

Monographies du formulaire européen pour pénuries de médicaments

—

Cadre

Considérations générales

La réalisation de préparations pharmaceutiques sans autorisation de mise sur le marché (AMM) – désignées par le terme « préparations non soumises à autorisation » dans la monographie générale *Préparations pharmaceutiques* (2619) de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) – est, dans certaines situations, un moyen efficace d'atténuer les répercussions négatives des pénuries de médicaments avec AMM. Cependant, en cas de pénurie de médicaments, avant d'envisager le recours à des préparations pharmaceutiques sans AMM, il convient toujours d'utiliser en priorité :

1. des médicaments avec AMM ayant fait l'objet d'une évaluation par une autorité réglementaire,
2. des médicaments avec AMM ayant fait l'objet d'une évaluation par une autorité réglementaire étrangère et ayant été importés,
3. des médicaments avec AMM équivalents ayant fait l'objet d'une évaluation par une autorité réglementaire.

Les aspects suivants de la Résolution CM/Res(2016)1 du Conseil de l'Europe sur les exigences relatives à l'assurance de qualité et d'innocuité des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins particuliers du patient sont fondamentaux :

« Tous les médicaments préparés en pharmacie devraient être préparés selon un système d'assurance qualité approprié. Avant la préparation, une évaluation des risques devrait toujours être réalisée afin de définir le niveau du système d'assurance qualité devant être appliqué à la préparation du médicament. »

« Les locaux, les installations et la connaissance pharmaceutique devraient être adaptés à la préparation du médicament. »

« [D]ans le cas des préparations extemporanées, le pharmacien et le prescripteur devraient toujours tenir compte des risques encourus par le patient, notamment les risques associés à la prise d'un médicament sans documents justificatifs de la valeur ajoutée de la préparation de pharmacie et du système d'assurance qualité appliqué lors de sa production, par rapport aux risques associés à l'indisponibilité de ce médicament. »

La définition des préparations pharmaceutiques sans AMM est conforme à celle des préparations non soumises à autorisation figurant dans la monographie générale *Préparations pharmaceutiques* (2619) de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.).

Critères de priorisation et d'inclusion d'une formulation

La décision d'inclure une formulation dans le formulaire européen pour pénuries de médicaments (EDSForm) doit reposer sur l'examen approfondi de tout ou partie des critères suivants :

1. Bénéfices cliniques : il convient d'inclure et d'évaluer en priorité les formulations de substances médicamenteuses identifiées comme critiques ou essentielles dans les États membres (exemple de source : listes de médicaments critiques nationales ou établies par l'UE).
2. Vulnérabilités d'approvisionnement attendues : il convient d'inclure et d'évaluer en priorité les monographies relatives aux substances présentant le risque de pénurie le plus élevé dans les États membres (exemple de source : analyses des vulnérabilités des chaînes d'approvisionnement menées par des acteurs institutionnels) ou aux substances utilisées par une fraction significative d'un groupe vulnérable de la population (exemple de source : données sur les parts de marché).
3. Faisabilité : il convient d'inclure uniquement des formulations réalisables, tant sur le plan technique que du point de vue de la sécurité, au sein d'officines ou de pharmacies hospitalières (exemple de source : guide méthodologique de sélection des médicaments à risque de pénurie de l'EDQM). Il est recommandé d'évaluer et de prendre en compte la disponibilité dans les États membres des substances actives décrites dans les formulations.
4. Composition de la formulation : il est important que les formulations proposées pour inclusion dans le formulaire soient sûres et adaptées aux groupes de patients ciblés. L'utilisation d'excipients préoccupants doit être évitée autant que possible. Il convient de ne pas inclure des formulations contenant des excipients du commerce brevetés, prêts à l'emploi et non décrits dans la pharmacopée (véhicules pharmaceutiques complexes, par exemple).

Sont à privilégier les préparations répondant aux critères suivants :

- une forme pharmaceutique adaptée au groupe cible (acceptabilité, palatabilité, par exemple),
- si applicable, une évaluation préalable du pH et de l'osmolalité, qui devraient être compatibles avec la voie et la méthode d'administration du produit ainsi qu'avec l'âge du groupe cible,
- l'existence de données de biodisponibilité.

