

Compte-rendu

Direction : Direction des métiers scientifiques (DMS)
 Pôle : Pharmacopée et préparations pharmaceutiques
 Personnes en charge : Valérie Salomon, Martine Bouley, Brigitte Rogeau
 Le 13/02/2025

Réunion n°8 ARS, pharmacies sous-traitantes, CHU, EP de l'APHP, DGS, CORRUSS et ANSM Tensions d'approvisionnement et préparations magistrales Médicaments à base de quétiapine Mercredi 12 février 2024 – visio

Ordre du jour

N°	Points à l'ordre du jour
1	Point sur les tensions d'approvisionnement en Quétiapine
2	Commandes de Quétiapine par les pharmacies sous-traitantes
3	Monographie Préparation magistrale Quétiapine 100 et 150 mg à libération immédiate, gélules réalisées à partir de MPUP de quétiapine fumarate
4	Contrôle qualité des préparations
5	Fiche d'utilisation de préparation magistrale quétiapine 100 mg gélules et Fiche d'utilisation de préparation magistrale quétiapine 150 mg gélules
6	Recommandation de remplacement des spécialités de quétiapine LP vers les préparations magistrales de quétiapine LI.
7	Projet de Minsante – retour d'informations vers les ARS et ANSM
8	Dispositif de remontée hebdomadaire des productions
9	Points de discussion

Participants

Nom des participants	Statut (<i>modérateur, membre, évaluateur, ...</i>)
Jean-Philippe POULET, Laurence JOFFRIN, Laure CHARVET et Fabien MIRANDE	ARS ARA
Philippe MORIN, Pascal PICHON	ARS BFC
Laurent LACROIX	ARS Centre-Val de Loire
Christian PI	ARS Occitanie
Laurent PEILLARD	ARS PACA
Cécile MAGNANT et Patrick ZAMPARUTTI	ARS Bretagne
Franck COTE	ARS de Corse
Vanessa CARDINALE, Sophie MALBLANC	ARS GE
Marie-Pascale BARBIER	ARS Hauts-de-France
Quentin BOUCHERIE, MARTINE AIACHE et Guillaume CHAUVEL	ARS Normandie
Thierry GUYONNET, Nathalie DAGHER-BONDAZ ESTELLE CARDONE	ARS Nouvelle-Aquitaine
Jérôme SCHMIDT	ARS La Réunion
Christian PI	ARS Occitanie
Géraldine SIHA MBEDY et Christian LEFEUVRE	ARS Pays de la Loire
Florence LEPAGNOL	ARS IDF
Pauline TRIAIRE	Pharmacie Martin-Privat -Montpellier
Sébastien GALLICE et Renaud LUCHARD	Pharmacie des rosiers - Marseille
Laurent RISPAL et Pascale SCHOENS	Pharmacie des archers – Epernay
Fabien BRUNO	Pharmacie Delpech
Céline DUMAS	Pharmacie des eaux claires - Grenoble
Julien JUDAIS	Pharmacie Judais - Laval
Florence JOSEPH-TORNABENE, Nathalie BAILLIE	Pharmacie Franceprep - Marseille
CARLA BERNAL	Pharmacie de l'Europe - Paris
Gurvan HELARY	Pharmacie Kerangal - Rennes
Stéphan METTEFEU	Pharmacie Magistrale - Védène
Maxime DAVOUST	Pharmacie Du Minage - La Rochelle

Henry CLAEYS	Grande Pharmacie de France - Lille
Elodie CADET	Pharmacie Delpech -Nancy
Charles CONCHON	Pharmacie de la Vezouze - Luneville
Laurent PECQUEUR	Pharmacie Homéopathique Maubeuge - Paris
Emilie ARCIVAL	Pharmacie Danjou
Delphine LA JOIE	Pharmacie de Tohannic - Vannes
Cecile JACQUET et Philippe DUCHER	Pharmacie Montalembert – Clermont- Ferrand
Elodie HAVEN	Pharmacie du Pfoeller - Schiltigheim
Jean-Robert ILLAIRE	Pharmacie du Val d'amour
Thibaud GRANGETTE	Pharmacie de l'Esplanade - Nimes
Chloe LINOSSIER et Sandrine MAS	Pharmacie du Viaduc - Pelussin
Laila SAJID	DGS – PP2
Martin CRETON	DGS – PP2
Valérie SALOMON	Directrice des métiers scientifiques (DMS), ANSM
Martine BOULEY	Chef du pole 4 PHARMACOPREP DMS, ANSM
Roseline MAZET	DMS ANSM
Brigitte ROGEAU	DMS ANSM
Marie-Laure VEYRIES	DI ANSM
Yvan GRANGE	CTROL ANSM
MAHAUT BOUCHEZ	CASAR ANSM
Baptiste REBISCOUL	CASAR ANSM
Claude BERNARD et François BRUNEAUX	EP de l'AP-HP
Sophie CASANOVA excusée	DSS

