

Déclaration des préparations hospitalières à l'Afssaps : retour d'expérience

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Sofia Dichou

Responsable de la Cellule Préparations Hospitalières

Département de l'évaluation des essais cliniques

et des médicaments à statut particulier

EHESP -Juin 2008

Organigramme



Direction de l'Évaluation des Médicaments et Produits Biologiques Ph LECHAT

SERVICE DE L'ÉVALUATION ET DE
LA SURVEILLANCE DU RISQUE
ET DE L'INFORMATION

Département
(Dpt)
Toxico-
logique

Dpt des
stupéfiants
et
psychotropes

Dpt de
Pharmaco-
vigilance

Dpt de
l'information
et du bon
usage des
médicaments

Dpt de
l'organi-
sation et
des
services

Dpt de l'évaluation
des essais
cliniques et des
médicaments à
statut particulier :
Dr C BELORGEY

Dpt des affaires
réglementaires
et de la
gestion des
procédures
d'AMM

Dpt
l'évaluation
thérapeutique
des
demandes
d'AMM

Dpt de
l'évaluation
de la
qualité
pharma-
ceutique

Dpt de
l'évaluation
des
produits
biologiques

- Cellule Préparations Hospitalières : S DICHOU
- Unité Essais cliniques Médicaments et hors Produits de santé
- Unité ATU
- Cellule Médicaments orphelins

- Cadre législatif et réglementaire
- Quelques chiffres sur les déclarations de PH (2004-2006)
- Ce que fait l'Afssaps

Textes officiels

- Article L 5121-1-2° du Code de la santé publique :
définition de la Préparation Hospitalière (PH)
- Arrêté du 29 décembre 2003 :
contenu de la déclaration des PH à l'Afssaps

Définition de la Préparation hospitalière

Tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, **en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée** dans une pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9.

Les PH sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement.

Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Afssaps dans des conditions définies par arrêté.

Déclaration obligatoire auprès de l'Afssaps

- Mise en place du dispositif de télédéclaration des PH
- Déclaration effective depuis novembre 2004
- Toutes les PH réalisées depuis janvier 2004
- Bilan qualitatif et quantitatif bi-annuel

Une application spécifiquement dédiée

- Télédéclaration par PUI
- L'application « PrHosper » permet de nombreuses fonctionnalités :
 - . mise à disposition de référentiels
 - . établissement automatique du bilan périodique
 - . requêtes appropriées et statistiques

Quelques chiffres sur les déclarations de PH (2004-2006)



- Sur 200 PUI autorisées à réaliser des PH, 129 PUI et 2 EP-ES ont déclaré plus de 3200 PH
- 44% concernent la pédiatrie et 13% la gériatrie
- Près de 40% des PUI réalisent de 1 à 10 PH, 3% préparent moins de 100 PH
- 9% des PH déclarées ont été cessées
- 40% des PH obtenues à partir de déconditionnement
- Au moins 23 millions d'unités réalisées en 2 ans

