

**Rapport sur les préparations
pharmaceutiques à l'hôpital et à
l'officine**

Rapport présenté par :

Pierre DELOMENIE et Maryse FOURCADE,

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

Rapport n° 2005 188

Janvier 2006

Résumé du rapport n° 2005 188 présenté par Pierre DELOMENIE et Maryse FOURCADE, membres de l'Inspection générale des affaires sociales.

Par lettre du 15 avril 2004, M. le Ministre des solidarités, de la santé et de la famille a demandé à l'Inspection générale des affaires sociales de mener une mission portant sur l'avenir de l'Unité de Fabrication et de Contrôle Hospitalier (UFCH) du centre hospitalier de Libourne, ainsi que sur la pertinence et le périmètre des préparations hospitalières. Le présent rapport porte sur les préparations hospitalières, ainsi que sur les préparations magistrales et officinales, et les produits officinaux divisés.

En effet, afin de mener à bien l'analyse demandée, la mission a élargi le champ de ses investigations, en raison tant des difficultés signalées en France que de la situation connue dans certains pays.

Le constat

La réglementation française connaît de nombreuses difficultés d'interprétation et d'application :

- certaines sont communes aux préparations magistrales, officinales et hospitalières : absence de référentiels de qualité (bonnes pratiques, formulaire adapté), absence de cadre clair pour la sous-traitance, impossibilité d'accès à certaines matières premières entraînant l'emploi des spécialités pharmaceutiques comme source de matière première (magistrales et hospitalières), admission au remboursement quasiment sans limite et à prix libre ;
- d'autres sont spécifiques : une définition inopérante pour les préparations officinales, un champ hétérogène et trop étendu pour les préparations hospitalières, une réglementation obsolète pour les produits officinaux divisés, non respectée sur certains points et en contradiction sur d'autres avec le code communautaire.

Afin de replacer la situation française dans le contexte international, la mission a effectué des investigations en Belgique, Royaume-Uni et Suisse, pays présentant dans le domaine des préparations pharmaceutiques des spécificités fortes, et a étudié plus ponctuellement la situation dans quatre autres pays : Etats-Unis, Allemagne, Pays-Bas et Suède. Trois tendances se dégagent de ces exemples :

- absence de régime aussi spécifique qu'en France pour les préparations hospitalières, et, de manière plus générale, moindre distinction entre pharmacie d'officine et pharmacie hospitalière ;
- tentative, dans plusieurs pays, de définir des limites quantitatives explicites déterminant les conditions de fabrications, voire d'autorisation, des préparations fabriquées ;
- approche plus large de la sous-traitance, y compris à des structures privées spécialisées dans la fabrication à façon, notamment de préparations magistrales.

Les propositions

Comme l'indique le deuxième considérant du code communautaire, « toute réglementation en matière de production, de distribution ou d'utilisation de médicaments doit avoir pour objet essentiel la sauvegarde de la santé publique ».

Les propositions ont été établies en prenant en compte le fait que :

- la spécialité pharmaceutique, soumise à des exigences visant à garantir sa qualité, son efficacité et sa sécurité, est la référence à laquelle doivent tendre les autres catégories de médicaments ;
- il convient donc de limiter le nombre de niveaux de qualité des autres médicaments et d'harmoniser, si possible, les exigences les concernant.

En conséquence, la mission a considéré que :

- rien ne justifie, au plan de la santé publique, des normes de niveau différent pour les pharmacies d'officine et les pharmacies à usage intérieur, pour des préparations de même nature ;
- dans ce cadre harmonisé, la gestion du risque devrait principalement tenir compte :
 - de la diffusion du médicament, et donc des quantités produites ;
 - de la connaissance partagée par la communauté scientifique et médicale du médicament fabriqué (principe actif, dosage, forme galénique, indication thérapeutique et conditions d'emploi) ;
 - du rapport bénéfice/risque.

Les propositions sont articulées autour de trois idées :

- standardiser et garantir la qualité avec des normes communes pour les pharmacies d'officine et les pharmacies à usage intérieur, grâce à deux instruments : des bonnes pratiques de fabrication en petites séries, et un formulaire rénové ;
- améliorer la gestion du risque des préparations hospitalières en restreignant leur champ, définissant des priorités d'évaluation de leur intérêt par l'AFSSAPS, en favorisant l'accès aux matières premières, permettant à l'AFSSAPS de limiter la fabrication de certaines préparations hospitalières, développant la qualité et l'exhaustivité des déclarations, soumettant les préparations hospitalières des établissements pharmaceutiques des établissements de santé à des contraintes particulières ;
- moderniser l'exercice officinal en légalisant la sous-traitance, introduisant la notion d'activité optionnelle soumise à autorisation préalable (qui existe déjà pour les pharmacies hospitalières), autorisant le déconditionnement des spécialités pharmaceutique (permis à l'hôpital), soumettant à déclaration auprès de l'AFSSAPS certaines préparations fabriquées en lot à l'officine (à l'instar des préparations hospitalières), limitant l'accès au remboursement des préparations magistrales et officinales.