Introduction

Huitième réunion d'informations et d'échanges avec les ARS, pharmacies sous-traitantes, CHU, DGS-CORRUSS, EP de l'AP-HP et ANSM sur la réalisation de préparations magistrales (PM) dans le contexte de fortes tensions d'approvisionnement en médicaments à base de quétiapine, antipsychotique

Valérie Salomon introduit la réunion et présente les objectifs de cette réunion notamment les difficultés d'approvisionnement en spécialité à base de quétiapine, la mise en place d'un dispositif national de préparations magistrales, les contrôles qualité associés et les informations à fournir aux patients et aux professionnels de santé.

1. Point sur les tensions d'approvisionnement en Quétiapine

La situation actuelle des approvisionnements de quétiapine est très tendue. Des importations de spécialités (forme LI ou LP) sont possibles. Le mécanisme de solidarité européen a également été déclenché. Les quantités disponibles pour ces deux dispositifs restent faibles.

Des difficultés sont anticipées dès février 2025 pour le dosage à 50 mg LP, s'intensifiant dans les semaines suivantes.

Pour le dosage à 400 mg LP, la couverture est prévue jusqu'à fin février, et pour le dosage à 300 mg LP, jusqu'à fin mars.

Environ 230 000 patients sont traités par an. Le problème de production rencontré par le fabricant Pharmathen International, qui produit ce médicament pour plusieurs laboratoires impacte 60% du marché. Part de marché en ville : 92%.

A ce stade, les préparations magistrales visent à couvrir 20 à 25% des besoins manquants soit 250 000 gélule à produire par semaine à moduler selon les disparités territoriales.

2. Commandes de Quétiapine par les pharmacies sous-traitantes

Face à la pénurie de spécialités pharmaceutiques à base de quétiapine, un dispositif national de préparation magistrale de quétiapine en gélules à libération immédiate (100 mg et 150 mg) a été décidé. Cette décision vise à garantir l'accès au traitement pour les patients.

Un achat groupé de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) quétiapine avec une rétrocession entre officines sous traitantes est autorisé à titre exceptionnel. La pharmacie des Rosiers - Marseille a reçu mercredi 12 février 100 kg (conditionnement de 25 kg) de substance active quétiapine fabriquée par l'établissement MOEHS (Espagne).

La répartition de cette substance dans des sachets aluminium (selon les engagements de volume de tous les préparatoires qui ont répondu au sondage des PREF) et l'envoi aux pharmacies préparatoires sera effectué mercredi 12 février.

3. Monographie Préparation magistrale Quétiapine 100 et 150 mg à libération immédiate Gélules réalisées à partir de MPUP de Quétiapine fumarate (cf Power Point)

Une monographie a été élaborée pour encadrer la préparation, elle est en cours de finalisation avant publication sur le site de l'ANSM. La réalisation de gélules à libération immédiate de 100 mg et 150 mg vise à couvrir l'ensemble des posologies.

Cette monographie précise notamment la substance active à utiliser (fumarate de quétiapine), l'excipient (silice colloïdale anhydre (fluidifiant), en très faible quantité, de l'ordre de 1%), les modalités de fabrication, l'étiquetage, les contrôles à réaliser (uniformité de masse), et le conditionnement (piluliers cristal PEHD ambré) car la MPUP est sensible à la lumière.

La question de l'ajout de talc (substance active un peu collante) a été abordée.

Note post-réunion : Les essais ont été effectués et confirment que les gélules peuvent être réalisées avec un seul excipient (silice colloïdale anhydre), la monographie est ainsi rédigée.

Il est précisé que :

- pour une gélule de Quétiapine à 150mg, il est nécessaire de peser 172,68 mg de fumarate de quétiapine.
- cette substance n'est pas une substance CMR.
- l'utilisation de traceur coloré n'est pas nécessaire, la substance active représente 98% de la gélule.
- les gélules opaques ne peuvent pas être conditionnées dans un pilulier cristal transparent, la quétiapine est sensible à la lumière.
- l'équipement de protection fera l'objet d'une analyse de risque de chaque officine.

Aucune consigne n'est donnée dans la monographie par rapport aux caractéristiques du mélange dans un Topitec. Roseline Mazet effectuera des tests avec différents temps de mélange afin d'apporter des précisions.

