

Compte-rendu

Direction : Direction des métiers scientifiques (DMS)
 Pôle : Pharmacopée et préparations pharmaceutiques
 Personnes en charge : Valérie Salomon, Martine Bouley, Brigitte Rogeau
 Le 25/04/2025

Réunion n°9 ARS, pharmacies sous-traitantes, CHU, EP de l'APHP, DGS, DSS, CORRUSS et ANSM Tensions d'approvisionnement et préparations magistrales Médicaments à base de quétiapine Mardi 22 avril 2024 – visio

Ordre du jour

N°	Points à l'ordre du jour
1	Point sur les tensions d'approvisionnement en Quétiapine
2	Préparation magistrale Quétiapine 50 mg à libération immédiate, gélules réalisées à partir de MPUP de quétiapine fumarate
3	Point sur la production de préparations magistrales
4	Commandes de Quétiapine par les pharmacies sous-traitantes
5	Contrôle qualité des préparations en deux phases
6	Retour de cas de pharmacovigilance
7	Points de discussion

Participants

Nom des participants	Statut (<i>modérateur, membre, évaluateur, ...</i>)
Jean-Philippe POULET, Annick EZERZER Mathilde HERRADA	ARS ARA
Loïc PHILIPPE	ARS BFC
Christian PI	ARS Occitanie
Marie-Pascale BARBIER	ARS Hauts-de-France
Eulalie CLAUDIN et Alice ARIBAUD	ARS Normandie
Géraldine SIHA MBEDY	ARS Pays de la Loire
Claudine GARD	Conseil national professionnel de la Pharmacie
Pauline TRIAIRE	Pharmacie Martin-Privat -Montpellier
Renaud LUCHARD	Pharmacie des rosiers - Marseille
Laurent RISPAL	Pharmacie des archers – Epernay
Fabien BRUNO	Pharmacie Delpech
Laurent DEMAREST	Pharmacie Principale – Bully-les-Mines
Julien JUDAIS	Pharmacie Judais - Laval
Gilles BURLES	Pharmacie Franceprep - Marseille
Julien REGNIER	Pharmacie Les Oliviers - Mérindol
CHALLAMEL Jean-Michel	Pharmacie du Pont de bois
Jérémie COSTANTINI	Pharmacie du Vieux-Port - Marseille
Marie DELOBELLE	Pharmacie du Petit Chantilly - Orvault
Gurvan HELARY	Pharmacie Kerangal - Rennes
Stéphan METTEFEU	Pharmacie Magistrale - Védène
Maxime DAVOUST	Pharmacie Du Minage - La Rochelle
Henry CLAEYS	Grande Pharmacie de France - Lille
Charles CONCHON	Pharmacie de la Vezouze - Luneville
Annabelle POILLOTTE	Pharmacie Point du jour - Talant
Cécile JACQUET	Pharmacie Montalembert – Clermont-Ferrand
Elodie HAVEN	Pharmacie du Pfoeller - Schiltigheim

Virginie SOULE-NAN	Pharmacie de Paris - Nantes
Thibaud GRANGETTE	Pharmacie de l'Esplanade - Nîmes
Pierre Olivier CHABANOL	Pharmacie du Viaduc - Pelussin
Martin CRETON et Guillaume GILARDEAU	DGS – PP2
Valérie SALOMON	Directrice des métiers scientifiques (DMS) - ANSM
Martine BOULEY	Chef du pôle 4 PHARMACOPREP DMS, ANSM
Roseline MAZET	DMS - ANSM
Brigitte ROGEAU	DMS - ANSM
Nathalie DUFLOS	DMS - ANSM
Yvan GRANGE	CTROL - ANSM
Agnès LAFOREST-BRUNEAUX	Directrice adjointe de la surveillance (SURV) - ANSM
Baptiste REBISCOUL	CASAR - ANSM
François BRUNEAUX	EP de l'AP-HP

Introduction

Neuvième réunion d'informations et d'échanges avec les ARS, pharmacies sous-traitantes, CHU, DGS-CORRUSS, DSS, 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 (commande de MPUP et production de PM), les contrôles qualité associés en deux phases (documentaire et analytique) et la pharmacovigilance.