Sont également faites des propositions de modification des définitions de la préparation officinale (pour la rendre opérationnelle) et des produits officinaux divisés (pour la mettre en conformité avec le code communautaire). Il est enfin recommandé d'étudier l'intérêt, dans des cas qui sont précisés, d'une éventuelle sous-traitance à l'industrie pharmaceutique.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	2
PREMIERE PARTIE – LES DIFFERENTES CATEGORIES DE MEDICAMENTS	4
1.1 UNE RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE QUI LAISSE DES MARGES DE MANOEUVRE.....	4
1.1.1 <i>Le code communautaire s’applique essentiellement aux médicaments préparés industriellement.</i>	4
1.1.2 <i>Sont exclues du code communautaire des catégories de médicaments qui sont spécifiquement désignées</i>	4
1.2 UNE RÉGLEMENTATION FRANÇAISE COMPLEXE, MAIS QUI S’INSCRIT GLOBALEMENT DANS LE CADRE COMMUNAUTAIRE	5
1.2.1 <i>La spécialité pharmaceutique</i>	5
1.2.2 <i>La préparation magistrale</i>	5
1.2.3 <i>La préparation hospitalière</i>	5
1.2.4 <i>La préparation officinale</i>	6
1.2.5 <i>Le produit officinal divisé</i>	6
DEUXIEME PARTIE – LE CONSTAT	7
2.1 LA RÉGLEMENTATION FRANÇAISE, COMPLEXE ET HÉTÉROGÈNE, CONNAÎT DE NOMBREUSES DIFFICULTÉS D’INTERPRÉTATION ET D’APPLICATION.	7
2.1.1 <i>La préparation magistrale : une liberté bien peu tempérée, un remboursement à guichets ouverts</i>	7
2.1.2 <i>La préparation hospitalière : de l’artisanat à l’industrie</i>	11
2.1.3 <i>La préparation officinale : une définition devenue inopérante</i>	15
2.1.4 <i>Le produit officinal divisé : une réglementation datant de 1962 à l’épreuve du code communautaire.....</i>	16
2.2 DES EXEMPLES ÉTRANGERS MONTRANT UNE GRANDE DIVERSITÉ DE SOLUTIONS	17
2.2.1 <i>La Belgique : l’art de cultiver intelligemment la tradition.....</i>	17
2.2.2 <i>La Suisse : une approche transversale et progressive</i>	18
2.2.3 <i>Le Royaume-Uni : l’originalité des “Specials”</i>	20
2.2.4 <i>Autres exemples : Etats-Unis, Allemagne, Pays-Bas et Suède</i>	23
TROISIEME PARTIE – LES PROPOSITIONS	25
3.1 STANDARDISER ET GARANTIR LA QUALITÉ AVEC DES NORMES COMMUNES AUX PHARMACIES À USAGE INTÉRIEUR ET AUX PHARMACIES D’OFFICINE.....	26
3.1.1 <i>Rénover le formulaire national</i>	26
3.1.2 <i>Elaborer des bonnes pratiques de fabrication en petites séries</i>	26
3.2 AMÉLIORER LA GESTION DES PRÉPARATIONS HOSPITALIÈRES	27
3.2.1 <i>Affiner la définition des préparations hospitalières</i>	27
3.2.2 <i>Définir des priorités d’évaluation par l’AFSSAPS.....</i>	28
3.2.3 <i>Favoriser l’accès à la matière première</i>	28
3.2.4 <i>Envisager l’autorisation de l’AFSSAPS pour la fabrication de certaines préparations hospitalières</i>	29
3.2.5 <i>Développer la qualité et l’exhaustivité des déclarations.....</i>	29
3.2.6 <i>Soumettre les préparations hospitalières de l’AGEPS et de l’UFCH à des contraintes particulières.....</i>	30
3.3 MODERNISER L’EXERCICE OFFICINAL.....	31
3.3.1 <i>Légaliser la sous-traitance.....</i>	31
3.3.2 <i>Introduire la notion d’activité optionnelle soumise à autorisation préalable</i>	31
3.3.3 <i>Autoriser le déconditionnement des spécialités pharmaceutiques</i>	32
3.3.4 <i>Soumettre à déclaration auprès de l’AFSSAPS certaines préparations fabriquées en lot à l’officine.....</i>	32
3.3.5 <i>Limiter l’admission au remboursement.....</i>	32
3.4 RÉEXAMINER LES DÉFINITIONS.....	33
3.4.1 <i>Conserver la définition actuelle de la préparation magistrale</i>	33
3.4.2 <i>Délimiter le champ de la préparation officinale</i>	33
3.4.3 <i>Restreindre le champ du produit officinal divisé.....</i>	33
3.5 NE PAS EXCLURE A PRIORI LA SOUS-TRAITANCE DE CERTAINES PRÉPARATIONS MAGISTRALES À L’INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	34
ANNEXES	

INTRODUCTION

Par lettre du 15 avril 2004 (cf annexe n° 1), M. le Ministre des solidarités, de la santé et de la famille a demandé à l'Inspection générale des affaires sociales de mener une mission portant sur l'avenir de l'Unité de Fabrication et de Contrôle Hospitalier (UFCH) du centre hospitalier de Libourne, élargie à la pertinence et au périmètre de la préparation hospitalière.

