

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 :

- 38 1. Bénéfices cliniques : il convient d'inclure et d'évaluer en priorité les formulations de substances
 39 médicamenteuses identifiées comme critiques ou essentielles dans les États membres
 40 (exemple de source : listes de médicaments critiques nationales ou établies par l'UE).
 41 2. Vulnérabilités d'approvisionnement attendues : il convient d'inclure et d'évaluer en priorité les
 42 monographies relatives aux substances présentant le risque de pénurie le plus élevé dans les
 43 États membres (exemple de source : analyses des vulnérabilités des chaînes
 44 d'approvisionnement menées par des acteurs institutionnels) ou aux substances utilisées par
 45 une fraction significative d'un groupe vulnérable de la population (exemple de source : données
 46 sur les parts de marché).
 47 3. Faisabilité : il convient d'inclure uniquement des formulations réalisables, tant sur le plan
 48 technique que du point de vue de la sécurité, au sein d'officines ou de pharmacies hospitalières
 49 (exemple de source : guide méthodologique de sélection des médicaments à risque de pénurie
 50 de l'EDQM). Il est recommandé d'évaluer et de prendre en compte la disponibilité dans les États
 51 membres des substances actives décrites dans les formulations.
 52 4. Composition de la formulation : il est important que les formulations proposées pour inclusion
 53 dans le formulaire soient sûres et adaptées aux groupes de patients ciblés. L'utilisation
 54 d'excipients préoccupants doit être évitée autant que possible. Il convient de ne pas inclure des
 55 formulations contenant des excipients du commerce brevetés, prêts à l'emploi et non décrits
 56 dans la pharmacopée (véhicules pharmaceutiques complexes, par exemple).
 57 Sont à privilégier les préparations répondant aux critères suivants :
- 58 - une forme pharmaceutique adaptée au groupe cible (acceptabilité, palatabilité, par
 59 exemple),
 - 60 - si applicable, une évaluation préalable du pH et de l'osmolalité, qui devraient être
 61 compatibles avec la voie et la méthode d'administration du produit ainsi qu'avec l'âge
 62 du groupe cible,
 - 63 - l'existence de données de biodisponibilité.

64
 65 Les formulations sélectionnées doivent être rédigées sous forme de monographies à inclure dans le
 66 formulaire européen pour pénuries de médicaments. Les monographies de l'EDSForm décrivent les
 67 étapes de préparation nécessaires à la production et au contrôle qualité des formulations.

68
 69 NOTE : il est recommandé de mettre en œuvre le programme de travail en coordination avec les
 70 groupes de travail concernés (Groupe de Travail PaedF, par exemple) afin d'éviter la duplication des
 71 efforts.

72 **Utilisation des monographies du formulaire européen** 73 **pour pénuries de médicaments**

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

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

81
 82 Il convient que le pharmacien ou la personne responsable envisageant d'utiliser une monographie de
 83 l'EDSForm effectuée, en premier lieu, une évaluation des risques initiale relative à la production de la
 84 formulation décrite.

85
 86 Il convient de tenir compte, entre autres, des aspects suivants lors de l'évaluation des risques initiale :

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

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

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

103
 104 Il relève de l'entière responsabilité du pharmacien ou de la personne responsable qui applique tout ou
 105 partie d'une monographie de l'EDSForm de s'assurer que les préparations pharmaceutiques ainsi
 106 réalisées satisfont aux exigences de la Ph. Eur. (monographie générale *Préparations pharmaceutiques*
 107 (2619), par exemple) et des réglementations nationales/supranationales.

108 **Aperçu des monographies**

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

111
 112 Les étapes de préparation et les contrôles en cours de fabrication tiennent compte d'orientations bien
 113 établies (guide PIC/S approprié, par exemple) et visent à garantir la répétabilité et la sécurité de la
 114 production. La description des procédures analytiques permet de s'assurer que les produits réalisés
 115 respectent les spécifications de la monographie.

116
 117 Les monographies comportent des procédures analytiques et des critères d'acceptation appropriés.
 118 Les procédures analytiques relatives, par exemple, à l'aspect, à l'identité, aux essais de dissolution et
 119 de pureté, à l'uniformité ou aux essais microbiologiques sont décrites si nécessaire. L'adéquation des
 120 procédures analytiques décrites dans une monographie est vérifiée et validée, en tenant compte des
 121 exigences de la Pharmacopée Européenne (voir monographie générale *Préparations*
 122 *pharmaceutiques (2619)* de la Ph. Eur.) et des *guidelines* ICH pertinents.

123 **Contenu général des monographies**

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

125 *Les parties en italique ont un caractère explicatif.*

126 **DÉFINITION**

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

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

132

133 **RENVOIS AUX MONOGRAPHIES**

134 Substances actives

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

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

138

139 Excipients

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

143

144 Forme pharmaceutique

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

146

147 **FORMULATION**

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

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

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

170

171 **RISQUES ASSOCIÉS**

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

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

177

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

181

182 **PRODUCTION**

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

188

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

193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242

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.

243 **Surveillance et maintien à jour des monographies**

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

247

248 **SURVEILLANCE ACTIVE PAR LE GROUPE**

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

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

254

255 **SUIVI ET ÉVALUATION DES INFORMATIONS REÇUES**

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

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

262

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

265

266 **RÉÉVALUATION PÉRIODIQUE**

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

268 Une réévaluation périodique implique généralement :

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