

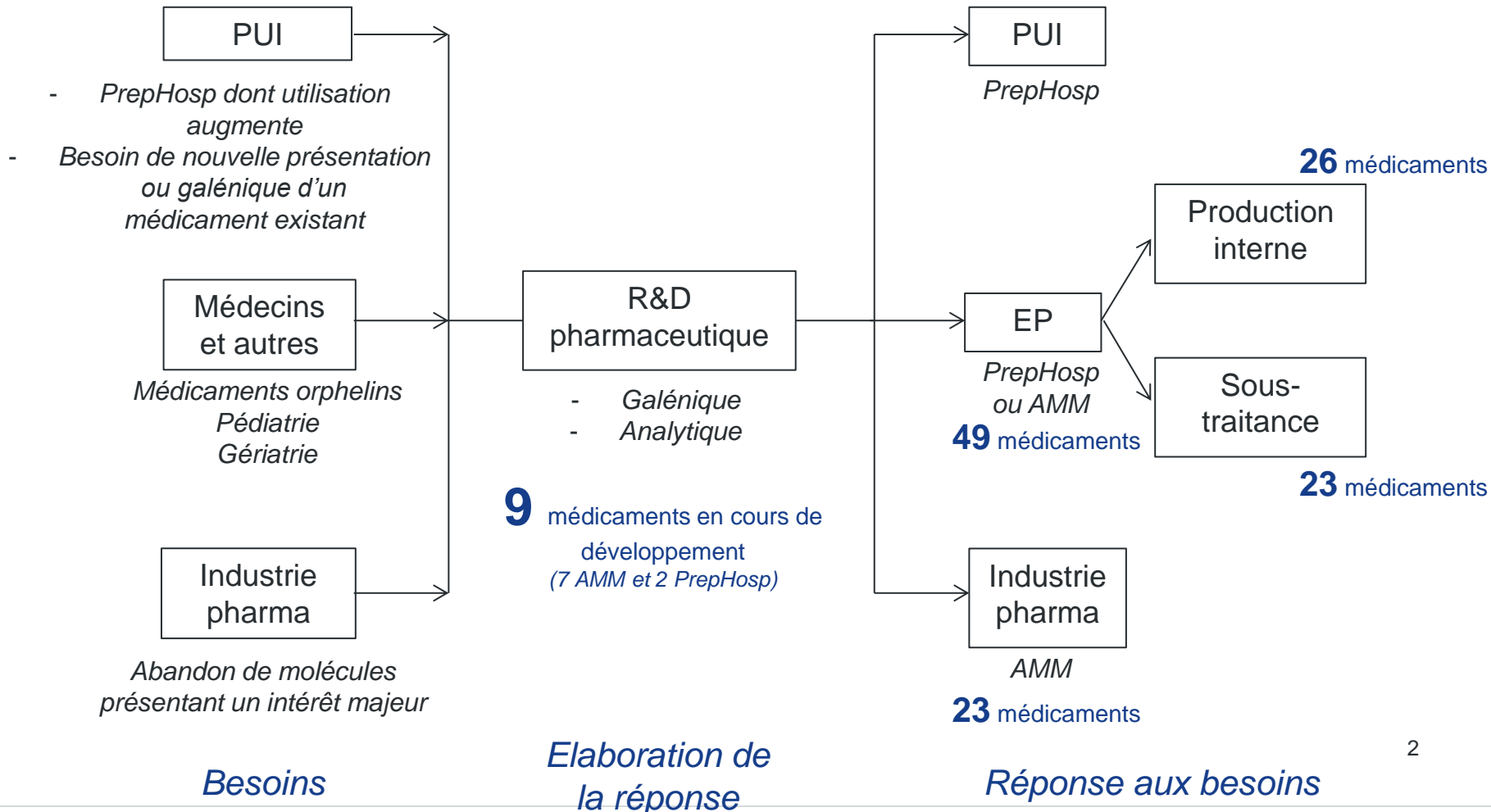
# Rapport IGAS : Etablissement pharmaceutique de l'AGEPS

