

Numero unique de document : CP032014013
 Date document : 14 mars 2014
 Direction : Direction des Contrôles
 Pôle : Standardisation Pharmacopée Normalisation
 Personnes en charge : Marie-Lise Miguères

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE

Préparations pharmaceutiques / Pharmacotechnie – CP032014013

Séance du 24 janvier 2014 en salles 1&2

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Alain	ASTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elham	BLOUET	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure	BRANDELY-PIAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odile	CHAMBIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine	CHARRUEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Claude	CHAUMEIL	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre	ETCHEGARAY	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne	GAYOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Jacques	HOURI	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michèle	JALABERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Damien	LANNOY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexandre	MICHELET	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karen	MILLET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Florence	PEYRON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Paul	RAFFAULT	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain	RAGON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guillaume	SAINT-LORANT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie	SAUTOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tahmer	SHARKAWI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mamadou Lamine	TALL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre-Cyril	TCHORELOFF	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ali	TFAYLI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Daniel	THIBAULT	Partie prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal	VACONSIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sandy	VRIGNAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal	WEHRLE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fabien	XUEREB	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique	BARBOSA	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Corinne	CIVADE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Virna	COHEN - TOLEDANO	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Yvan	GRANGE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique	HIRTH	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
An	LE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine	LEFEBVRE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence	MALEC	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Lise	MIGUERES	Représentant de l'ANSM secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delphine	REBIERE - HERVIEUX	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline	VILAIN	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Points	Sujets abordés
10H05	Ouverture de la séance Adoption de l'ordre du jour
1	Présentations générales
1.1	Tour de table
1.2	Présentation de l'Agence et des nouvelles instances.
1.3	Présentation des activités de la Pharmacopée.
1.4	Présentation du Règlement intérieur des comités français de la pharmacopée
1.5	Présentation des procédures de travail pour les comités
	Liste des groupes DEQM rattachés au comité « Préparations Pharmaceutiques-Pharmacotechnie » Experts français dans les groupes DEQM
2	Les outils
2.1	ANSM site internet : informations Pharmacopée
2.2	DEQM site internet : informations
13h00	Pause déjeuner
14h00	Reprise de la séance
3.	Programme de travail
3.1	Pharmacotechnie : Harmonisation internationale Rétrospective de l'activité des groupes européens des 3 dernières années Concepts Process Analytical Technology et Quality by Design (PAT / QbD) Monographie sur les produits finis (phase pilote)
3.2	Préparations Pharmaceutiques :
3.2.1	Préparations Officinales : Rétrospective de l'activité des 3 dernières années Liste des préparations du Formulaire National Orientation de l'activité
3.2.2	Préparations Hospitalières : Rétrospective de l'activité des 3 dernières années Orientation de l'activité Etude européenne sur les préparations européennes
4.	Dossiers examinés en séance
4.1	Gestion des conflits d'intérêts
4..2	Monographie des gélules de nadolol : dosage par CLHP Monographie des gélules d'hydrochlorothiazide
17h45	Fin de la séance

Accueil des participants, ouverture de séance et ordre du jour.

La secrétaire de séance, l'assistante et les représentantes du pôle NORSTA accueillent les participants de la première réunion du comité français de la pharmacopée « Préparations Pharmaceutiques - Pharmacotechnie » (PP-PT).

Les participants émargent la feuille de présence à leur arrivée.

Virna Cohen est excusée, An Lé et Caroline Vilain absentes en matinée seront présentes l'après-midi. Frédérique Barbosa ne sera présente qu'en matinée.

La secrétaire de séance ouvre la réunion en remerciant les participants pour leur présence.

Un représentant du pôle NORSTA demande un ajustement de l'ordre du jour : remplacement du point 3.2.2 « actualité des préparations hospitalière avec la DP5 » par la « rétrospective de l'activité des 3 dernières années ».

L'ordre du jour modifié est adopté à l'unanimité.

1 - Présentation générale

1.1 – Quorum, tour de table et enregistrement des séances.

Le quorum est atteint. Les 20 membres nommés sont présents.

