic !)
- Société suisse d'allergologie et d'immunologie

² www.compendium.ch

³ Société suisse d'allergologie et d'immunologie

⁴ DGK; DGK Pocket-directive; Kardiopulmonale Reanimation

⁵ [https://www.micpharma.ch/C8Cockpit/\(S\(f30vog3vprmba5inflmjn2gc\)\)/main.aspx?svid=1](https://www.micpharma.ch/C8Cockpit/(S(f30vog3vprmba5inflmjn2gc))/main.aspx?svid=1)

5 Importance

L'incidence de l'anaphylaxie en Europe va de 1,5 à 7,9 sur 100 000 personnes/année. Ces deux dernières décennies, on a constaté une hausse des cas d'anaphylaxie. La prévalence est évaluée à 0,3 % (24 000 cas). Le taux de mortalité est bas (< 0,001 %)⁶. La société suisse d'allergologie et d'immunologie estime qu'en Suisse, chaque année, près de 5000 patients ont besoin de seringues pré-remplies⁷. La différence entre ces chiffres peut s'expliquer par le fait que la définition de l'anaphylaxie n'est pas la même dans le monde.

Le nombre de patients tributaires d'ampoules d'adrénaline lors d'une réanimation cardiopulmonaire est déterminant. En Suisse, chaque année, près de 8000 personnes subissent un arrêt cardio-circulatoire⁸.

6 Situation en matière d'approvisionnement

L'approvisionnement en seringues pré-remplies doit être considéré séparément de celui en ampoules, car les indications sont différentes selon la forme galénique. Les calculs concernant les parts de marché reposent sur les chiffres d'IQVIA pour les seringues et sur les données (confidentielles) communiquées par les entreprises pour les ampoules.

Pour les seringues pré-remplies, il existe deux produits sur le marché, chacun ayant un dosage pour adulte (300 mcg) et un pour les enfants (150 mcg).

Pour les ampoules d'adrénaline, trois fabricants desservent le marché suisse.

Tant pour les seringues que pour les ampoules, il y a clairement un leader sur le marché, ce qui limite une éventuelle compensation par les autres.

En 2017 comme en 2018-2019, notre bureau de notification a été informé des pénuries de seringues pré-remplies d'adrénaline.

7 Substitutions par des génériques

(principe actif identique, autre titulaire d'autorisation)

Les produits suivants peuvent être remplacés par des génériques :

produit	fabricant
seringues pré-remplies d'adrénaline	MEDA Pharma ALK-Abelló
ampoules d'adrénaline	Amino Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel Sintetica éventuellement préparations magistrales

8 Substitution thérapeutique

Par souci d'exhaustivité, nous devons mentionner les antihistaminiques et la cortisone comme substitution thérapeutique aux seringues pré-remplies. Mais comme ils ne sont indiqués que pour les cas bénins, nous ne les avons pas retenus dans la présente analyse.

Pour les ampoules, il n'y a pas de substitution thérapeutique possible.

⁶ www.ck-care.ch/documents/10181/14458/Anaphylaxis_EmergencyActionPlan_D_20170827_1.pdf/85df9b68-60ff-4237-aa3b-e84b24292a0d

⁷ Société suisse d'allergologie et d'immunologie

⁸ www.swissheart.ch

9 Analyse de la chaîne d'approvisionnement (principe actif et produit fini)

Le domaine produits thérapeutiques a analysé en détails la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants. Il en ressort que le risque de sous-approvisionnement est élevé pour les seringues pré-remplies d'adrénaline et moyen pour les ampoules. Nous disposons de données détaillées, mais elles sont confidentielles.

Le point critique est qu'il est quasi-impossible de se rabattre sur d'autres sites, que ce soit pour la fabrication de principes actifs, la formule galénique ou l'emballage. Se procurer le principe actif (le plus souvent sous forme de tartrate) est devenu un problème mondial.

10 Etendue moyenne des stocks

Les stocks des entreprises subissent de telles fluctuations qu'une moyenne n'est guère parlante.

Comme les pénuries s'accumulent depuis 2017, les stocks de seringues pré-remplies sont très maigres.

Pour les ampoules, une seule pénurie a été signalée dans le passé. Les stocks couvrent les besoins sur plus de 3 mois.

11 Analyse de risques

Le domaine produits thérapeutiques a évalué, de façon structurée, les risques pour la chaîne d'approvisionnement et étudié les besoins médicaux.

L'analyse de risques révèle que les besoins médicaux d'adrénaline sont indiscutablement élevés pour les deux formes galéniques. Pour les seringues pré-remplies, le risque de sous-approvisionnement est élevé ; pour les ampoules, il est moyen.

12 Discussion/conclusion

La pénurie d'adrénaline, notamment sous forme de seringues pré-remplies, à l'échelle mondiale^{9,10} constitue un défi particulier pour le petit marché suisse. L'absence d'alternative et des possibilités d'importation souvent réduites posent régulièrement de gros problèmes au personnel médical et perturbent fortement les patients.

L'analyse de l'impératif médical et du risque de sous-approvisionnement a débouché sur les conclusions suivantes :

- Dans le passé, on a enregistré plusieurs fois des pénuries de seringues pré-remplies.
- Les besoins médicaux sont élevés, tant pour les seringues que pour les ampoules d'adrénaline.
- Les résultats indiquent un risque élevé de sous-approvisionnement en seringues et un risque moyen pour les ampoules.
- Remplacer les doses pour adultes par deux seringues dosées pour les enfants ne constitue pas une option, vu que la quantité est trop faible et que, dans la pratique, c'est difficile à réaliser.

Vu l'analyse de risques présentée, le domaine produits thérapeutiques conclut que

- pour garantir l'approvisionnement des patients en **seringues pré-remplies d'adrénaline**, il faut introduire une obligation de stocker en plus de celle de notifier ;
- il faut conserver l'obligation de notifier pour les **ampoules d'adrénaline**.

⁹ <https://www.drugshortagescanada.ca/shortage/31606>

¹⁰ <https://www.telegraph.co.uk/news/2018/04/08/allergy-sufferers-danger-due-uk-shortage-epipens/>