Les formulations sélectionnées doivent être rédigées sous forme de monographies à inclure dans le formulaire européen pour pénuries de médicaments. Les monographies de l'EDSForm décrivent les étapes de préparation nécessaires à la production et au contrôle qualité des formulations.

NOTE : il est recommandé de mettre en œuvre le programme de travail en coordination avec les groupes de travail concernés (Groupe de Travail PaedF, par exemple) afin d'éviter la duplication des efforts.

Utilisation des monographies du formulaire européen pour pénuries de médicaments

Les monographies de l'EDSForm sont conçues pour pallier les pénuries de médicaments essentiels. À cette fin, elles décrivent les étapes de production et les contrôles qualité connexes qui devraient permettre la réalisation de préparations pharmaceutiques sans AMM normalisées (telles que définies dans la monographie générale *Préparations pharmaceutiques (2619)* de la Ph. Eur., voir Considérations générales).

Sauf indication contraire dans les monographies spécifiques, les instructions données couvrent la réalisation de préparations stockées comme de préparations extemporanées.

Il convient que le pharmacien ou la personne responsable envisageant d'utiliser une monographie de l'EDSForm effectuée, en premier lieu, une évaluation des risques initiale relative à la production de la formulation décrite.

Il convient de tenir compte, entre autres, des aspects suivants lors de l'évaluation des risques initiale :

- utilisation prévue de la monographie (réalisation de préparations extemporanées ou stockées, par exemple),
- taille des lots,

- innocuité de la substance active,
- équipements et installations destinés à la production,
- signaux provenant de systèmes de pharmacovigilance nationaux et supranationaux,
- préoccupations liées aux substances actives à marge thérapeutique étroite (en rapport avec l'âge ou la pharmacocinétique, par exemple),
- forme pharmaceutique,
- nature du produit (stérile ou non, par exemple),
- considérations éthiques,
- réglementations nationales ou supranationales.

Il convient que le pharmacien ou la personne responsable réalise les étapes de préparation, les contrôles en cours de fabrication et les procédures analytiques décrits dans les monographies du formulaire en tenant compte des conclusions de l'évaluation des risques initiale.

Il relève de l'entière responsabilité du pharmacien ou de la personne responsable qui applique tout ou partie d'une monographie de l'EDSForm de s'assurer que les préparations pharmaceutiques ainsi réalisées satisfont aux exigences de la Ph. Eur. (monographie générale *Préparations pharmaceutiques* (2619), par exemple) et des réglementations nationales/supranationales.

Aperçu des monographies

Les monographies de l'EDSForm décrivent les étapes de préparation, les contrôles en cours de fabrication et les procédures analytiques associés à la production d'une formulation.

Les étapes de préparation et les contrôles en cours de fabrication tiennent compte d'orientations bien établies (guide PIC/S approprié, par exemple) et visent à garantir la répétabilité et la sécurité de la production. La description des procédures analytiques permet de s'assurer que les produits réalisés respectent les spécifications de la monographie.

Les monographies comportent des procédures analytiques et des critères d'acceptation appropriés. Les procédures analytiques relatives, par exemple, à l'aspect, à l'identité, aux essais de dissolution et de pureté, à l'uniformité ou aux essais microbiologiques sont décrites si nécessaire. L'adéquation des procédures analytiques décrites dans une monographie est vérifiée et validée, en tenant compte des exigences de la Pharmacopée Européenne (voir monographie générale *Préparations pharmaceutiques* (2619) de la Ph. Eur.) et des *guidelines* ICH pertinents.

Contenu général des monographies

La structure et le contenu des monographies de l'EDSForm sont décrits ci-après.

Les parties en italique ont un caractère explicatif.

DÉFINITION

La section Définition mentionne toutes les substances actives en indiquant, pour chacune, la forme saline spécifique, la forme pharmaceutique, le dosage et les limites supérieure et inférieure de teneur pour cent.

Le cas échéant, le code ATC des substances actives est spécifié, avec un renvoi au médicament couvert par la monographie.

RENOIS AUX MONOGRAPHIES

Substances actives

Pour chaque substance active, la forme saline spécifique et toute information pertinente (qualité spécifique, forme cristalline, numéro CAS, par exemple) sont indiquées.