Un tour de table est réalisé pour permettre à chaque participant de se présenter.

La secrétaire de séance précise que les réunions du CFP sont enregistrées (enregistrement sonore uniquement), conformément au Règlement Intérieur.

1.2 – Présentation de l'Agence et des nouvelles instances.

Un représentant de l'ANSM :

- présente les missions, les champs de compétence et la gouvernance de l'ANSM,
- présente le nouveau cadre législatif et réglementaire sur l'expertise,
- rappelle les exigences de l'expertise à l'ANSM, dont notamment l'indépendance, la transparence et la compétence,
- présente les différentes commissions, groupe de travail et comités.

Question posée :

Un participant demande s'il est possible de faire intervenir d'autres experts externes afin de recueillir leur point de vue de spécialistes sur les sujets traités en comité, comme cela se faisait par le passé.

Il lui est répondu que l'appel à une autre expertise externe peut s'inscrire dans le cadre de la création d'un comité scientifique temporaire.

1.3 – Présentation des activités de la Pharmacopée.

La secrétaire de séance présente les activités de la Pharmacopée, ses missions, son utilisation et sa gestion.

Question posée :

Un participant demande si les guides de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et en particulier de Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) font partie du champ de compétence de la Pharmacopée.

Précision post-séance : l'élaboration des monographies de la Pharmacopée est soumise au respect des BPF et des BPP ; ces dernières sont sous les responsabilités respectives de la Direction de l'Inspection et de la Direction Produits 5 de l'ANSM (rédaction et révision). Le pôle NORSTA est consulté pour la mise à jour des BPP.

1.4 – Présentation du Règlement intérieur des comités français de la Pharmacopée

Le règlement intérieur du CFP a été communiqué avant la séance du CFP à l'ensemble des participants.

Un représentant de l'ANSM présente son contenu, notamment le fonctionnement du comité ainsi que les obligations des participants en matière de déontologie et de transparence.

Le représentant de l'ANSM souligne que le quorum doit être atteint pour que le CFP puisse avoir lieu (un tiers des membres).

Il précise que tout membre peut demander l'inscription d'un sujet à l'ordre du jour, au minimum 15 jours avant la tenue du comité.

Il insiste sur les deux points suivants :

- les membres ne peuvent pas prendre part aux travaux du CFP si leur Déclaration Publique d'Intérêts (DPI) date de plus d'un an ou si elle n'est pas à jour,
- qu'il relève de la responsabilité des participants de déclarer spontanément et à tout moment tout lien d'intérêt les concernant.

Il rappelle également que les débats des comités sont confidentiels.

Le représentant de l'ANSM précise que pour tout sujet nécessitant un vote, les questions et les propositions sur lesquelles portent les délibérations du vote sont clairement formulées ; les membres doivent se positionner par rapport à ces propositions. L'avis final est adopté à la majorité des voix des membres présents.

Questions posées :

Un participant signale qu'il a rencontré des difficultés de connexion pour mettre à jour sa DPI et qu'il a dû se rapprocher d'un représentant du pôle NORSTA afin de pallier ce problème ; il demande que cela soit pris en compte à l'avenir.

Le représentant de l'ANSM informe que ces problèmes techniques sont connus et en cours de résolution ; si l'incident se reproduit, il suggère de signaler en début de séance toute modification dans la DPI.

Un participant s'interroge sur la possibilité de conflit avec certains secteurs institutionnels tels que la section B du Conseil de l'Ordre dont il fait partie.

Il lui est indiqué que sa situation a déjà été évaluée lors de l'examen de sa candidature par le service de déontologie et que sa présence au comité en tant que membre indique une absence de conflit.

Un participant demande un éclairage sur la responsabilité individuelle engagée au sein du comité en tant que membre ou partie prenante.

Le représentant de l'ANSM précise que le rôle des participants est d'apporter leurs connaissances technico-scientifiques sur les sujets discutés en séance sans engagement de leur propre responsabilité ; seule l'ANSM prend la responsabilité de la publication, de la révision ou de la suppression d'une monographie.