L'UFCH de Libourne fait l'objet du rapport n° 2005 187. Le présent rapport est consacré à la préparation hospitalière.

Comme il le lui a été demandé, la mission s'est attachée à procéder à :

- une analyse comparative des pratiques en vigueur dans les pays développés ;
- une estimation des garanties à apporter, au titre de la sécurité sanitaire, aux patients consommateurs de ces produits de santé, et à évaluer l'intérêt éventuel de mener certaines préparations jusqu'au stade de l'autorisation de mise sur le marché, au besoin dans un cadre juridique adapté à ces produits.

Pour mener à bien l'analyse demandée, la mission a élargi son champ d'investigation à trois autres catégories de médicaments (préparation magistrale, préparation officinale, produit officinal divisé) pour trois raisons principales :

- en France, les frontières entre ces différentes catégories de médicaments et les préparations hospitalières sont parfois difficiles à tracer, tant en théorie qu'en pratique ;
- dans les pays étudiés, il n'existe pas de définition équivalente à celle des préparations hospitalières, qui sont généralement traitées soit comme des préparations magistrales, soit comme des préparations officinales ;
- le code communautaire du médicament ignore la préparation hospitalière, mais traite ou évoque d'autres catégories de médicaments, dont les préparations magistrales et les préparations officinales.

La mission a procédé à :

- des auditions ou des échanges épistolaires avec les administrations centrales, les agences, les services déconcentrés, les caisses nationales d'assurance maladie, les organisations professionnelles principalement concernées en France, ainsi qu'avec des conseillers sociaux français (Etats-Unis, Pays nordiques) et des ambassades étrangères en France (Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas) ;
- des visites de pharmacies à usage intérieur (PUI) d'établissements de santé de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) (Necker-Enfants malades, Robert Debré), d'autres centres hospitaliers universitaires (Amiens, Limoges, Reims, Rouen) et de centres hospitaliers (Châteauroux, Fontainebleau, Saint Germain en Laye- Poissy), choisis sur la base de leurs déclarations de préparations hospitalières à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) de manière à avoir un échantillon représentatif de la diversité des situations ;
- trois visites en Belgique, Grande-Bretagne et Suisse, ces pays étant déterminés en fonction de l'originalité de leur approche, ainsi qu'une rencontre avec les services de la Commission européenne à Bruxelles.

La liste des personnes entendues ou consultées figure en annexe n° 2.

Le rapport comporte trois parties :

- la présentation des différentes catégories de médicaments étudiés ;
- le constat ;
- les propositions.

PREMIERE PARTIE – LES DIFFERENTES CATEGORIES DE MEDICAMENTS

1.1 Une réglementation européenne qui laisse des marges de manoeuvre

Les directives concernant les médicaments à usage humain ont été codifiées par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001, elle-même modifiée à plusieurs reprises depuis. Ce code communautaire distingue bien le domaine soumis à harmonisation du champ relevant des autorités nationales.

1.1.1 Le code communautaire s'applique essentiellement aux médicaments préparés industriellement

Le code communautaire s'applique « aux médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché dans les Etats membres et préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel » (titre II, article 2.1).

La précision « ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel », introduite par la directive 2004/24/CE du 31 mars 2004 vise, selon les membres de l'unité produits pharmaceutiques de la direction générale Industrie de l'Union européenne vus par la mission, les produits pour thérapie cellulaire (y compris autologues) et génique, et non les médicaments classiques.

Le code communautaire comporte pour l'essentiel des exigences sur l'autorisation de mise sur le marché, la fabrication, la distribution, l'étiquetage, la publicité, la pharmacovigilance des médicaments qui y sont soumis.

1.1.2 Sont exclues du code communautaire des catégories de médicaments qui sont spécifiquement désignées

L'article 3 du code communautaire précise qu'il ne s'applique pas :

- aux médicaments préparés en pharmacie selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé (dénommés communément formule magistrale) ;
- aux médicaments préparés en pharmacie selon les indications d'une pharmacopée et destinés à être délivrés directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie (dénommés communément formule officinale) ;
- aux médicaments destinés aux essais de recherche et développement [...] ;
- aux produits intermédiaires destinés à une transformation ultérieure par un fabricant autorisé ;
- [...]
- [...]

De plus, l'article 5.1 stipule : « Un Etat membre peut, conformément à la législation en vigueur et en vue de répondre à des besoins spéciaux, exclure des dispositions de la présente directive les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée,

élaborés conformément aux spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe ».

1.2 Une réglementation française complexe, mais qui s'inscrit globalement dans le cadre communautaire

La réglementation française définit de nombreuses catégories de médicaments, pas toujours envisagées par le code communautaire, mais qui restent dans le cadre qu'il détermine, à une exception près. Les définitions des préparations magistrales, officinales et hospitalières ont été introduites dans le code de la santé publique par la loi du 8 décembre 1992.

1.2.1 La spécialité pharmaceutique

La spécialité pharmaceutique, définie à l'article L 5111-2 du Code de la Santé Publique (CSP) comme « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale », est soumise aux exigences du code communautaire.