Ce que fait l'Afssaps

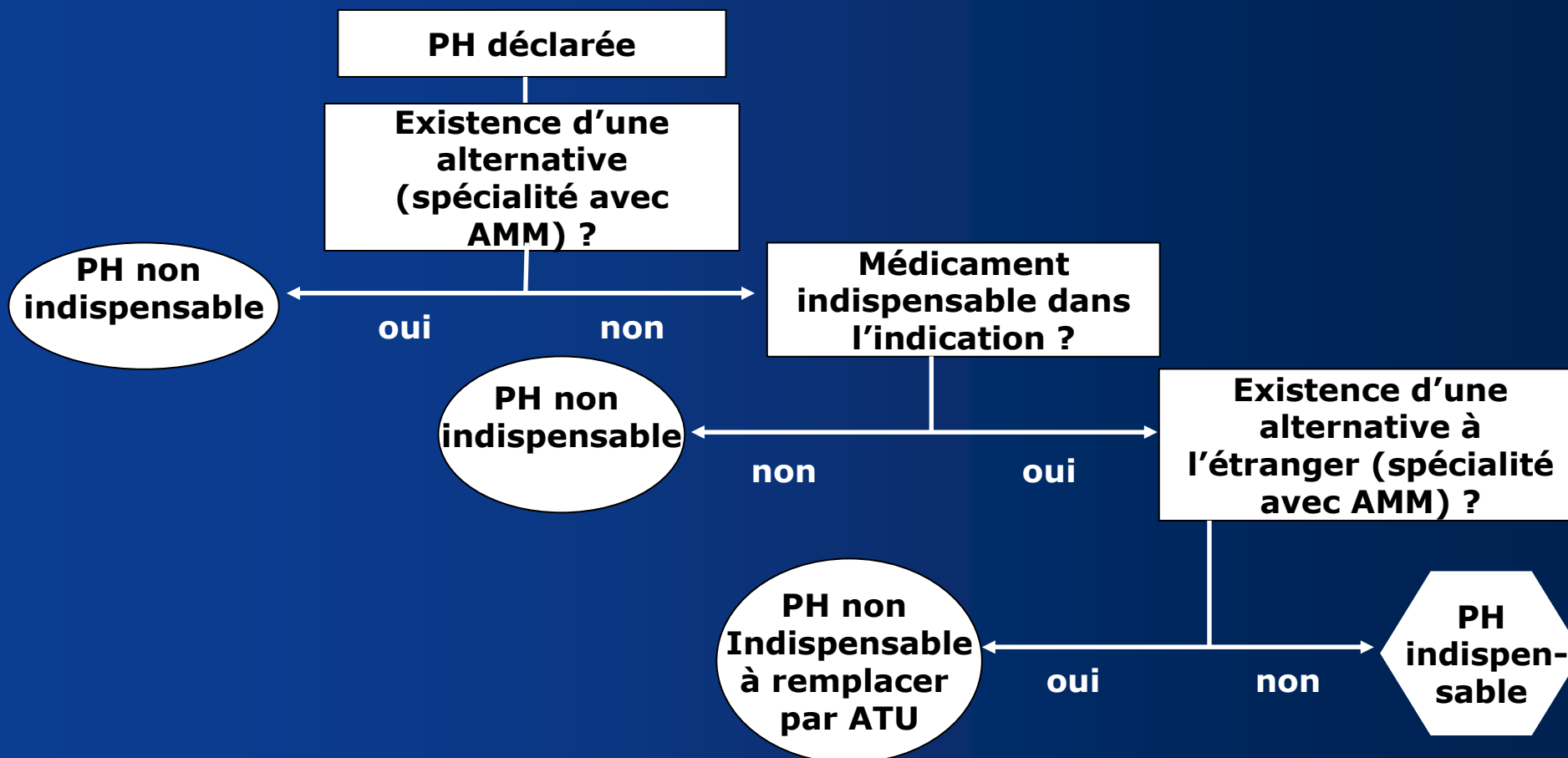


- Evaluer le caractère indispensable des PH
- Autres actions de l'Afssaps
- Actions futures

Evaluer le caractère indispensable (1)



Logigramme d'évaluation du caractère indispensable



Evaluer le caractère indispensable (2)



- Desquelles ?
Dans un premier temps,
Préparations hospitalières préparées par le plus grand nombre de PUI (TOP 20)

Puis,
Préparations hospitalières grand volume (bilan)
- Comment ?
Expertise interne et externe
- Etablissement et Publication d'une liste positive des Préparations Hospitalières indispensables

Evaluer le caractère indispensable (3)

Recherche d'alternatives autorisées



« Préparations hospitalières réalisées en l'absence de spécialité disponible ou adaptée »

➡ Recherche d'alternatives en France ou à l'étranger sous forme de spécialités et optimisation de leur mise à disposition (ATU, AMM) : www.afssaps.sante.fr rubrique préparations hospitalières