La stabilité est fixée à 6 semaines (des études montrent une stabilité de la substance active à 5 ans) afin de permettre la fabrication de lots homogènes de 300 gélules qui peuvent être délivrés aux patients sur la semaine suivant la fabrication pour les officines qui ont moins de demandes. Une étude de stabilité sera menée par l'ANSM afin d'augmenter cette durée.

Contrôles :

- uniformité de masse réalisée par les pharmacies d'officine qui permet de vérifier la masse de chaque gélule par rapport à une masse théorique.
- uniformité de teneur et dosage (campagne de contrôle de l'ANSM, cf paragraphe 4).

Cette monographie sera proposée au niveau européen au groupe EDS Form de la Pharmacopée Européenne.

4. Contrôle qualité des préparations

4.1. Amoxicilline : re-test de la MPUP

L'amoxicilline achetée par l'EP de l'AP-HP et utilisée par les préparatoires a été contrôlée afin de s'assurer de la qualité de cette MPUP après plusieurs mois d'ouverture et d'utilisation en vue de son stockage et poursuite d'utilisation en cas de besoin.

- 5 officines ont ouvert et utilisé les cartons de MPUP de 25 kg et 8 officines les pots de 1 kg déconditionnés.
- Les prélèvements ont été effectués par les préparatoires selon mode de prélèvement standardisé et représentatif : conditionnement pour l'échantillon adapté, prélèvement en surface des contenants pour identifier une éventuelle prise d'eau de la substance, quantités à prélever.
- L'EP de l'APHP a contrôlé les pots de 1 kg et l'ANSM les cartons de 25 kg.
- Un protocole commun aux 2 laboratoires a été élaboré pour les paramètres et méthodes de contrôle incluant une teneur en eau, un dosage (substance anhydre) et les substances apparentées.

Les résultats montrent qu'il n'existe pas d'incidence significative sur la dégradation de l'amoxicilline après 9 mois d'ouverture des cartons ou pots déconditionnés même ouverts jusqu'à 25 ou 16 fois.

Les spécialités pharmaceutiques d'amoxicilline 125, 250 et 500 mg, enfants, sont de nouveau disponibles, le dispositif des préparations magistrales d'Amoxicilline est arrêté en S9.

Le stock acheté par l'EP de l'AP-HP doit être sanctuarisé afin qu'il puisse être ultérieurement mobilisé à tout moment.

Il est donc décidé :

- un arrêt du dispositif de préparation magistrale d'amoxicilline en semaine 9,
- un état des lieux des stocks de matière première restante. Un mail sera envoyé aux préparatoires afin que chaque préparatoire fasse parvenir ces données via la boîte mail fonctionnelle preparations@ansm.sante.fr

4.2 Quétiapine

Un lot de validation a été réalisé par Roseline Mazet associé à un essai d'uniformité de masse et des pré-tests de dissolution.

Ce lot servira pour une étude de stabilité sur 4 mois des gélules (réalisée par l'ANSM-CTROL) avec

- Dosage et/ou Uniformité de teneur à J0

- Recherche d'impuretés et produits de dégradation à J0, M2, M4

Des contrôles qualités (uniformité de masse, de teneur) seront effectués par l'ANSM sur les lots produits par les préparatoires (les modalités de ce contrôle parviendront aux préparatoires par mail) selon les modalités suivantes :

- 1) Analyse de dossiers de lot par l'ANSM : chaque préparatoire enverra un dossier de lot en semaine 9 via la boîte mail preparations@ansm.sante.fr en indiquant en objet du mail : quetiapine – dossier de lot– pharmacie XX
- 2) L'ANSM demandera ensuite à certains préparatoires d'envoyer un lot de 30 gélules + dossiers de lot correspondant pour contrôle.

5. Deux fiches d'utilisation de préparation magistrale (100 mg et 150 mg) (cf diaporama)

Le passage de la forme LP à la forme LI ne semble pas avoir un impact clinique trop élevé.

Deux fiches d'information pour les patients ont été rédigées (et seront publiées sur le site de l'ANSM) avec un enjeu sur les posologies différentes selon les indications :

- posologie jusqu'à 300 mg/jour : une seule prise au coucher.
- posologie supérieure à 300 mg : deux prises par jour espacées de 8 à 12 heures.

Le pamplemousse, inducteur enzymatique, ne doit pas être consommé lors de la prise de ce médicament.

Un passage de la forme LP à LI peut entraîner un risque d'effet de somnolence augmenté.

Ces fiches expliquent le changement de forme pharmaceutique, les modalités de prise (passage de la forme à libération prolongée à la forme à libération immédiate), la posologie et les précautions à prendre (somnolence, hypotension).