1.2.2 La préparation magistrale

- L'article L 5121-1 1° définit la préparation magistrale comme « tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ».
- Cette définition comporte une différence par rapport à la définition correspondante du code communautaire : le terme « extemporanément ». Ce terme est défini dans le code de la santé publique au niveau des médicaments vétérinaires (article L 5143-1) qui indique « préparation extemporanée vétérinaire, tout médicament vétérinaire qui est préparé au moment de l'utilisation ».

1.2.3 La préparation hospitalière

- L'article L 5121-1 2° définit ainsi la préparation hospitalière : « tout médicament, à l'exception des produits de thérapie 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 d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de l'établissement de santé autorisé en application de l'article L 5124-9. Les préparations hospitalières 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'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé ».
- De cette définition, on peut déduire que la préparation hospitalière s'inscrit dans le cadre de l'article 5.1 du code communautaire, sauf lorsqu'elle est préparée industriellement, notamment par un établissement pharmaceutique d'un établissement de santé ; dans ce dernier cas, elle devient un médicament soumis en particulier aux procédures d'autorisation de mise sur le marché prévues par ce code.

1.2.4 La préparation officinale

- La préparation officinale est définie par l'article L 5121-1 3° comme « tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la pharmacopée et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ».
- Cette définition est identique à celle de la formule officinale du code communautaire.

1.2.5 Le produit officinal divisé

- Par produit officinal divisé (POD), l'article L 5121-4 entend « toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur, telle que définie au chapitre VI du présent titre ».
- Le produit officinal divisé, en particulier lorsqu'il s'agit d'une préparation stable, s'insère difficilement dans le dispositif communautaire. En effet, il est préparé industriellement ; certes, lorsque la division est effectuée dans la pharmacie d'officine ou la pharmacie à usage intérieur, il serait possible à la limite de le considérer comme « un produit intermédiaire destiné à une transformation ultérieure par un fabricant autorisé ». Mais lorsque cette préparation stable est livrée prête à l'emploi, divisée par l'établissement pharmaceutique, elle devrait être soumise à autorisation de mise sur le marché, ce que ne prévoient pas les dispositions des articles R 5125-60 et R 5125-61 du code de la santé publique.

DEUXIEME PARTIE – LE CONSTAT

Dans cette partie, sera tout d'abord analysée la réglementation française, catégorie de médicament par catégorie de médicament, en caractérisant ses insuffisances et ses difficultés d'application, puis seront étudiés quelques exemples de réglementations en vigueur dans d'autres pays susceptibles d'éclairer la réflexion.

2.1 **La réglementation française, complexe et hétérogène, connaît de nombreuses difficultés d'interprétation et d'application.**

En préambule, il faut rappeler que :

- jusqu'à une date récente, la pharmacie d'officine et la pharmacie hospitalière ou pharmacie à usage intérieur (PUI) ont été régies, pour l'essentiel, par la même réglementation. La loi du 8 décembre 1992 et le décret du 26 décembre 2000, notamment, ont doté la pharmacie à usage intérieur d'une réglementation moderne et généralement considérée comme bien adaptée. A l'inverse, pour la pharmacie d'officine, l'essentiel de la réglementation concernant les préparations est ancienne ;
- les médicaments préparés industriellement (les spécialités pharmaceutiques) dépendent du cadre communautaire, et sont exclusivement préparés par des établissements pharmaceutiques. Ils ne seront donc pas traités dans ce rapport.

2.1.1 La préparation magistrale : une liberté bien peu tempérée, un remboursement à guichets ouverts

- La prescription magistrale (cf 1.2.2) est caractérisée par cinq critères : médicament, prescription, malade déterminé, pharmacie, extemporanément.
- Le champ de la préparation magistrale est donc extrêmement large, qu'il s'agisse de sa composition ou de sa forme galénique. Pour la composition, les seules limitations possibles, au plan sanitaire, outre la conscience professionnelle du médecin prescripteur et du pharmacien exécutant l'ordonnance, sont les interdictions d'utilisation dans les médicaments, y compris les préparations magistrales, de certaines substances ou plantes par décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), ou antérieurement à l'existence de l'agence, par des arrêtés ministériels, le plus souvent au vu de données de pharmacovigilance. D'autres interdictions sont prises en application de la loi « Talon », codifiée à l'article L 5132-8 du CSP (interdiction de certains mélanges : articles R 5132-40 et 41).
- Le lieu de fabrication est la pharmacie, donc une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur.
Pour une pharmacie à usage intérieur, la réalisation d'une préparation magistrale est considérée comme une obligation, puisque l'article R 5126-8 du CSP place « la réalisation des préparations magistrales » parmi les missions qui doivent être

assurées par une PUI, alors que l'article R 5126-9 énumère les activités optionnelles, soumises à autorisation préalable.

La situation est un peu moins nette pour la pharmacie d'officine, l'article L 5125-1 indiquant : « On entend par officine l'établissement affecté... à l'exécution des préparations magistrales ».

- Les référentiels de qualité pour la fabrication de ces médicaments sont soit implicites (pharmacopée en application des articles R 5112-1 à R 5112-4 du CSP), soit non officiels, alors même que depuis 1996, l'article L 511-2 du CSP, devenu l'article L 5121-5, prévoit des bonnes pratiques de préparation des médicaments. Pour la pharmacie hospitalière, il existe des « Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière » publiées par arrêté du 22 juin 2001 en application de l'article R 5126-14 du CSP ; des « Bonnes pratiques de préparation à l'hôpital » ont été soumises à enquête publique en juillet 2002, et ne sont toujours pas publiées.