Claire BIOT, Directrice de l'AGEPS, et Dr. Annick TIBI, Présidente du CCM de l'AGEPS

**Commission Médicale d'Etablissement**

7 juin 2016

# Le cycle de vie des produits du Pôle EP-HP



# Quelques constats forts de l'IGAS

- **Les préparations (magistrales / hospitalières) sont considérées comme indispensables dans toute l'Europe et même aux USA**
  
- **Il y a un besoin d'optimiser leur préparation sur le sol national :**
  - ▶ Préparations **peu récurrentes ou peu stables** → fabrication de proximité
  - ▶ Préparations répondant à des **besoins nationaux récurrents** ou de **forte criticité** → à fabriquer selon des processus de type **BPF**, avec quelques acteurs nationaux (« back-ups »)
  
- **Il reste des besoins non couverts sur le sol national :**
  - ▶ Certains industriels abandonnent de « vieilles molécules » lorsqu'elles ne sont plus rentables
  - ▶ Certains besoins hospitaliers spécifiques (maladies rares, pédiatrie, gériatrie) ne sont pas couverts à l'heure actuelle

⇒ ***De la place pour l'établissement pharmaceutique (EP) de l'AP-HP***  
⇒ ***Un rôle crucial de la recherche et développement (R&D)***

3

# Les principales recommandations de l'IGAS

## ■ Maintenir l'outil de Nanterre à niveau et le rentabiliser :

- ▶ Maintenir l'outil de production sous référentiel **BPF** (bonnes pratiques de fabrication)
  - *L'IGAS a écarté le scénario d'une fermeture totale ou partielle, ou d'un changement de référentiel*
- ▶ Renforcer les laboratoires de **Contrôle Qualité** et les localiser aux côtés de la production à Nanterre
- ▶ Affiner le **modèle économique** et adapter la tarification des produits de l'EP
- ▶ **Informé davantage** sur les produits de l'EP

## ■ Renforcer la Recherche et Développement (R&D) et la stratégie :

- ▶ Alimenter le pôle en **nouveaux projets**
  - *Renforcer l'articulation avec les PUI, notamment en interne à l'AP-HP*
  - *Identifier les besoins non couverts (rôle des tutelles)*
- ▶ Relancer les travaux d'un **Conseil scientifique**
- ▶ **Sanctuariser des moyens pour la R&D** et créer des passerelles vers la recherche clinique

# Les groupes de travail lancés en interne

## ■ Evolution des laboratoires :

- ▶ Scission Contrôle qualité / Développement analytique
- ▶ Lancer les travaux de relocalisation du Contrôle qualité à Nanterre

## ■ Renforcement de la R&D :

- ▶ Identifier des moyens dédiés, notamment en renforçant le travail en mode projet

## ■ Renforcer la stratégie pour alimenter le pôle en nouveaux projets :

- ▶ Nomination et installation du Conseil Scientifique et Stratégique
- ▶ Alimentation en nouveaux projets (réseau PUI)

## ■ Sécuriser le modèle économique :

- ▶ Réviser notre politique tarifaire pour mise en œuvre au 1er janvier 2017
- ▶ Renforcer la connaissance de notre clientèle et mieux informer sur nos produits
- ▶ Analyser les différents statuts juridiques possibles

## ■ Saisir les perspectives sur les médicaments de thérapie innovante (MTI) :

- ▶ Accompagner le développement vers l'AMM de MTI issus de recherches AP-HP
- ▶ Accompagner la fabrication de MTI sous référentiel BPF à MEARY (Saint-Louis)

5

Merci de votre attention !

