

A l'attention de tous les professionnels de santé en Belgique

Octobre 2022

Boehringer Ingelheim - Thrombolytiques

Actilyse® (altéplase) 20 mg et 50 mg poudre et solvant pour solution injectable / perfusion

Metalyse® (ténecteplase) 50 mg poudre et solvant pour solution injectable

Difficultés temporaires d'approvisionnement en Belgique – *Mise à jour des informations concernant la disponibilité sur le marché*

Cher Professionnel de santé,

Nous vous écrivons pour vous communiquer de plus amples informations concernant les contraintes d'approvisionnement des médicaments thrombolytiques de Boehringer Ingelheim (BI), Actilyse® (altéplase) 20 mg et 50 mg ainsi que Metalyse® (ténecteplase) 10.000 IU.

Raisons de la faible disponibilité

Le nombre de personnes éligibles pour un traitement thrombolytiques est en augmentation, ce qui implique une plus grande demande en thrombolytiques. En prévision de cette demande, nous avons plus que doublé notre capacité de production sur ces 10 dernières années. Cependant, étant donné que nos thrombolytiques sont produits dans un seul site de fabrication en Allemagne, la capacité de production est limitée.

De plus, la production de thrombolytiques est un procédé complexe déterminé par le taux de croissance de cellules biologiques. Ce taux de croissance ne peut être accéléré sans compromettre la qualité.

Cela signifie qu'il n'est pas possible d'augmenter significativement la production à court terme. Malgré tous nos efforts, nous avons atteint un point où la production de ces médicaments n'est plus garantie de répondre à la demande.

**Boehringer Ingelheim
SComm**
Head of Commercial
Quality Belgium

Vos réf.
/
Nos réf.
LY22-008
SC-BE-01217

Contact information
Avenue Arnaud Fraiteur
15-23
B-1050 Bruxelles
E-Mail
medinfo.belux@
boehringer-
ingelheim.com
Tél

+32(0)2/773.33.1
1
Fax
+32(0)2/773.33.0
0
www.boehringer-
ingelheim.be

Durée de la faible disponibilité

La faible disponibilité d'Actilyse® et Metalyse® devrait durer jusque 2024. BI continue de travailler en étroite collaboration avec les autorités de santé afin d'assurer une approche coordonnée et collaborative, et de cette manière, réduire l'impact d'une potentielle interruption d'approvisionnement.

BI reconnaît la nécessité d'une communication cohérente et transparente avec les organisations de soins de santé et les professionnels de santé, et s'engage à maintenir l'approvisionnement grâce à un stockage, une utilisation et une gestion responsables des produits disponibles dans l'intérêt des patients.

Mesures pour diminuer l'impact

BI poursuit ses efforts pour atténuer les interruptions d'approvisionnement à moyen et à long terme. Les mesures suivantes ont déjà été mises en place:

- La production d'Actilyse® Cathflo 2 mg (non commercialisé en Belgique) a été suspendue en faveur d'Actilyse® 20 mg et 50 mg
- Pour permettre un dosage plus efficace et ainsi réduire le gaspillage de produit au niveau hospitalier, la production d'Actilyse® 20 mg sera prioritaire sur celle de 50 mg
- Les temps d'arrêt pour maintenance du site de fabrication ont été considérablement réduits pour permettre une production à capacité maximale
- La durée de conservation de Metalyse® a été prolongée d'un an, passant de 24 mois à 36 mois. Ceci est également applicable à tous les produits déjà sur le marché. En pratique, cela signifie que les lots sur le marché mentionnés ci-dessous ont obtenu les dates de péremption prolongées suivantes :

Batch #	New expiry date	Batch #	New expiry date
003701	03/2023	104982	06/2024
005187	05/2023	106145	07/2024
006551	07/2023	107304	08/2024
101848	11/2023	202735	08/2024

A moyen et long termes, les mesures suivantes sont en cours d'implémentation ou d'évaluation:

- Mise à jour des procédés de fabrication des principes actifs pour augmenter le rendement d'alteplase
- Évaluation des données en vue d'une extension de stabilité chimico-physique pour Actilyse®
- Ajout de nouveaux fournisseurs de substances actives
- Développement et enregistrement d'un nouveau dosage de Metalyse® pour l'indication de l'AVC ischémique aigu
- Enregistrement d'un nouveau site de fabrication pour les médicaments thrombolytiques, afin d'augmenter significativement la capacité de production

Recommandations pour le traitement

BI s'engage à travailler avec les professionnels de santé pour assurer une distribution équitable et efficace des produits disponibles. Grâce à notre communication avec les autorités de santé et les organisations de soins de santé (dont le Belgian Stroke Council), il a été souligné que la gestion et l'utilisation efficaces des thrombolytiques disponibles seront essentielles pour minimiser l'impact au niveau des patients. Nous demandons donc de suivre les recommandations¹ émises par l'AFMPS : « **Les hôpitaux ne doivent utiliser des thrombolytiques qu'en cas d'extrême nécessité. Toute utilisation de ces médicaments, pendant cette période d'indisponibilité critique, doit être mûrement réfléchie et conforme aux recommandations.** »

Pour Actilyse[®], deux indications sont considérées comme prioritaires :

- Accident vasculaire cérébral ischémique (AVC)
- Embolie pulmonaire aiguë avec instabilité hémodynamique, et l'une des conditions préalables suivantes :
 - o Arrêt cardiopulmonaire ou contexte de réanimation, ou
 - o Tension systolique persistante <90mmHg malgré une expansion volémique adéquate, ou
 - o Besoin persistant en vasopression pour maintenir la tension systolique > 90mmHg, et/ou
 - o Signes de perfusion d'organe cible menacée.