Pour l'officine, ont été publiées en 1988 des « Bonnes pratiques de préparations officinales », officielles mais non opposables, puis, en mai 2003, des « Recommandations relatives aux bonnes pratiques pour la réalisation des préparations à l'officine », ni officielles, ni opposables. L'actualisation du document de 1988 a été entreprise par la direction générale de la santé, avec l'objectif d'en faire un texte opposable.

- La sous-traitance des préparations magistrales est source de nombreuses difficultés, car non encadrée réglementairement de façon satisfaisante.

Pour les pharmacies hospitalières, et depuis une date très récente (loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique), l'article L 5126-2 prévoit, en son 5^{ème} alinéa : « les pharmacies à usage intérieur peuvent délivrer à d'autres établissements mentionnés à l'article L 5126-1, ainsi qu'à des professionnels de santé libéraux participant à un réseau de santé mentionné au troisième alinéa de l'article L 6321-1, des préparations magistrales, des préparations hospitalières ainsi que des spécialités pharmaceutiques reconstituées ». Certains, dont la mission, considèrent que ce texte légalise la sous-traitance de préparations magistrales entre pharmacies à usage intérieur, et, dans certaines conditions, entre pharmacies à usage intérieur et des professionnels de santé libéraux, dont les pharmacies d'officine. D'autres, se référant à la définition de la pharmacie à usage intérieur à l'article L 5126-1, au premier alinéa de l'article L 5126-2, et à l'article R 5126-40 ont une interprétation beaucoup plus restrictive des possibilités de sous-traitance.

Par contre, la sous-traitance de préparations magistrales à des établissements pharmaceutiques, non visée par le texte précité et en contradiction avec le statut général des établissements pharmaceutiques de fabrication en gros, existe, en particulier dans un domaine précis, celui des préparations pour nutrition parentérale pédiatriques. Deux établissements (FASONUT et MARETTE) bénéficient d'ailleurs d'autorisations permettant ces préparations, MARETTE étant même explicitement autorisé pour ce faire à utiliser des spécialités pharmaceutiques.

Pour la pharmacie d'officine, aucune disposition n'interdit ni ne prévoit la sous-traitance, pourtant très courante, certaines pharmacies s'étant même spécialisées dans la réalisation à façon de préparations magistrales pour leurs confrères. Les « Bonnes

pratiques de préparations officinales », officielles, car publiées par le ministère des Affaires sociales et de l'Emploi – Ministère chargé de la santé et de la famille – Direction de la Pharmacie et du Médicament – comportent une rubrique sous-traitance ; la sous-traitance est envisagée à titre exceptionnel, et « l'exécution doit en être assurée par un autre pharmacien d'officine, d'établissements de soins ou d'établissement pharmaceutique de préparation en gros de médicaments ».

- L'accès aux matières premières des spécialités pharmaceutiques, ou à défaut, le déconditionnement des spécialités pharmaceutiques est une autre des difficultés auxquelles sont confrontés les professionnels. En effet, certaines préparations magistrales, en particulier les adaptations pour la pédiatrie ou la gériatrie, nécessitent le recours à des matières premières, parfois brevetées et non disponibles sur le marché, dont les laboratoires pharmaceutiques sont alors les seuls à disposer pour la fabrication de leurs spécialités pharmaceutiques. Or, certains de ces laboratoires refusent de vendre des matières premières aux pharmacies d'officine ou hospitalières, en exprimant principalement trois arguments : ils ne sont pas autorisés pour cette activité, et, de plus, celle-ci engagerait leur responsabilité en cas d'accident, d'autant plus que ces dosages n'ont pas été évalués. Des échanges de courrier entre le syndicat national de l'industrie pharmaceutique et l'AFSSAPS, notamment en 2003, montrent une situation bloquée.

Les pharmaciens recourent alors au déconditionnement des spécialités pharmaceutiques, la forme galénique, parfois modifiée, servant en fait de matière première. Si les nombreux problèmes techniques et pharmacologiques que peut occasionner cette opération sont communs à l'officine et à l'hôpital, le problème juridique se pose en des termes en partie différents.

En effet, si dans tous les cas, l'atteinte à l'intégrité de la spécialité pharmaceutique met en cause la responsabilité du pharmacien, cet acte est expressément prévu pour les pharmaciens hospitaliers, mais uniquement au niveau réglementaire par l'article R 5126-8 du CSP qui prévoit « la réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ».

Pour la pharmacie d'officine, la position classique des autorités de tutelle est que le déconditionnement des spécialités pharmaceutiques pour les inclure dans des préparations magistrales, n'est pas permis. Cette position se fonde sur un décret d'application de la loi « Talon », déjà citée, codifié à l'article R 5132-8 qui dispose qu'« une spécialité pharmaceutique relevant de la réglementation des substances vénéneuses ne peut faire l'objet d'un déconditionnement par le pharmacien d'officine en vue de son incorporation dans une préparation magistrale. Cette indication n'est pas applicable aux spécialités destinées à être appliquées sur la peau ». Cet article concerne également aux spécialités contenant des substances vénéneuses à doses exonérées (comme l'a indiqué, dans un avis aux pharmaciens d'officine le ministre de la santé en 1983, approuvé en cela par le Conseil d'Etat en 1987).