Substance active de la préparation hospitalière	Spécialités pouvant remplacer la préparation hospitalière dans le cadre d'une AMM	Spécialités pouvant remplacer la préparation hospitalière dans le cadre d'ATU (nominative ou de cohorte)	Commentaires
3,4 diaminopyridine		3,4-DIAMINOPYRIDINE 10 mg, comprimé sécable	Cf. lettre aux professionnels de santé ⁽³⁾ diffusée par l'Afssaps.
acide folique		LEXPEC 2.5 mg/5 ml, solution buvable FOLICARE 0.4 mg/5 ml, solution buvable	Prévoir un système doseur adapté à l'enfant.
acide ursodésoxycholique		URSOFALK 50 mg/ml, suspension buvable ⁽¹⁾	Contient de l'acide benzoïque (1) Prévoir un système doseur adapté à l'enfant.
baclofène		LIORESAL 5 mg/5 ml, solution buvable	Prévoir un système doseur adapté à l'enfant.
busulfan	BUSILVEX 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion		Extension d'indication en pédiatrie
capsaïcine		ZOSTRIX 0.025% crème ZOSTRIX HP 0.075% crème	
captopril		CAPOTEN 5 mg/ml, solution buvable ⁽¹⁾	Contient de l'acide benzoïque ⁽¹⁾
ciclosporine		RESTASIS 0,05%, collyre	
citrate de potassium		UROCIT-K 5 meq (540 mg), comprimé UROCIT-K 10 meq (1080 mg), comprimé	
diazoxide		PROGLYCEM 50 mg/ml, solution buvable ⁽¹⁾	Contient de l'acide benzoïque (1)
éthionamide		TRECTOR 250 mg, comprimé	
fer (sulfate ferreux)	Fer AP-HP 0.5 mg, gélule		
hydrate de chloral		CHLORALHYDRAT-Rectiole 600 mg, solution rectale NERVIFENE 100 mg/ml, solution buvable	Cette spécialité ne fait plus l'objet d'ATU mais est disponible dans le cadre d'une autorisation d'importation. Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 kg (mention RCP allemand). Cf lettre aux prescripteurs ⁽²⁾ diffusée par l'Afssaps. Prévoir un système doseur adapté à l'enfant.
isoniazide		ISOTAMINE 10 mg/ml, sirop	

Evaluer le caractère indispensable (4)

Recherche d'alternatives autorisées



« Préparations hospitalières réalisées en l'absence de spécialité disponible ou adaptée »

➡ Recherche d'alternatives en France ou à l'étranger sous forme de spécialités et optimisation de leur mise à disposition (ATU, AMM) : www.afssaps.sante.fr rubrique préparations hospitalières

Substance active de la préparation hospitalière	Spécialités pouvant remplacer la préparation hospitalière dans le cadre d'une AMM	Spécialités pouvant remplacer la préparation hospitalière dans le cadre d'ATU (nominative ou de cohorte)	Commentaires
lévétiracétam	KEPPRA 100 mg/ml, solution buvable		
mélatonine		CIRCADIN 2 mg, comprimé à libération prolongée	
morphine	Plusieurs spécialités de morphine sous forme de solution buvable sont commercialisées.		Pour plus d'informations, se reporter au répertoire des spécialités pharmaceutiques sur le site de l'Afssaps.
nifédipine		ADALATE 5 mg, capsule molle APRICAL LOSUNG 20 mg/ml, solution buvable	
nitrofurantoïne		FURADANTIN 25 mg/5 ml, suspension orale	Prévoir un système doseur adapté à l'enfant.
oxybutynine		DITROPAN 1 mg/ml, solution buvable	Prévoir un système doseur adapté à l'enfant
phénytoïne		EPANUTIN 6 mg/ml, suspension buvable	Prévoir un système doseur adapté à l'enfant.
propanolol		SYPROL 5 mg/5ml, solution buvable SYPROL 10 mg/5ml, solution buvable SYPROL 50 mg/5ml, solution buvable	
pyrazinamide		PZA-Ciba 250 mg/5ml, suspension buvable	Prévoir un système doseur adapté à l'enfant.
thiosulfate de sodium		NATRIUMTHIOSULFAT 10 %, solution injectable NATRIUMTHIOSULFAT 25 %, solution injectable	
trientine		TRIENTINE DIHYDROCHLORIDE 300 mg, gélule	
vitamine E		VITAMINE E 100 mg/ml, suspension buvable ⁽¹⁾	Contient de l'acide benzoïque ⁽¹⁾ Prévoir un système doseur adapté à l'enfant.
zinc (sulfate)	WILZIN 25 mg, gélule WILZIN 50 mg, gélule		Cette spécialité contient de l'acétate de zinc et non du sulfate de zinc.