# Quelques définitions importantes

## ■ Autorisation de mise sur le marché (AMM)

- ▶ Délivrée par l'autorité compétente
- ▶ **Documentation approfondie** dans 3 domaines : Qualité – sécurité - efficacité
- ▶ Obligation de garantir **rapport bénéfices/risques favorable** (pharmacovigilance)

## ■ Préparation hospitalière (PrepHosp)

- ▶ Médicament préparé par une pharmacie à usage intérieur (PUI) ou par l'Etablissement pharmaceutique (EP) d'un établissement de santé
- ▶ En raison de **l'absence de spécialité disponible ou adaptée disposant d'une AMM**
- ▶ Fait l'objet d'une **déclaration auprès de l'ANSM** (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)

## ■ Bonnes pratiques (BP)

- ▶ **Guide de mise en œuvre d'un système qualité adapté**
- ▶ Constitue un référentiel opposable :
  - *BPP : BP de préparation, applicables à toutes les préparations, magistrales, officinales et hospitalières*
  - *BPF : BP de fabrication, applicables dès lors qu'il y a un processus industriel (AMM ou pas)*

# Les médicaments fabriqués par l'EP

## ■ 6 aires thérapeutiques :

- ▶ Maladies héréditaires du métabolisme (maladies rares)
- ▶ Autres maladies rares
- ▶ Formes galéniques adaptées à la Pédiatrie / Gériatrie
- ▶ Nutrition parentérale
- ▶ Situations hospitalières exclusives (ex : antidotes)
- ▶ Appui à la chirurgie

## ■ Top 10 :

Top 10 en volume	Top en CA
Fludrocortisone 10 µg	Mexilétine AP-HP
Bethanechol 1mg	Fludrocortisone 10 µg
Mexilétine AP-HP	Bethanecol 1 mg
Gluconate de potassium 9,6 mmol 15 mL	Coli-Genta 135 mg
Citrulline	Gluconate de potassium 9,6 mmol 15 mL
Fer 0,5 mg	Fomépipazole
CP1B	Citrulline
Citrate de potassium	Lactate de sodium
Fer 2,5 mg	Coli-Genta 27 mg
Glycine	Ethanol 96%



# Les médicaments fabriqués par l'EP (1/3)

Libellé Etiquette	Indications déclarées ANSM
ACIDE BORIQUE 3 % (m/V) AP-HP solution pour application cutanée USAGE EXTERNE - flacon 500 mL	Traitement des ulcères cutanés colonisés par le bacille pyocyanique ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ).
ACIDE FOLIQUE AP-HP 2,5 mg - gélule	Traitement préventif et curatif de l'anémie macrocytaire par carence en acide folique du nourrisson.
ACIDES AMINES POUR LEUCINOSE DECOMPENSEE AP-HP solution pour perfusion poche 500 mL	Apport azoté, sans les acides aminés ramifiés (sans leucine, sans isoleucine, sans valine), spécifiquement destiné aux décompensations aiguës de la leucinoase. Cet apport azoté devra impérativement s'accompagner d'un apport complémentaire, calorique notamment.
ARGININE (chlorhydrate) AP-HP 6,25 % (m/V) solution pour perfusion flacon de 500 mL rempli à 400 mL	Exploration de la fonction somatotrope (test de stimulation de la GH) ; traitement de l'hyperammoniémie liée à une anomalie métabolique congénitale sévère.
BENZOATE DE SODIUM AP-HP 1 g - 10 mL - solution à diluer pour perfusion - ampoule	Hyperammoniémie par déficit métabolique congénital du cycle de l'urée.
BETHANECHOL (CHLORURE) AP-HP 1 mg NOURRISSON ET ENFANT comprimé	Reflux gastro-oesophagien de l'enfant et du nourrisson, après échec des thérapies conventionnelles.
BETHANECHOL (CHLORURE) MATIERE PREMIERE 25 g pilulier	Reflux gastro-oesophagien de l'enfant et du nourrisson, après échec des thérapies conventionnelles.
BICARBONATE DE POTASSIUM AP-HP 1 g gélule	Traitement préventif et curatif des hypokaliémies en particulier en cas d'acidose hyperchlorémique avec déficit en potassium.
CHLORURE DE MAGNESIUM AP-HP solution à diluer pour perfusion flacon 250 mL	Apports magnésiens lors de la nutrition parentérale. [préparation destinée à fabriquer d'autres préparations]
CHLORURE DE POTASSIUM AP-HP 10 % (m/V) solution à diluer pour perfusion flacon 500 mL	Apport de potassium en nutrition parentérale [préparation destinée à fabriquer d'autres préparations]
CHLORURE DE POTASSIUM AP-HP 7,46 % (m/V) solution à diluer pour perfusion flacon 250 mL	Apport de potassium en nutrition parentérale [préparation destinée à fabriquer d'autres préparations]
CHLORURE DE SODIUM AP-HP 20 % (m/V) solution à diluer pour perfusion flacon 500 mL	Apport de sodium utilisé en nutrition parentérale [préparation destinée à fabriquer d'autres préparations]
CHLORURE DE SODIUM AP-HP 30 % (m/V) sol stérile réservée au traitement local des kystes hydatiques flacon 1000 mL	Stérilisation des kystes hydatiques avant exérèse chirurgicale
CHLORURE DE SODIUM AP-HP 7,5 % (m/V) solution pour perfusion flacon 250 mL	1) Apport de sodium en nutrition parentérale. 2) Utilisation pour certaines situations d'urgence en anesthésie-réanimation, telles que osmothérapie pour le traitement de l'œdème cérébral, expansion volémique en urgence extrême, hypotension per dialytique très sévère
CITRATE DE POTASSIUM AP-HP 1 g gélule	Agent alcalinisant, notamment pour le traitement et la prévention des lithiases uriques et cystiniques, de l'acidose métabolique lors d'acidose tubulaire rénale et au cours des traitements uricosuriques et uricolytiques. 9
CITRATE DE SODIUM AP-HP 1 g gélule	Agent alcalinisant, notamment pour le traitement et la prévention des lithiases uriques et cystiniques, de l'acidose métabolique lors d'acidose tubulaire rénale et au cours des traitements uricosuriques et uricolytiques.