A cette position sont parfois opposés par les professionnels :

- une interprétation, audacieuse aux yeux de la mission, de l'article 5121-6 du CSP qui indique « pour l'exécution des préparations mentionnées au 1°, 2°, et 3° de l'article L 5121-1, seules les matières premières répondant aux spécifications de la pharmacopée peuvent être utilisées, sauf en cas d'absence de matière première répondant aux dites spécifications disponible et adaptée à la réalisation de la préparation considérée » ;
 - les « Bonnes pratiques de préparations officinales », officielles mais non réglementaires, qui prévoient le recours à des spécialités pharmaceutiques « dans les deux circonstances exceptionnelles suivantes : ajustement thérapeutique lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible au dosage souhaité ; modification d'une forme galénique lorsque l'administration du médicament s'avère impossible sous sa forme initiale » ;
 - l'arrêté du 12 décembre 1989 qui indique que peuvent être prises en charge par l'assurance maladie les préparations magistrales contenant des « substances ou compositions utilisées dans les préparations magistrales prescrites aux enfants de moins de douze ans, dans le cas où il n'existe pas de spécialités pharmaceutiques adaptées ». Mais cet arrêté, et le décret du 12 juillet 1989 qui en constituait la base juridique, ont été abrogés par le Conseil d'Etat en 1996 pour vice de forme.
- Le caractère extemporané de la préparation magistrale est souvent remis en cause. Cette contestation s'appuie sur l'absence de cette notion dans le code communautaire européen. Le conseil national de l'ordre des pharmaciens, statuant en 2002 en appel d'une décision de la chambre de discipline du conseil régional de l'ordre des pharmaciens d'Ile-de-France, a considéré « qu'il convient de faire prévaloir la définition communautaire ; que celle-ci permet de préparer à l'avance et par lots des préparations magistrales », mais sous des conditions strictes « dans les cas particuliers où ce mode de préparation est préférable pour garantir la qualité des préparations ainsi réalisées dans la mesure où le pharmacien s'est assuré de la stabilité des préparations ainsi réalisées et à condition que la dispensation effectuée postérieurement ne le soit que sur présentation d'une ordonnance destinée à un malade particulier et comportant une formule complète ».

Dans les pays pour lesquels la mission a pu avoir des renseignements prévaut la notion d'extemporané, justifiée comme en France pour trois raisons : l'une technique (l'absence de connaissance de la stabilité de la préparation magistrale), l'autre juridique (éviter l'apparition de médicaments à large diffusion sans évaluation thérapeutique préalable), la troisième déontologique (ne pas favoriser la dichotomie entre des prescripteurs et des pharmaciens).

- Enfin, l'admission au remboursement par la sécurité sociale des préparations magistrales est quasiment sans limite. En effet, l'article L 162-17 du code de la sécurité sociale (CSS) précise : « En ce qui concerne les médicaments officinaux et les préparations magistrales, un décret en Conseil d'Etat détermine les règles selon lesquelles certaines catégories de ces médicaments peuvent être exclues du remboursement par arrêté interministériel ». En application de cette disposition, le décret n° 89-498 du 12 juillet 1989 et l'arrêté du 12 décembre 1989 pris pour l'application de ce décret subordonnaient le

remboursement des préparations magistrales et médicaments officinaux à certaines conditions :

- les préparations magistrales et officinales contenant au moins une substance ou au moins une composition ne figurant pas sur la liste fixée par l'arrêté du 12 décembre 1989 ne pouvaient être prises en charge ;
- il en était de même des préparations magistrales présentées sous une autre forme pharmaceutique que celles énumérées par le même arrêté ;
- enfin, n'étaient pas prises en charge les préparations magistrales mettant en œuvre (par déconditionnement) des spécialités pharmaceutiques, à l'exception toutefois des préparations à visée dermatologique.

Le Conseil d'Etat, par arrêt du 15 avril 1996, a annulé pour vice de forme ces deux textes, et aucune autre disposition restrictive n'a abouti à ce jour. En pratique a donc été rétablie la situation antérieure à celle instituée par le décret de 1989, c'est-à-dire la situation résultant des dispositions de l'article R 163-1 dans sa version initiale.

En conséquence, actuellement « tous les médicaments officinaux et préparations magistrales sont susceptibles d'être remboursés ou pris en charge par les organismes de sécurité sociale, sur prescription médicale ». La prise en charge des préparations magistrales n'est donc plus subordonnée qu'à la présentation d'une prescription médicale et la vérification par les praticiens-conseils des caisses que la préparation magistrale correspond à une finalité thérapeutique, conformément aux dispositions du CSP relative aux médicaments et du CSS définissant les risques couverts par l'assurance maladie.