Il convient d'inclure un renvoi à la monographie correspondante dans la Ph. Eur.

Excipients

Pour chaque excipient, la forme saline spécifique et toute information pertinente (qualité spécifique, numéro CAS, par exemple) sont indiquées. Il convient d'inclure un renvoi à la monographie correspondante dans la Ph. Eur.

Forme pharmaceutique

Il convient d'inclure un renvoi à la monographie générale correspondante dans la Ph. Eur.

FORMULATION

Les formulations sont évaluées puis rédigées sous forme de monographies de l'EDSForm par le groupe d'experts, en s'appuyant sur les principes suivants :

1. Tous les excipients utilisés sont nécessaires, fonctionnellement appropriés et compatibles dans le produit final.
1. Il est recommandé d'évaluer le risque posé par chaque excipient par rapport à la catégorie de patients considérée, à la gravité de la maladie, à l'exposition et à l'existence de traitements alternatifs. *Si la monographie est considérée comme appropriée et nécessaire pour un sous-groupe de patients, les restrictions relatives à l'emploi d'excipients spécifiques y sont signalées.*
2. La composition qualitative et quantitative (substances actives, excipients et quantités correspondantes) est indiquée dans une référence bibliographique ayant été évaluée par le groupe d'experts.
3. Les substances actives et excipients utilisés dans les préparations satisfont aux exigences de la monographie *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* de la Ph. Eur et, le cas échéant, à celles des monographies spécifiques applicables.
4. L'utilisation, dans les préparations, de substances actives et d'excipients couverts par une monographie spécifique de la Ph. Eur. ou d'une pharmacopée nationale est à privilégier. *L'utilisation de substances actives et d'excipients non couverts par une monographie de la Ph. Eur. ou d'une pharmacopée nationale est à évaluer au cas par cas, en prenant en considération l'utilisation envisagée et les risques associés.*

En cas de marge thérapeutique étroite, il faut veiller tout particulièrement à s'assurer que l'application de critères qualité appropriés permet de garantir l'innocuité et l'efficacité du produit préparé.

RISQUES ASSOCIÉS

Le cas échéant, il convient d'indiquer la classification des dangers des substances actives conformément, par exemple, au règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage ou à toute autre réglementation pertinente.

Le cas échéant, il convient d'indiquer les pictogrammes de danger, la mention d'avertissement, les mentions de danger et les conseils de prudence applicables.

NOTE : il est recommandé que les équipements et protocoles de sécurité (individuels et collectifs) à utiliser en raison de l'existence d'un risque particulier soient mis en place par le pharmacien ou la personne responsable, conformément aux exigences nationales et supranationales.

PRODUCTION

1. Le processus de préparation est décrit de sorte à assurer la qualité du produit conformément à la monographie de la forme pharmaceutique correspondante de la Ph. Eur.
2. La description du processus de préparation permet d'en assurer la reproductibilité.
3. Des contrôles en cours de fabrication appropriés peuvent être décrits après certaines étapes critiques du processus de préparation, pour veiller au maintien de la qualité.

NOTE : la préparation doit être produite en tenant compte des conclusions de l'évaluation des risques initiale (voir plus haut). Il convient d'évaluer, si nécessaire, le risque de contamination croisée, le processus de validation et les besoins en équipements et en locaux destinés à la production. Il est recommandé que le personnel soit formé conformément aux procédures nationales ou supranationales.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Il convient d'inclure dans les monographies toute information susceptible d'aider le pharmacien ou la personne responsable à évaluer les risques liés à la production de la formulation.

CARACTÈRES DU PRODUIT FINAL

Il est recommandé de décrire l'aspect et la couleur du produit final.

ÉTIQUETTE

Il convient d'étiqueter le produit final conformément aux réglementations nationales et supranationales.

PROCÉDURES ANALYTIQUES

Dans les cas appropriés, les monographies décrivent des procédures analytiques validées, adaptées à la libération des lots. Le cas échéant, des procédures analytiques adaptées aux contrôles en cours de fabrication sont décrites. L'adéquation de toutes les procédures analytiques décrites dans les monographies est évaluée par les experts.