# Les médicaments fabriqués par l'EP (2/3)

Libellé Etiquette	Indications déclarées ANSM
CITRULLINE AP-HP 500 mg gélule	Traitement des déficits des enzymes du cycle de l'urée
CODEINE AP-HP 30 mg - 15 mL ADULTE sirop flacon unidose	Antitussif. Antalgique de palier II : traitement symptomatique d'affections douloureuses d'intensité moyenne. [présentation unidose]
COLI-GENTA AP-HP 135 mg / 100 mg ADULTE gélule	Décontamination microbienne du tube digestif chez l'adulte : prévention des infections dans les situations de déficit immunitaire, notamment chez les patients greffés
COLI-GENTA AP-HP 27 mg / 50 mg ENFANT gélule	Décontamination microbienne du tube digestif : prévention des infections dans les situations de déficit immunitaire, notamment chez les patients greffés
CUIVRE 6 mg - 1 mL / HISTIDINE 117,20 mg - 3 mL AP-HP solution injectable ampoules	Traitement de la maladie de Menkès (Attention autre usage)
D-MANNOSE MATIERE PREMIERE 100 g sachet	Traitement du déficit en phospho-manno-isomérase (maladie héréditaire du métabolisme)
ETHANOL AP-HP 60 % (v/v) 10 mL solution stérile pour neurolyse et embolisation chimiques ampoule	Neurolyse chimique
ETHANOL AP-HP 96 % (v/v) 10 mL solution stérile pour neurolyse et embolisation chimiques ampoule	Neurolyse et embolisation chimique
FER AP-HP 0,5 mg NOUVEAU-NE gélule	Traitement préventif de la carence martiale du nouveau-né
FER AP-HP 2,5 mg NOURRISSON gélule	Traitement préventif de l'anémie par carence martiale du prématuré et du nourrisson.
FER AP-HP 5 mg NOURRISSON gélule	Traitement préventif de l'anémie par carence martiale du prématuré et du nourrisson.
FLUDROCORTISONE AP-HP 10 microgrammes comprimé sécable	Traitement substitutif de l'insuffisance cortico-surénalienne primaire ou secondaire
FOMEPIZOLE AP-HP 5 mg/mL solution à diluer pour perfusion ampoule	Intoxication aigue par l'éthylèneglycol ou le méthanol
FORMULE 515 AP-HP (placebo) comprimé	Placebo
FORMULE CP1A AP-HP solution pour perfusion cardiaque flacon 1000 mL	Perfusion du coeur durant une intervention chirurgicale cardiaque.
FORMULE CP1B AP-HP 10 mL solution cardioplégique pour perfusion cardiaque ampoule	Protection et arrêt du coeur durant une intervention chirurgicale cardiaque.
GLUCONATE-GLUCOHEPTONATE DE CALCIUM AP-HP solution à diluer pour perfusion flacon 500 mL	Apport de calcium en nutrition parentérale [préparation destinée à fabriquer d'autres préparations]