Quant aux prix des préparations magistrales prises en charge par la sécurité sociale, ils sont de fait libres. Certes, l'article L 162-16 du CSS renvoie, pour fixer les limites de ce prix, à l'article L 5123-1 du CSP qui indique que : « Les autres médicaments et produits dont la vente est réservée aux pharmaciens ne peuvent être vendus à un prix supérieur à celui qui résulte du tarif pharmaceutique national. Ce tarif est fixé par arrêté des ministres chargés de l'économie et des finances, de la santé et de la sécurité sociale ». La dernière actualisation partielle du tarif daterait du 19 mars 1984. En conséquence, une lettre du médecin conseil national de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) du 26 janvier 1996, toujours d'actualité, demande aux caisses d'assurer le remboursement des médicaments officinaux et des préparations magistrales sur la base du prix facturé par les pharmaciens.

L'étude demandée à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) par la mission, qui figure en annexe n° 3, montre que la base de remboursement pour les préparations magistrales (et officinales) a été multipliée par 6 depuis 1998, passant de près de 20 millions d'euros à environ 120 millions d'euros, ce qui montre la nécessité des textes d'application de l'article L 162-17 du CSS.

2.1.2 La préparation hospitalière : de l'artisanat à l'industrie

De toutes les préparations étudiées, seule la définition de la préparation hospitalière et les conditions de sa fabrication ont fait l'objet de nombreuses modifications : sa définition, introduite par la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992, a été modifiée par la loi n° 98-533 du

1^{er} juillet 1998 ; ses conditions de fabrication ont également été modifiées par la loi du 1^{er} juillet 1998, ainsi que par le décret n° 2000-316 du 26 décembre 2000, et la loi n° 2004-806 du 9 août 2004, qui a étendu de plus ses conditions de diffusion.

- Le champ de la préparation hospitalière a été limité, dès 1992, aux médicaments fabriqués en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée ; en 1998 ont été exclus de ce champ les produits de thérapie génique ou cellulaire soumis à un régime spécifique par la loi n° 96-452 du 28 mai 1996. En pratique, dans les hôpitaux visités par la mission, les produits fabriqués le sont en très petites séries et se répartissent en trois catégories :
 - les préparations pédiatriques, qui représentent environ 40 % des préparations hospitalières déclarées à l'AFSSAPS, et qui sont des adaptations posologiques, voire galéniques, de médicaments existant pour l'adulte ; quelquefois s'y ajoutent des préparations gériatriques, présentant les mêmes caractéristiques (adaptation posologique ou galénique) ;
 - les médicaments traditionnels, reprenant le plus souvent soit des formules inscrites (ou l'ayant été) au formulaire ou à la pharmacopée, soit des principes actifs figurant dans ces formules, mais à des concentrations différentes ou dissous dans d'autres solvants ;
 - enfin, des principes actifs nouveaux ou classiques, mais à des concentrations et dans des indications nouvelles.

A titre d'illustration, si l'on prend les 10 préparations hospitalières préparées par le plus de pharmacies à usage intérieur (document établi par l'AFSSAPS en annexe n° 4) :

- la première catégorie est représentée par des gélules de captopril, de spironolactone et d'hydrocortisone ;
- la seconde par des gélules de carmin, de bicarbonate de sodium, des solutions de nitrate d'argent et de fluoréscéine, des pommades de vaseline salicylée ;
- la troisième par des gélules de dexaméthasone à 40 mg et de 3,4 diaminopyridine.

L'examen des 20 préparations hospitalières préparées par le plus de PUI (cf document AFSSAPS en annexe n° 5) renforce les deux première catégories et laisse la troisième inchangée.

- Le lieu de fabrication des préparations hospitalières n'est plus limité à l'hôpital, ce qui permet aujourd'hui à des préparations hospitalières d'être fabriquées en des quantités quasi-industrielles. Quatre étapes caractérisent cette évolution :
 - en 1992, seules les pharmacies à usage intérieur peuvent fabriquer des préparations hospitalières ;
 - en 1998, leur lieu de fabrication est étendu aux établissements pharmaceutiques des établissements de santé (Paris et Libourne) ;
 - en 2000, la fabrication des préparations hospitalières dans les pharmacies à usage intérieur est restreinte aux pharmacies à usage intérieur qui disposeront d'une autorisation spécifique ;

- en 2004, les établissements pharmaceutiques des établissements de santé peuvent confier, à titre exceptionnel, la réalisation des préparations hospitalières à un établissement pharmaceutique autorisé pour la fabrication des médicaments.

Plusieurs éléments sont à noter :