Un participant demande confirmation sur la séparation des membres et des parties prenantes au moment des votes.

Il lui est répondu par l'affirmative.

Vote du Règlement Intérieur :

La secrétaire de séance procède au vote en fin de matinée.

Le Règlement Intérieur est adopté à l'unanimité par les 20 membres présents.

1.5 – Présentation des procédures de travail pour les comités.

Un représentant de l'ANSM présente les modalités d'organisation des réunions, les critères de présentation des dossiers devant le CFP ainsi que la coordination des activités entre la Pharmacopée française et la Pharmacopée européenne.

Il précise notamment les points suivants :

- la nécessité de confirmer la présence des membres pour la gestion du quorum indispensable à la tenue de la séance et des votes,
- le droit dont dispose chaque citoyen de demander les enregistrements sonores des comités,
- l'approbation du compte-rendu final de séance par les membres,
- la mise en ligne du compte-rendu sur le site de l'ANSM dans les 3 mois suivants le comité,
- l'organisation d'une séance extraordinaire du comité si un sujet d'actualité le nécessite,
- la nécessité d'un échange permanent entre les représentants du pôle NORSTA et les représentants des groupes européens de façon à défendre un point de vue commun et solide lors de la Commission Européenne de Pharmacopée.

1.6 – Liste des groupes DEQM rattachés au CFP, experts français dans ces groupes.

Un représentant de l'ANSM liste les différents groupes de travail européens rattachés au comité.

Il cite également le nom des experts français nommés dans ces groupes.

Commentaires des participants :

Un participant découvre sa nomination car la DEQM ne lui a pas encore envoyé de courrier officiel de nomination.

Un participant informe que pour d'autres groupes de travail les courriers officiels n'ont pas été envoyés mais que la base de données de la DEQM a été mise à jour.

Un représentant de l'ANSM précise que les candidatures ont été validées en novembre par la Commission Européenne de la Pharmacopée.

2 - Les outils

2.1 – ANSM site internet : informations Pharmacopée.

Un représentant de l'ANSM présente les informations concernant la Pharmacopée qui sont publiées sur le site de l'ANSM.

2.2 – DEQM site internet : informations.

Un représentant de l'ANSM présente les informations concernant la Pharmacopée Européenne publiées sur le site de la DEQM.

Questions posées :

Un participant demande si l'accès aux monographies de la Pharmacopée européenne est toujours payant.

Un représentant de l'ANSM précise que sur le site de la DEQM l'accès en ligne aux monographies de la Pharmacopée européenne est soumis à souscription. Par contre, les bases de données sont en accès libre (www.edqm.eu).

Un participant demande si un effort d'harmonisation des formules du Formulaire National avec les autres Formulaires européens est envisagé.

Un représentant de l'ANSM lui répond que ce n'est pas encore le cas actuellement mais qu'il existe néanmoins un réseau de partage des formules et des pratiques de contrôle des préparations pharmaceutiques entre les laboratoires de contrôle officiels européens (OMCLs).

Un représentant de l'ANSM informe qu'un projet d'élaboration d'un formulaire pédiatrique a été initié par le Conseil de l'Europe et que les groupes de travail en charge des préparations pédiatriques de la DEQM pourraient être consultés pour avis et travaux.

Un participant s'interroge sur le caractère opposable de la monographie « Préparations Pharmaceutiques » de la Pharmacopée européenne au vu des Bonnes Pratiques de Préparations.

Il lui est indiqué que le statut de cette monographie publiée dans la Pharmacopée 8^{ème} édition sera confirmée ultérieurement.

Précision post-séance : la monographie sur les « Préparations Pharmaceutiques » est opposable. Comme mentionné en tête du chapitre « Monographies Générales » de la Pharmacopée Européenne, cette monographie « renferme des exigences applicables à tous les produits de la classe donnée » qu'il existe ou non une monographie spécifique dudit produit. Elle apporte une « référence en matière de normes applicables » au produit et vient compléter l'éventuelle monographie spécifique en terme de « fabrication et de contrôles associés ».

Un participant demande s'il est possible de sous-traiter une préparation dans un pays européen.