1. Point sur les tensions d'approvisionnement en Quétiapine (slides 4 à 15)

Baptiste Rebiscoul (ANSM) présente les ventes et stocks des spécialités Quétiapine 50, 300 et 400 mg aux différents niveaux d'approvisionnement (fabricants, grossistes-répartiteurs et pharmacies d'officine). Différentes mesures ont été mises en place pour pallier les fortes tensions actuelles avec notamment l'importation de 30 000 équivalent traitement mensuel, la limitation des initiations de traitement, le recours aux alternatives thérapeutiques, la dispensation à l'unité et les préparations magistrales.

Les données relatives à la couverture des besoins en jours de stock d'approvisionnement montrent :

Des difficultés d'approvisionnements persistantes jusqu'à fin juin pour les dosages 300 et 400 mg.

Des stocks du dosage 50mg stabilisés grâce aux approvisionnements réguliers

- Augmentation de la couverture des stocks grossiste-répartiteurs en semaine 14 du fait d'une dotation mensuelle des industriels (pics de ventes industrielles au début de chaque mois).

L'ANSM a demandé aux industriels une dotation bi-mensuelle afin de lisser les approvisionnements.

- Augmentation de la couverture des besoins en jours de stock pour la Quétiapine à libération prolongée.
- Stabilisation des ventes hebdomadaires officinales

Situation à date toujours complexe mais en amélioration.

Signaux positifs et rassurants dans les discussions entre les autorités grecques et les exploitants des spécialités pharmaceutiques.

2. Préparation magistrale Quétiapine 50 mg à libération immédiate, gélules réalisées à partir de MPUP de quétiapine fumarate (slides 16 et 17)

Valérie Salomon (ANSM) rappelle que depuis le 10 mars 2025, la monographie et la fiche d'utilisation concernant la « Préparation magistrale Quétiapine 50 mg à libération immédiate, gélules réalisées à partir de MPUP de Quétiapine fumarate » ont été publiées sur le site de l'ANSM.

La recommandation de remplacement a également été modifiée afin d'intégrer ce dosage à 50 mg.

3. Point sur la production de préparations magistrales (slides 18 à 23)

Fabien Bruno (Pharmacie Delpech – Paris) présente un point sur la production des PM de quétiapine.

Remontées hebdomadaires des quantités de PM Quétiapine à libération immédiate, gélules (50 mg, 300 mg et 400 mg) fabriquées par les pharmacies sous-traitantes :

- utilisation du même drive que celui utilisé pour les PM d'amoxicilline : onglet "quétiapine" pour la collecte des données. Un nouvel outil développé par l'ANSM est en cours de développement.
- participation très active des pharmaciens.

Deux nouvelles pharmacies (par rapport au dispositif Amoxicilline) participent à ce dispositif.

Production hebdomadaire : après une forte augmentation entre les semaines 7 et 10 (7207 préparations en semaine 10), le nombre de préparations/gélules diminue depuis 6 semaines (2952 préparations en semaine 16).

Près de 4 millions de gélules de quétiapine (49 000 préparations) ont été fabriquées en 10 semaines versus environ 9 millions de gélules d'amoxicilline (640 000 préparations) fabriquées en 121 semaines.

4. Commandes de Quétiapine par les pharmacies sous-traitantes (slides 24 à 26)

Fabien Bruno présente un point sur l'approvisionnement en matière première (Quétiapine Fumarate) :

- 1050 kg achetés en 4 commandes, 400 kg restent actuellement en stock
- Les achats sont effectués par la pharmacie des Rosiers. La MPUP est livrée à la Pharmacie Delpech et à la pharmacie des Rosiers pour une meilleure répartition géographique qui distribuent cette MPUP auprès des 39 autres officines.