NOTE : pour les préparations extemporanées, des procédures analytiques simples (méthodes non instrumentales, par exemple) peuvent s'avérer pertinentes et suffisantes. Les utilisateurs peuvent recourir à d'autres méthodes appropriées pour s'assurer que la qualité requise est atteinte, conformément à l'évaluation des risques initiale effectuée et aux recommandations ou exigences juridiques nationales ou supranationales. Il convient d'implémenter les procédures analytiques conformément aux exigences des monographies générales et des monographies générales de formes pharmaceutiques de la Ph. Eur.

STABILITÉ DU PRODUIT FINAL

Il est recommandé que les données disponibles au sujet de la stabilité physique, chimique et microbiologique des formulations soient évaluées par les experts, au vu des bonnes pratiques, des recommandations et des données disponibles. Si nécessaire, les experts peuvent compléter les jeux de données existants en procédant aux vérifications expérimentales adéquates.

Les données disponibles et complémentaires peuvent être utilisées pour assigner une durée de conservation à la formulation décrite.

Il convient de traiter les points suivants dans l'évaluation de la stabilité :

1. Contenants et dispositifs de fermeture : les matériaux constitutifs sont de qualité « pharmacopée », si la monographie correspondante existe. Il convient d'indiquer dans la monographie le type de contenant utilisé.
2. Évaluation de la stabilité chimique, physique et microbiologique des préparations, avec indication de la durée et des conditions de conservation selon les contenants et dispositifs de fermeture utilisés. Les données de stabilité indiquées se rapportent au type de contenant utilisé.
3. Données au sujet de la stabilité en conditions d'utilisation, si disponibles.

CONSERVATION

La monographie indique :

1. la durée de conservation et les conditions de conservation appropriées (température, humidité relative, protection contre la lumière, par exemple),
2. la durée de conservation et les conditions de conservation après ouverture, lorsqu'elles sont connues.

Surveillance et maintien à jour des monographies

Il est essentiel de réévaluer toutes les monographies publiées dans le formulaire européen pour pénuries de médicaments afin de veiller à ce que le formulaire reflète toujours les dernières évolutions cliniques, scientifiques et réglementaires.

SURVEILLANCE ACTIVE PAR LE GROUPE

Il convient de faire un suivi régulier des éléments suivants et d'évaluer leur incidence éventuelle (révision ou suppression) sur les monographies publiées :

- recommandations du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA concernant les substances actives,
- lignes directrices européennes relatives aux excipients.

SUIVI ET ÉVALUATION DES INFORMATIONS REÇUES

Il convient d'envisager la révision ou la suppression d'une monographie lorsque sont reçues des informations des types suivants :

- signaux émanant d'autres entités que le PRAC de l'EMA,
- problèmes qualité,
- nouvelle utilisation clinique fondée sur des données probantes,
- suivi de questions reçues par l'EDQM.

Les parties intéressées peuvent solliciter des changements sur la base d'informations portées à leur connaissance (articles publiés, changement de pratique clinique, etc.).

RÉÉVALUATION PÉRIODIQUE

Il convient de réexaminer toutes les monographies au moins tous les cinq ans.

Une réévaluation périodique implique généralement :

1. une vérification visant à s'assurer que les critères cliniques/thérapeutiques en vigueur pour l'inclusion d'une monographie dans le formulaire sont toujours remplis,
Les critères pour l'inclusion dans le formulaire peuvent évoluer. Des monographies anciennes peuvent nécessiter une mise à jour du fait de ces évolutions. Les recommandations thérapeutiques peuvent avoir été modifiées, de sorte que le mode d'emploi recommandé du produit (indication, type d'utilisation, âge, par exemple) n'est plus le même. Un nouveau traitement de première intention peut être disponible ou le traitement de la maladie a pu changer.
2. une vérification visant à s'assurer que les critères qualité en vigueur pour l'inclusion sont toujours remplis,
Les techniques de pointe en matière de production, d'essai et de dosage des préparations extemporanées peuvent évoluer. Il est recommandé de maintenir les monographies publiées en phase avec ces évolutions.
3. un examen des retours reçus par l'EDQM au sujet de la monographie en question,
4. un passage en revue des modifications intervenues dans les autres formulaires ayant servi de base d'élaboration,
5. un contrôle des éventuels changements appliqués à d'autres formulaires, susceptibles de s'avérer plus appropriés, commodes et/ou étayés.