Un représentant de l'ANSM répond que la question sera posée aux Directions compétentes de l'ANSM.

Précision post-séance : conformément aux dispositions des articles L.5126-2, R5126-9 8° et R5126-10-1 du Code de la Santé Publique, une PUI peut confier la réalisation de préparations hospitalières :

- soit à une autre PUI en France
- soit à un établissement pharmaceutique autorisé à fabriquer des médicaments en France.

Dates prévisionnelles pour 2014.

Les dates initialement proposées sont le 28 avril, le 24 juin et le 9 octobre.

La première date pose problème car les zones A et B sont en vacances de printemps.

Précision post-séance : deux nouvelles dates ont été définies :

Lundi 2 juin 2014

Mardi 30 septembre 2014.

3 – Programme de travail

3.1 – Pharmacotechnie.

Harmonisation internationale.

Un représentant de l'ANSM présente la procédure d'harmonisation internationale des monographies et méthodes générales entre la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.), la Pharmacopée japonaise (JP) et la Pharmacopée américaine (USP).

Les participants ont posés des questions :

- sur le développement de monographies d'isotopes stables tels que le glucose deutéré ou les acides aminés marqués au carbone 13 ou à l'azote 15 qui sont très utilisés dans les essais cliniques et qui n'ont pas de référentiel opposable. Il est précisé que ce type de sujet pourrait être discuté lors de réunions du Comité

Pause déjeuner 13h - Reprise de la séance 14h.

3.1 – Pharmacotechnie.

Rétrospective de l'activité des groupes européens des 3 dernières années.

Un représentant de l'ANSM présente les travaux des groupes 12, PHP, FRC, POW, PAT, VSADM, WAT, DIA, INH, ST. Les champs d'activité couverts par ces groupes relèvent de l'activité du comité français de la Pharmacopée « Préparations pharmaceutiques – Pharmacotechnie ».

Concepts Process Analytical Technology (PAT) et Quality by Design (QbD).

Un représentant de l'ANSM présente l'historique de ces thématiques au niveau des réglementations européenne et internationale (ICH et guideline EMA).

Les participants ont posés des questions :

- sur le champ d'application de la guideline EMA (EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1) qui traite de la libération paramétrique des produits stérilisés par procédé terminal. Il est demandé si cette guideline couvre les dispositifs médicaux (DM). Un représentant de l'ANSM précise que ce texte ne s'applique qu'aux substances actives à usage pharmaceutique et aux médicaments mais pas aux DM. En ce qui concerne les DM traités par stérilisation terminale, la libération paramétrique est acceptée par les Autorités compétentes.
- sur la libération paramétrique des médicaments fabriqués par répartition aseptique : un représentant de l'ANSM précise que la réalisation de l'essai de stérilité est toujours nécessaire pour la libération de ces produits. Les suivis des paramètres n'apportent pas un niveau de sécurité suffisant. Un participant indique que l'US FDA s'orienterait désormais sur une position différente compte tenu des limites de l'échantillonnage pour l'essai de stérilité. Des participants soulignent que l'application de la démarche de libération paramétrique sur certaines préparations hospitalières ou officinales pourrait être discutée lors de réunions du comité.

Monographie sur les produits finis.

Un représentant de l'ANSM présente les travaux qui ont été conduits durant 1 an lors d'une phase pilote sous l'égide de la DEQM. La décision de poursuivre ou non cette démarche de développement de monographies de produits finis sera prise en mars lors de la prochaine réunion de la Commission de la Pharmacopée européenne.