5. Contrôle qualité des préparations magistrale en deux phases (slides 27 à 42)

Comme annoncé lors de la dernière réunion du 12 février 2025, des contrôles qualités ont été effectués en deux phases : une phase documentaire et une phase analytique.

- a) Première phase documentaire :

Demande d'envoi d'un dossier de lot de fabrication d'une préparation de quétiapine 100 mg, gélules avec les résultats de l'essai d'uniformité de masse associé avant le vendredi 28 février 2025 à l'ensemble des pharmacies sous-traitantes.

Réception de 41 dossiers de lot analysés par la DMS en semaine 10. Des points d'attention ont été identifiés concernant notamment l'identification des fournisseurs, les quantités pesées d'excipients, les intitulés de la substance active et de l'excipients, la précision des balances utilisées, les informations sur les gélules utilisées, le conditionnement, les dates de péremption et l'étiquetage. Chaque pharmacie a reçu un mail individuel lui mentionnant ces points d'attention (semaine 10 et 11).

Un nouvel étiquetage conforme à la monographie a été élaboré par les pharmaciens sous-traitant. Élaboration d'un nouvel étiquetage plus lisible pour les préparations magistrales de quétiapine.

Essai d'uniformité de masse réalisé par les pharmacies sous-traitantes :

Une comparaison de la masse moyenne contenue dans 20 gélules pour chaque pharmacie associée aux valeurs minimales et maximales de la masse des gélules est représenté sur le diagramme de la slide 42 :

- cinq pharmacies ont une valeur de masse moyenne proche des 90 ou 110% de la masse attendue.
- pour certaines pharmacies l'étendue entre la valeur minimum et la valeur maximum est importante.
- deux pharmacies ont une masse moyenne inférieure à 90 % de la valeur attendue (88,6 % pour l'une et 85,3% pour l'autre).

b) Deuxième phase analytique :

Un contrôle de l'uniformité de masse et un dosage global par HPLC sur des lots de 10 gélules de 11 pharmacies sélectionnées par analyse de risque (critères de sélection : résultats de l'essai d'uniformité de masse du dossier envoyé lors de la première phase, utilisation d'excipients non décrits dans la monographie, quantités de gélules réalisées, nouvelles pharmacies entrant dans le dispositif) a été effectué par les Laboratoires de contrôle de l'ANSM.

Les résultats de ce contrôle montrent que :

- La quétiapine représente 99 % de la masse contenue de la gélule : le dosage HPLC (teneur en quétiapine) est bien corrélé, comme attendu, à l'uniformité de masse. L'essai d'uniformité de masse est donc un bon indicateur.
- Il existe une légère différence entre les résultats des essais d'uniformité de masse réalisés par les pharmacies (bloc bleu) et l'ANSM (trait bleu ciel). Le poids des gélules vides réellement pesée par l'ANSM versus valeur théorique pour les pharmacies pourraient impacter les résultats.
- Le dosage par HPCL s'est révélé non conforme pour une pharmacie, la même que celle mise en évidence dans l'analyse documentaire. Cette pharmacie a été prévenue de cette non-conformité.

Ces contrôles qualités documentaire et analytique montrent que :

- Que la masse moyenne du contenu des gélules constitue logiquement un bon indicateur de la teneur en quétiapine pour cette formulation
- Que la vérification de la conformité de l'essai de l'uniformité de masse lors de la libération pharmaceutique du lot permet de prévenir les points relevés
- L'intérêt de l'analyse documentaire à l'échelon national
- L'intérêt du complément analytique ciblé confirmatoire et non plus exhaustif, pour ce type de préparation avec 1% d'excipient.
- L'importance de partager le rationnel des choix techniques et scientifiques de la monographie :

une notice explicative de la monographie sera élaborée

- L'importance de l'échange de pratiques
- Les contrôles qualité ont mis en évidence l'importance de la documentation précise et de la vérification des étapes de fabrication. L'analyse documentaire est un outil précieux pour prévenir les erreurs.

Prochaine réunion technique avec les officines pour approfondir les aspects techniques de la production et du contrôle qualité et préciser certains points de la monographie prévue début juin.