De plus, pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVC), veuillez tenir compte des recommandations suivantes formulées par le groupe de travail de l'AFMPS¹, l'European Stroke Organisation (ESO) et par le Belgian Stroke Council (BSC)² :

- Augmenter la certitude diagnostique en ayant recours à l'imagerie cérébrale de pointe par voie de perfusion RM ou CT avant d'initier la thrombolyse peut diminuer l'utilisation de thrombolytiques, par ex. « *stroke mimics* »
- Évaluer la nécessité d'une thrombolyse chez les patients présentant des « *stroke mimics* » ou des symptômes non invalidants
- Optimiser l'utilisation d'Actilyse[®] 50 mg et 20 mg pour réduire le gaspillage – en tenant compte du stock disponible à l'hôpital. Envisager les arrondis suivants aux dosages complets des flacons, en fonction du poids corporel du patient, en tenant en compte que ceci ne mène pas à des sous-dosages (importants) :
 - o 60 kg: 1 x 50 mg
 - o 70 kg: 3 x 20 mg
 - o 80 kg: 1 x 20 mg + 1 x 50 mg
 - o 90 kg: 4 x 20 mg
 - o from 100 kg: 2 x 20 mg + 1 x 50 mg

Des recommandations supplémentaires peuvent être publiées par l'AFMPS et/ou le BSC. Veuillez consulter régulièrement leurs sites Web respectifs.

Recommandations pour les pharmacies hospitalières

Les recommandations du groupe de travail de l'AFMPS¹ et d'un advisory board organisé par BI ont souligné l'importance de mettre en œuvre les mesures hospitalières suivantes :

- Informer tous les prescripteurs et services potentiellement concernés des pénuries et des indications prioritaires
- Organiser un rappel des thrombolytiques pour centraliser le stock, de préférence à la pharmacie hospitalière (où un système de surveillance continue peut être mis en place)
- Surveiller en permanence la consommation et le stock de thrombolytiques au sein de l'hôpital
- Élaborer des directives au sein du réseau hospitalier concernant les mesures à prendre en cas de (très) faible stock dans l'un des centres
- Conserver les flacons d'Actilyse[®] en excès ou ouverts par erreur jusqu'à 24 heures au réfrigérateur pour une utilisation ultérieure

Distribution contrôlée, niveau de stock critique et stocks d'urgence

Soyez assuré que BI met tout en œuvre pour gérer au mieux l'approvisionnement de ses médicaments thrombolytiques au niveau mondial et local afin que les patients aient accès aux médicaments dont ils ont besoin, et que les décisions d'attribution reposent uniquement sur des considérations éthiques et médicales dans le l'intérêt supérieur des patients.

A cet effet, l'AFMPS et BI ont mis en place un système de distribution contrôlée d'Actilyse[®] en Belgique. Les hôpitaux sont priés de transmettre un récapitulatif hebdomadaire de leur stock et de leur niveau de consommation d'Actilyse[®]. Ce niveau sera surveillé en permanence par les autorités. Lorsque les hôpitaux atteindront un certain « niveau de stock critique » défini par l'AFMPS, ils seront réapprovisionnés à hauteur de 50 % de leur quota mensuel (basé sur la consommation mensuelle moyenne entre juin 2021 et mai 2022).

De plus, un stock d'urgence d'Actilyse[®] permettant une livraison urgente (dans les 5 heures) est conservé séparément. Ce stock d'urgence étant extrêmement limité, les médicaments de ce stock ne peuvent être commandés que si le stock restant dans votre hôpital est insuffisant pour traiter un patient supplémentaire. Toutes les commandes dans le stock d'urgence seront communiquées à l'AFMPS afin de garder un aperçu complet de toute la distribution des stocks.

Commandes d'Actilyse[®]


Actilyse[®] doit être commandé directement auprès de Boehringer Ingelheim.

- Pour les commandes lorsque le stock critique est atteint :
 - o E-mail: orders@boehringer-ingenelheim.com
 - o Téléphone: +32 (0)2 773 33 31
- Pour les commandes dans le stock d'urgence (24h/7j):
 - o Téléphone: +32 (0)2 773 33 31. Veuillez mentionner que vous avez besoin d'une **livraison urgente d'Actilyse®**

BI s'engage à soigner les patients et à servir ses clients et s'efforce de trouver des solutions pour assurer un approvisionnement continu du marché en thrombolytiques. Nous continuerons à examiner en permanence la situation et vous fournirons de nouvelles informations en cas de changement.

Travailler en étroite collaboration avec vous est fondamental dans notre approche pour atténuer l'impact que cela peut avoir sur les patients. Si vous avez besoin de plus amples informations entre-temps, n'hésitez pas à contacter Boehringer Ingelheim comme indiqué dans les coordonnées ci-dessus.

Cordialement,

DocuSigned by:

9C374A86D1F84BD...

Fabrice Michel

General Manager

DocuSigned by:

659D01A4EF87401...

Indiana Tanret

Head of Patient Safety, Medical Information,
Healthcare Compliance and Regulatory Affairs

Références :

1. https://www.afmps.be/fr/news/disponibilite_limitee_de_thrombolytiques_recommandations_a_lattention_des_pharmaciens [Consulté le 10 octobre 2022]
2. <https://www.belgianstrokecouncil.be/nl/update-on-thrombolytic-drug-shortage-2/> [Consulté le 10 October 2022]