Les participants ont posés des questions :

- sur l'utilisation par les fabricants de génériques de monographies élaborées à partir d'une spécialité princeps : un représentant de l'ANSM a précisé que le développement de telles monographies se ferait avec l'accord du fabricant de la spécialité princeps tel que cela a été fait lors de la phase pilote. Il s'agit d'une démarche similaire déjà en vigueur pour le développement des monographies de substances actives mono-sources (« procédure P4 » de la DEQM).
- sur l'opposabilité de ces monographies : un représentant de l'ANSM confirme que c'est l'un des points qui sera discuté lors de la réunion de la Commission en mars.
- sur l'application d'une monographie de produit fini alors que les formulations des spécialités commercialisées sont différentes : un représentant de l'ANSM confirme que le travail de validation de méthode sera à faire par le fabricant qui fera référence à la monographie de produit fini.
- sur le développement de méthodes optimisées en fonction des progrès scientifiques et techniques dans les monographies de produits finis : un représentant de l'ANSM précise que les méthodes proposées seront issues de méthodes déjà développées par les industriels comme cela est déjà pratiqué pour les substances actives. Le développement de méthodes optimisées en fonction des progrès scientifiques et techniques relève de la responsabilité des fabricants (Cf Code de la Santé Publique R. 5124-49).
- sur l'application de cette démarche aux produits finis biologiques : un représentant de l'ANSM confirme que deux monographies sont à l'étude (« Filgrastim solution injectable » et « Somatotropine solution injectable »).

3.2 – Préparations Pharmaceutiques.

3.2.1 – Préparations Officinales

Formulaire National – Rétrospective de l'activité des 3 dernières années Liste des Préparations Officinales du Formulaire Orientation de l'activité pour les Préparations Officinales

Un représentant de l'ANSM définit le Formulaire National ainsi que les 2 types de préparations qu'il contient : officinales (PO) et hospitalières (PH).

Il expose un bref historique du Formulaire et des différentes stratégies qui ont été mise en place au fil des groupes de travail qui en ont assuré la gestion.

Il cite les différents types de formules et une liste exhaustive des monographies en vigueur est fournie sur table.

Les critères d'inscription d'une nouvelle formule sont énoncés ainsi que les référentiels à respecter pour son élaboration.

La méthodologie d'organisation des travaux inhérents à l'élaboration des monographies est proposée au comité.

Questions posées :

Un participant demande si les méthodes analytiques sont dûment développées lorsqu'elles arrivent à l'étape de prévalidation analytique.

Un représentant de l'ANSM explique que cette étape de prévalidation permet d'avoir une première idée de l'erreur totale engendrée par la méthode et surtout de déceler les éventuels effets de matrice dus à l'excipient, avant investir la validation complète de la méthode.

Un participant s'interroge sur la prise en compte des impuretés lors du dosage du principe actif.

Un représentant de l'ANSM précise que les impuretés de dégradation sont prises en compte lors du développement des méthodes chromatographiques et que le sujet de la stabilité des préparations est en réflexion.

Un participant demande si des tests de pharmacotechnie sont réalisés dans les monographies de formules et s'il est fait référence au phénomène du polymorphisme de la matière première.

Il lui est répondu que le questionnement des test de pharmacotechnie ne se présente pas compte tenu du fait que les premières monographies élaborées sont des formules de gélules pédiatriques destinées à être déconditionnées avant administration.

Dans le cadre d'une demande d'élaboration d'une nouvelle monographie, un participant demande s'il est possible que le comité donne son avis en amont de l'étude faite par l'ANSM sur l'élaboration d'une nouvelle monographie.

Il est acté que le comité sera informé et consulté en tout début d'analyse de la demande.

Un participant souhaiterait que figurent des informations de conditionnement et de conservation dans la liste des exigences requises pour l'élaboration des monographies.

Précision post-séance :

Une mention « conservation » figure dans la plupart des nouvelles monographies ; les conditions de conservation, la durée limite d'utilisation ainsi que le type de conditionnement sont précisées lorsque ces informations sont disponibles et présentent un intérêt.

Un participant propose d'introduire une approche de gestion de risques lors du développement galénique afin d'anticiper un éventuel phénomène de pseudo-polymorphisme.

Un autre participant replace ces questionnements dans le contexte des pratiques hospitalières ; il précise que les caractéristiques des matières premières entrant dans la composition des formules engagées sont connues, que les opérations galéniques effectuées sont simples (pas de compression par exemple) et que par conséquent, les risques encourus sont très modestes. Il rappelle également que les méthodes proposées doivent être simples à mettre en œuvre et réalisables par le plus grand nombre.