# Les médicaments fabriqués par l'EP (3/3)

Libellé Etiquette	Indications déclarées ANSM
GLUTARALDEHYDE ET TAMPON AP-HP POUR TANNAGE DE PERICARDE solutions stériles coffret de 3 flacons de Glutaraldéhyde et 3 flacons de Tampon	Tannage du péricarde lors d'une chirurgie cardiaque
GLYCINE AP-HP 500 mg gélule	Traitement de l'acidémie isovalérique
ISOLEUCINE AP-HP 50 mg gélule	1) Exploration de la voie du catabolisme de l'isoleucine. 2) Leucinose : réintroduction progressive de cet acide aminé après les phases de décompensation de la maladie.
LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % (m/V) solution pour perfusion flacon 250 mL	1) Apport de sodium (sous forme de lactate) en nutrition parentérale 2) Antidote aux intoxications médicamenteuses (aux antidépresseurs tricycliques notamment)
METHACHOLINE (CHLORURE) AP-HP 100 mg - 2 mL sol pour inhalation par nébuliseur ampoule	Diagnostic de l'hyperréactivité bronchique non spécifique.
MEXILETINE AP-HP 200 mg gélule	Traitement symptomatique des syndromes myotoniques
PHENOL GLYCERINE AP-HP 7 % (m/V) 10 mL solution stérile pour neurolyse chimique ampoule	Neurolyse chimique
PHOSPHATES MONOPOTASSIQUE ET DIPOTASSIQUE AP-HP solution à diluer pour perfusion flacon 250 mL	Apport de phosphore en nutrition parentérale. [préparation destinée à fabriquer d'autres préparations]
POTASSIUM (gluconate) AP-HP 3,2 mmol - 5 ml sirop flacon unidose	Traitement de l'hypokaliémie en particulier médicamenteuse. [présentation unidose]
POTASSIUM (gluconate) AP-HP 9,6 mmol - 15 ml sirop flacon unidose	Traitement de l'hypokaliémie en particulier médicamenteuse. [présentation unidose]
PYRIMETHAMINE AP-HP 5 mg ENFANT gélule	Traitement de la toxoplasmose de l'enfant en association avec un autre antiprotozoaire.
SPIRONOLACTONE AP-HP 10 mg ENFANT gélule	Insuffisance cardiaque, HTA, rétention hydrosodée, hyperaldostéronisme, dysplasie bronchopulmonaire de l'enfant.
SPIRONOLACTONE AP-HP 2,5 mg ENFANT gélule	Insuffisance cardiaque, HTA, rétention hydrosodée, hyperaldostéronisme, dysplasie bronchopulmonaire de l'enfant.
SULFATE DE MAGNESIUM AP-HP 10 % (m/V) solution à diluer pour perfusion flacon 250 mL	Apport de magnésium en nutrition parentérale. [préparation destinée à fabriquer d'autres préparations]
VALINE AP-HP 50 mg gélule	Leucinose : réintroduction progressive de cet acide aminé après les phases de décompensation de la maladie.