6. Recommandation de remplacement des spécialités de quétiapine LP vers les préparations magistrales de quétiapine LI (cf diaporama).

Une recommandation de remplacement de la quétiapine LP par la préparation magistrale va être publiée. Cette recommandation de remplacement permet la substitution de la spécialité par la préparation magistrale en cas de rupture, sans nouvelle ordonnance.

Un tableau d'équivalence précise les correspondances entre les dosages de quétiapine LP comprimés et les dosages en gélules à libération immédiate. Ce tableau est issu d'un document du National Health Service et du travail avec les sociétés savantes en France.

Le pharmacien doit informer le prescripteur et le patient de ce remplacement.

Une vigilance accrue est recommandée pendant cette phase de transition.

7. Minsante et DGS Urgent (cf diaporama) - retour d'informations vers les ARS et ANSM

Ces documents ont été envoyés et précisent :

- les modalités du dispositif de délivrance à l'unité (DAU) qui est obligatoire pour le dosage LP 50 mg de quétiapine et possible pour le LP 300 et LP 400 mg.
- le dispositif mis en place pour les préparations magistrales (achat groupé de quétiapine, monographie, fiches d'utilisation, prise en charge, recommandations de remplacement)
- de ne plus initier de traitement par quétiapine LP sauf pour les patients présentant un épisode dépressif caractérisé dans le cadre d'un trouble bipolaire.

Les officines volontaires devront informer leur ARS territorialement compétente ainsi que l'ANSM (preparations@ansm.sante.fr) de la mise en œuvre de ces préparations.

Ces officines s'engagent à respecter les BPP, à suivre la monographie précitée, à mettre à disposition une fiche d'utilisation aux patients et à transmettre à l'ANSM les quantités produites de façon hebdomadaire.

8. Dispositif de remontée hebdomadaire des productions

Un système de remontée d'informations hebdomadaire sur les quantités de préparations magistrales de quétiapine réalisées va être mis en place via le Doodledrive (même lien que celui utilisé pour l'amoxicilline). Les quantités fabriquées doivent être remontées par chaque préparatoire le lundi matin.

9. Points de discussion

- Effets indésirables : il est envisagé d'identifier un CRPV dédié pour collecter les effets indésirables liés à la quétiapine.
- Hôpitaux : 8% de part de marché à l'hôpital. L'ANSM travaille avec les représentants des PUI (UNIHA et Resah), pas de difficulté côté PUI à ce stade.
- Forme LP 50 mg : correspond à une consommation hors AMM, il est probable que ce soit essentiellement à destination des personnes âgées pour les troubles du comportement.
- Prix/facturation : des travaux sont en cours côté DGS/DSS/CNAM/PREF/SN2P afin de fixer le tarif servant de base au remboursement ainsi que le prix de vente au public de ces préparations magistrales
- le développement d'une forme comprimé n'est pas envisagé pour le moment.
- Quid de la prise en charge des posologies inférieures à 200 mg : l'ANSM prend le point.
- Besoins à la Réunion : Jérôme Schmidt se rapproche de l'ANSM. Il est précisé que les DOM TOM ont des contingentements ad hoc de spécialité pour un approvisionnement adéquat et ne pas avoir recours aux préparations.
- Besoin en Corse en cas de situation nécessitant une réponse urgente un WE : l'ANSM prend le point.

3.8 Prochaines étapes

1. Publication de la monographie, des fiches utilisation et de la recommandation de remplacement.
2. Publication des arrêtés pour la DAU et de remboursement des préparations.
3. Les officines volontaires informent leur ARS territorialement compétente ainsi que l'ANSM (preparations@ansm.sante.fr) de la mise en œuvre de ces préparations dès à présent.
4. Remontées d'informations des quantités fabriquées de quétiapine à partir du Lundi 17 février.
5. Mise en place d'un contrôle qualité des préparations de quétiapine : envoi des dossiers de lots en S9 par chaque officine (cf. supra) puis de gélules par certains préparatoires à la demande de l'ANSM.
6. Arrêt du dispositif Amoxicilline en semaine 9 et état des lieux des stocks restants dans les préparatoires.

3.9. Planning pour 2025

La date de la prochaine réunion reste à définir

Date des précédentes réunions

Année 2023 :

1. Mardi 10 janvier 2023
2. Vendredi 10 février 2023
3. Mercredi 19 avril 2023
4. Vendredi 29 septembre 2023

Année 2024 :

5. Jeudi 15 février 2024
6. Lundi 17 juin 2024
7. Mardi 8 octobre 202

Année 2025 :

8. Mercredi 12 février 2025