Un autre participant insiste quant à lui sur le fait que ces consignes générales sont également applicables aux officinaux qui n'ont pas les mêmes moyens que les hospitaliers.

Un représentant de l'ANSM rappelle que la monographie générale « Préparations Pharmaceutiques » prône une évaluation du risque à 2 niveaux :

- au niveau du « caractère critique des différents paramètres » (qualité des substances actives, des excipients et des récipients, procédé de préparation, étendue et pertinence des contrôles, stabilité de la préparation),
- au niveau du patient : « risque que peut présenter la préparation pour un groupe de patients particulier ».

Un participant demande si la monographie « *Solution stérile de Céfuroxime à 10 mg/mL pour injection intracaméculaire* » est maintenue au Formulaire National puisqu'elle figure sur la liste distribuée sur table.

Un représentant de l'ANSM répond que l'Agence est en attente d'informations complémentaires sur ce sujet et que la monographie reste au Formulaire tant que la décision finale n'est pas prise.

Un participant demande s'il est prévu de supprimer des formules officinales du Formulaire, notamment des formules pour lesquelles il existe des spécialités équivalentes.

Un représentant de l'ANSM précise que la présence des formules n'est légitime qu'en l'absence de spécialités équivalentes.

Un participant demande s'il est envisageable de convier un pharmacien officinal gérant un gros volume journalier de préparations de façon à ce qu'il partage avec le comité son expérience, son avis et ses besoins.

Il lui est répondu que cela pourrait être étudié au cas par cas car l'expertise externe ponctuelle est encadrée par l'ANSM sur le plan administratif.

3.2.2 – Préparations Hospitalières

Rétrospective de l'activité des 3 dernières années - Orientation de l'activité Etude européenne

Rétrospective et orientation de l'activité :

Un représentant de l'ANSM présente la méthodologie d'élaboration des monographies de Préparations Hospitalières, le plan de contrôle d'une monographie et la méthodologie de validation des méthodes analytiques utilisées.

Il rappelle l'état des travaux et expose le programme de travail.

Commentaires des participants :

La problématique de l'approvisionnement en Matière Première à Usage Pharmaceutique (MPUP) est soulevée (cas du chlorhydrate de betaxolol et du sulfate d'amikacine).

Il est souligné que l'approvisionnement en MPUP est de plus en plus critique pour les hospitaliers et les officinaux. Plusieurs cas de figure se posent : soit la MPUP est disponible chez l'industriel mais ce dernier ne la vend pas en petites quantités, soit elle est disponible sur le marché mais de qualité insuffisante, ou encore elle n'est pas disponible du tout en France. La question de l'approvisionnement à l'étranger se pose alors.

Un représentant de l'ANSM annonce que la monographie des « gélules de chlorhydrate d'amiodarone (10mg à 200 mg) publiée en 2012 sera révisée ; les propositions de modifications seront présentées lors du prochain comité.

Questions posées :

Un participant demande s'il est envisagé d'établir un nouveau « top 10 » des préparations ophtalmiques déclarées à l'ANSM.

Un représentant de l'ANSM informe qu'un nouvel état des lieux des préparations hospitalières les plus déclarées est en cours de réalisation par la Direction en charge des Préparations Pharmaceutiques et qu'un nouvel ordre de priorité pourrait être établi prochainement.

Un participant fait remarquer que la standardisation de préparations peu fabriquées quantitativement mais présentant un risque doit être envisagée (approche basée sur l'analyse du risque). Il cite en exemple les préparations à base d'isotope stable pour lesquelles un encadrement technico-réglementaire serait très utile.

Un participant demande s'il y aura des dates de péremption pour les préparations hospitalières.

Un représentant de l'ANSM répond que les monographies des « gélules de chlorhydrate d'amiodarone » et des « gélules de spironolactone » comportent une date limite d'utilisation fixée à 6 mois. Cette péremption a été basée sur le principe de gestion du risque (stabilité du principe actif, délai de consommation du lot de gélules à l'hôpital).