Liste PH jugées indispensables à ce jour

- Acide acétique
- Acide borique (solution)
- **Acide cholique** (gélule)
- **Acide folique** (gélule)
- **Amiodarone** (gélule)
- **Béthanéchol** (gélule, comprimé, solution buvable)
- **Bétaxolol** (gélule)
- **Bicarbonate de sodium** (gélule)
- **Captopril** (gélule) : «indispensable» chez les prématurés
- et les nouveaux nés de moins de 8 semaines
- Chlorure de sodium (solution)
- **Citrulline** (gélule)
- **Décontamination digestive** (Coli Genta) (gélule)
- **Dexaméthasone** (gélule)
- Ethanol (solution)
- **Fer** (sulfate ferreux ou fumarate ferreux) (gélule)
- **Fludrocortisone** (gélule et comprimé)
- **Gluconate de calcium** (gel)
- **Glycine** (gélule)
- **Hydrate de chloral** (solution rectale) : «indispensable» chez les enfants de moins de 12 kg
- **Hydrochlorothiazide** (gélule)
- **Hydrocortisone** (gélule)
- **Isoleucine** (gélule)
- **Kreb's Hepes A et B stérile** (solution)
- Lactate de sodium (solution)
- Lugol (solution)
- **Mercaptopurine** (gélule)
- **Méthacholine** (solution pour inhalation)
- **Morphine** (gélule/Solution buvable)
- **Nadolol** (gélule)
- **Nicardipine** (gélule)
- Nitrate d'argent (solution)
- **Oméprazole** (gélule)
- Phénol aqueux (solution)
- Phénol glyciné (solution)
- Potassium perchlorate (gélule)
- **Spironolactone** (gélule)
- **Valine** (gélule)

- Ponctuellement, évaluation du Bénéfice/Risque.
Exemples :
 - acide osmique
 - 3,4 diaminopyridine
- Evaluation de manière spécifique des PH potentiellement à risque :
 - PH contenant des matières premières d'origine biologique (sécurité virale)
 - PH contenant des matières premières non inscrites à la pharmacopée (toxicologie)

Autres actions de l'Afssaps (2)



- Elaboration de recommandations ou mises au point.
Exemples :
 - décontamination digestive sélective
 - carmustine en solution à diluer pour application
- Formulaire national :
 - optimisation de la fabrication des préparations en petite série
 - ne donne pas le statut exclusif de préparation officinale
 - inscription de nouvelles formules
 - le pharmacien se conforme à la formule décrite

Autres actions de l'Afssaps (3)



- Qualification des produits déclarés (enquête en cours auprès des PUI)
- Diffusion de la liste des PUI autorisées en vertu de l'article R5126.9 1° et 2°
- Communication auprès des partenaires :
 - Site internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr à la rubrique préparations hospitalières
 - Courriers aux PUI : note d'étape
 - FAQ
- Elaboration du bilan bi-annuel

- Poursuite de l'évaluation des PH
- Contrôle des PH : mise en place d'un réseau PUI/Afssaps (Direction des Laboratoires et des Contrôles)
- Réflexion sur échanges d'informations entre PUI

Déclaration des préparations hospitalières à l'Afssaps : retour d'expérience

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Sofia Dichou

Responsable de la Cellule Préparations Hospitalières

Département de l'évaluation des essais cliniques

et des médicaments à statut particulier

EHESP -Juin 2008