Points de discussion : valeurs plus précises sur la masse des gélules vides (soit à partir du certificat du fabricant, soit en pesant 20 gélules du lot de gélule réceptionné), précision des balances, ajouts de MPUP pour tenir compte de la perte.

Fabien Bruno fait part de trois points :

- 1) dans sa pharmacie, l'essai d'uniformité de masse sur le dosage 50 mg fait apparaître des résultats hors normes internes (norme mise à 7% au lieu de 10%) dans 33% des cas ce qui correspond à un pourcentage très important pour sa pharmacie, tous les essais réalisés respectant la norme de 10%.
- 2) Gélules vides : le logiciel easyprep renseigne automatiquement le poids des gélules vides du fournisseur Capsugel. Les poids des gélules vides peuvent être différents pour un autre fournisseur. Ce point sera étudié lors de la prochaine réunion technique.
- 3) Dosage : une perte de 3% (masse théorique versus masse pesée) est généralement observée. Un surdosage de la Quétiapine pourrait être envisagé comme cela est réalisé pour certaines préparations en Belgique.

Les deux derniers points seront étudiés lors de la prochaine réunion technique.

Il est précisé qu'il est difficilement possible d'être par exemple à 100 mg de Quétiapine pour toutes les pesées, dans l'industrie c'est la même chose. Il est donc nécessaire d'avoir une approche sur les différentes étapes pour réduire les dispersions, le travail sur le poids des gélules pourrait être une première approche.

6. Retour de cas de pharmacovigilance (slides 49 à 57).

Valérie Salomon rappelle que les fiches d'utilisation remises aux patients lors de la délivrance d'une PM :

- mentionnent clairement les effets indésirables pouvant survenir lors de la prise de ces PM du fait du switch d'une forme à libération prolongée versus libération immédiate.
- Précisent les modalités de déclaration des effets indésirables.

Agnès Laforest (ANSM) précise qu'une vigilance particulière des CRPV dans ce contexte de switch spécialités pharmaceutiques à libération prolongée versus PM à libération immédiate a été mise en place avec une remontée de tous les cas marquants demandée par l'ANSM.

Présentation de trois cas de pharmacovigilance en lien avec la prise de PM de Quétiapine, le suivi et les actions mises en place :

Trois cas rapportés dont 2 graves dans un contexte de switch vers des préparations magistrales à libération immédiate. Les gélules analysées par l'ANSM (essai d'uniformité de masse et de teneur) sont conformes.

Un autre cas grave a été rapporté suite à un switch vers une autre spécialité pharmaceutique.

Action à entreprendre :

La pharmacovigilance a montré la nécessité d'un circuit d'information clair et efficace.

Création :

- d'une fiche réflexe pour les centres régionaux de pharmacovigilance.
- d'une FAQ concernant la Pharmacovigilance versus les Bonnes pratiques de préparation sera publié sur le site de l'ANSM.

Tester le circuit « défaut-qualité » : un exercice de simulation sera conduit pendant l'été afin de tester la situation d'un défaut qualité sur une MPUP et les actions à entreprendre jusqu'au patient (information à venir).

Information versus Publicité :

Il est rappelé l'importance d'une communication factuelle et non publicitaire concernant les préparations magistrales. Point d'attention très important dans le cadre de cette mission de santé publique et de service public.

7. Points de discussion

Prochaines étapes

Elaboration d'une notice explicative de la monographie

Réunion technique avec les officines pour approfondir les aspects techniques de la production et du contrôle qualité et préciser certains points de la monographie - début juin.

Création :

- d'une fiche réflexe pour les centres régionaux de pharmacovigilance.
- d'une FAQ concernant la Pharmacovigilance versus les Bonnes pratiques de préparation à publier sur le site de l'ANSM.

Test du circuit « défaut-qualité » : un exercice de simulation sera conduit pendant l'été afin de tester le défaut qualité sur une MPUP et les actions à entreprendre jusqu'au patient (information à venir).

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
9. Mardi 22 avril 2025