# Les médicaments confiés à des partenaires industriels (1/2)

## ■ Avec l'AP-HP comme titulaire d'AMM :

NOM (nom déposé)	Exploitant	Indications validées par l'ANSM (abrégées) ou déclarées à l'ANSM
CHLORHYDRATE DE METHADONE (méthadone (chlorhydrate)) AP-HP - sirop (6 dosages)	Laboratoires Bouchara-Recordati	Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés
FLUCORTAC® (fludrocortisone (acétate)) 50 microgrammes comprimé sécable	H.A.C. Pharma	Traitement minéralocorticoïde substitutif au cours de l'insuffisance corticosurrénale primaire qu'elle qu'en soit l'étiologie, ou secondaire, en association avec un glucocorticoïde
METHADONE AP-HP (méthadone (chlorhydrate)) - gélule (5 dosages)	Laboratoires Bouchara-Recordati	Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés
NP100 PREMATURES AP-HP solution pour perfusion flacon 500 mL	Fresenius Kabi France	Nutrition parentérale du nouveau-né
NP2 ENFANTS AP-HP solution pour perfusion flacon 500 mL	Fresenius Kabi France	Nutrition parentérale de l'enfant
PEDIAVEN AP-HP G15 PEDIAVEN AP-HP G20 PEDIAVEN AP-HP G25 solutions pour perfusion poche 1000 mL, à deux compartiments de 500 mL	Fresenius Kabi France	Nutrition parentérale du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent
PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1 PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2 solutions pour perfusion poches 250 mL, à deux compartiments de 125 mL	Fresenius Kabi France	Nutrition parentérale du nouveau-né
PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE SANS OLIGO-ELEMENTS solution pour perfusion Poche à deux compartiments de 125 mL	Fresenius Kabi France	Nutrition parentérale du nouveau-né
PROPYLEX® (propylthiouracile) 50 mg comprimé	H.A.C. Pharma	Traitement des hyperthyroïdies

12

# Les médicaments confiés à des partenaires industriels (2/2)

## ■ Avec un partenaire industriel comme titulaire d'AMM :

NOM (nom déposé)	Exploitant	Indications validées par l'ANSM (abrégées) ou déclarées à l'ANSM
FIRDAPSE® (amifampridine (phosphate)) 10 mg comprimé	Biomarin	Traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte
FOMEPIZOLE EUSA Pharma (fomépipzole (sulfate)) 5 mg/mL solution à diluer pour perfusion ampoule	EUSA Pharma	Intoxication aiguë par l'éthylène glycol
NEODEX® (ATU), NEOFORDEX® dexaméthasone (acétate) (AMM) 40 mg comprimé sécable	CTRS	Traitement de certaines formes de myélome multiple, lymphome et leucémie aiguë lymphoblastique, chez l'adulte, en association
ORPHACHOL® (acide cholique) 50 mg et 250 mg gélules	CTRS	Traitement de certains déficits congénitaux de synthèse des acides biliaires primaires : déficit en 3β-Hydroxy-Δ5-C27-stéroïde déshydrogénase/isomérase et déficit en Δ4-3-Oxostéroïde-5β-réductase

## + Ecole de chirurgie

## Evaluation

610 dossiers, 2363 références statuées

## Essais cliniques

168 essais en cours de réalisation  
168 essais en cours d'instruction

## Achat

885 marchés et 1230 actes  
modificatifs  
Montant global : 1,2Md€  
Gains achats : 17,7M€

26 AMM / 43 préparations hospitalières  
7 brevets

86 PM / 408 PNM

Valeur moyenne journalière de  
stock : 54,4M€  
88 400 commandes GH (883 000  
lignes)

## R&D / Fabrication

## Approvisionnement / distribution

*Contribuer à la mise à disposition des GH, et des patients, d'équipements et produits de santé de qualité, sûrs, efficaces et répondant aux besoins institutionnels*