Etude européenne sur les préparations pédiatriques :

Un représentant de l'ANSM présente les résultats de l'étude européenne sur les préparations pédiatriques « MSS on Pediatric Pharmaceutical Preparations » organisée par la DEQM (réseau des OMCLs) ; les préparations contrôlées sont les gélules de chlorhydrate d'amiodarone et les gélules de spironolactone.

4 - Dossiers examinés en séance

La secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêt : il est demandé aux participants de signaler tout conflit avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance.

Aucun participant ne présente de conflits d'intérêts avec les dossiers traités.

4.2 – Préparations Pharmaceutiques.

4.2.1 – Projet de monographie des gélules de nadolol dans le mannitol

Dosage du principe actif par CLHP

Trois méthodes de dosage sont proposées par les représentants de l'ANSM.

Les 3 systèmes chromatographiques sont détaillés et un chromatogramme du principe actif obtenu pour chaque méthode est présenté.

Précision post-séance :

Le pH de la phase aqueuse de la troisième méthode est de l'ordre de 4 ; celui-ci est donc compatible avec la gamme de pH tolérée par la colonne utilisée.

La troisième méthode est retenue (sélectivité, facilité de mise en œuvre, durée de l'analyse) ; une prévalidation analytique pourra être entreprise par le laboratoire de contrôle de l'ANSM.

4.2.2 – Projet de monographie des gélules d'hydrochlorothiazide dans le mannitol

Dosage du principe actif par spectrophotométrie dans l'UV

De nombreux travaux inhérents au dosage de l'hydrochlorothiazide par spectrophotométrie dans l'UV ont été entrepris au sein du groupe des Préparations Hospitalières. Ces travaux ont conduit à la mise en évidence d'un effet de matrice dû à l'excipient (le mannitol). La quantification par rapport à une solution de référence exempte d'excipient n'est donc pas envisageable.

Les résultats de prévalidation du principe actif en présence d'un autre excipient (le lactose) sont présentés à titre indicatif. L'objectif est d'évaluer si l'effet de matrice initialement observé en présence de mannitol se reproduit en présence de lactose.

Les résultats de prévalidation sont satisfaisants en présence de lactose.

Commentaires des participants :

Un participant rappelle que le lactose est un excipient à effet notoire déconseillé chez le nouveau-né car il peut provoquer des troubles digestifs importants.

Un autre participant précise qu'il y a un « effet dose » et que le risque est très faible.

Un participant propose de travailler dans la cellulose microcristalline en remplacement du lactose.

Un autre participant rappelle que le lactose a été remplacé par de la cellulose dans la formule des « gélules placebo à usage thérapeutique ».

Un représentant de l'ANSM signale que le lactose est très utilisé par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) pour la fabrication des gélules pédiatriques, et que la cellulose microcristalline et l'amidon de maïs sont difficilement compatibles avec un dosage global en spectrophotométrie dans l'UV (ces 2 excipients sont conseillés en remplacement des excipients à effet notoire).

Un participant insiste sur la qualité des excipients à utiliser ; en effet, pour chacun des excipients évoqués (lactose, mannitol, cellulose) il existe des différences de qualités (grade) conférant des propriétés rhéologiques différentes ; une qualité particulière de l'excipient devrait être définie.

Un participant suggère d'envisager à l'avenir des formules sous forme de solutions ou de suspensions buvables.

Aucune formulation n'est retenue en séance.

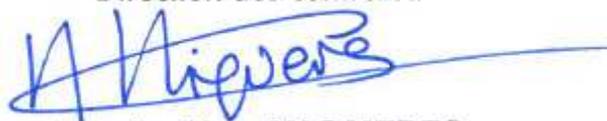
Les orientations suivantes sont à envisager :

- une évaluation galénique de la formulation,
- une analyse de risque sur l'utilisation des excipients à effet notoire dans les formules pédiatriques,
- une enquête auprès des pédiatres sur l'utilisation du lactose dans les formules pédiatriques.

Fin de la réunion.

La secrétaire de séance clôture la réunion à 17h45.

La Chef du pôle standardisation, pharmacopée, normalisation
Direction des contrôles



Marie-Lise MIGUERES