- en pratique, si l'UFCH n'a recours qu'exceptionnellement à la sous-traitance (cf rapport n° 2005 187), il n'en est pas de même pour l'AGEPS dont 77 % de la production en nombre d'unités et 26% en nombre de lots sont sous-traités à des établissements pharmaceutiques ;
 - actuellement, on ne connaît pas exactement le nombre de pharmacies à usage intérieur autorisées à fabriquer des préparations hospitalières : il se situe vraisemblablement entre 150 et 200, d'après l'AFSSAPS. Cette incertitude a deux origines : d'une part, des PUI ont été autorisées tacitement, par l'absence de décision de l'administration durant le délai de 4 mois prévu à cette fin ; d'autre part, les agences régionales de l'hospitalisation n'ont pas systématiquement adressé à l'AFSSAPS copie des autorisations, comme prévu à l'article R 5126-16 du CSP ;
 - les autorisations explicites ne mentionnent pas dans le détail, à la différence de celles des établissements pharmaceutiques, les formes pharmaceutiques autorisées ; toutefois, les inspections régionales de la pharmacie ont naturellement distingué formes stériles et formes non stériles dans les autorisations explicites ;
 - il y a chevauchement entre les préparations réalisées par les PUI et celles utilisées par les établissements pharmaceutiques des établissements de santé : si l'on retient les 20 préparations hospitalières préparées par le plus de PUI (cf annexe n° 5), 11 sont fabriquées par des PUI et également par l'un des deux établissements pharmaceutiques hospitaliers ;
 - l'autorisation donnée aux établissements pharmaceutiques hospitaliers de fabriquer des préparations hospitalières change la dimension de ces préparations et leur diffusion : dans une PUI d'un CHU de taille moyenne, les chiffres de fabrication concernant un principe actif, fut-ce sous plusieurs dosages, se comptent en centaines, au plus en quelques milliers d'unités. Si les productions de l'UFCH restent dans cet ordre de grandeur (7 produits à plus de 5 000 unités par an, dont 2 supérieurs à 10 000 par an), il n'en est pas de même pour l'AGEPS : plus de 5 millions d'unités par an pour les comprimés de fludrocortisone, plus de 400 000 par an pour les comprimés de méthylsulfate de diphémanil et ceux de chlorure de bétanecol, près de 400 000 par an pour les gélules de mitotane ; une trentaine d'autres fabrications sont à plus de 30 000 unités/an, limite supérieure envisagée par les autorités helvétiques pour caractériser les petites séries. En tout état de cause, il s'agit de médicaments préparés industriellement qui, selon le code communautaire, devraient être soumis à autorisation.
- La déclaration à l'AFSSAPS des préparations hospitalières n'est entrée en vigueur que récemment. En effet, si le principe en a été retenu par la loi du 1^{er} juillet 1998, les conditions de cette déclaration n'ont été définies que par l'arrêté du 29 décembre 2003, et le dispositif opérationnel pour la télédéclaration qu'en novembre 2004. Cette procédure de déclaration appelle les observations qui suivent :

- durant la première phase de télédéclaration des préparations hospitalières, 126 pharmacies à usage intérieur et 2 établissements ont déclaré plus de 3 000 préparations hospitalières, dont 40 % environ sont réalisées pour la pédiatrie ; la typologie de ces préparations a déjà été évoquée ci-dessus ;
- la diversité du nombre de préparations déclarées est étonnante : 49 PUI (dont près d'une dizaine de PUI de CHU), ont déclaré de 0 à 10 préparations hospitalières, 40 PUI ont déclaré de 10 à 20, 12 de 20 à 30, 7 de 30 à 40, 4 de 40 à 50, 3 de 50 à 60, 2 de 60 à 70, 3 de 70 à 80, 3 et les deux établissements pharmaceutiques de 80 à 90, et enfin 3 PUI, toutes de CHU, ont déclaré plus de 100 préparations hospitalières.

Cette diversité s'explique, à activité médicale analogue, par trois raisons principales :

- l'appétence plus ou moins grande du pharmacien-chef et de ses collaborateurs pour ce type d'activité, qui amène alors soit à la restreindre, soit au contraire à la développer par rapport aux autres missions de la PUI ; la mission a pu constater sur place à quel point le phénomène ne doit pas être sous-estimé ;
- une mauvaise compréhension des préparations à déclarer ou des habitudes de fabrication particulières ; ainsi, dans l'un des hôpitaux visités qui avait déclaré 85 préparations hospitalières, 71 étaient en fait des déconditionnements de spécialités pharmaceutiques pour les reconditionner en vue d'une dispensation nominative ; dans un autre hôpital visité, n'avaient pas été déclarées des préparations pédiatriques réalisées extemporanément, donc réellement en préparations magistrales, alors que la fréquence des prescriptions et les quantités fabriquées annuellement, mal appréciées, pouvaient justifier une préparation par lots à l'avance sous forme de préparations hospitalières ;
- la volonté de ne pas déclarer des préparations hospitalières, en particulier parce que cette activité ne se déroule pas dans des conditions conformes aux futures bonnes pratiques de préparation à l'hôpital : ce fut également le cas d'une des pharmacies visitées, pharmacie de CHU n'ayant déclaré qu'une préparation hospitalière, les autres étant classées en préparations magistrales et faites volontairement à la commande, pour éviter les obligations de contrôle.

Aucun texte ne définit la mission de l'AFSSAPS vis à vis de ces déclarations. L'arrêté du 29 décembre 2003, en son article 3, précise uniquement que l'AFSSAPS « établit tous les deux ans à l'attention du ministre chargé de la santé un rapport d'analyse des données issues des déclarations comportant en annexe une synthèse des bilans reçus ». C'est restreindre le rôle de l'agence à celui d'un simple observatoire des pratiques, chargé de réaliser un inventaire, ce qui ne correspond pas aux souhaits des professionnels, ni au rôle souhaitable de l'agence.

- La sous-traitance est considérée par les professionnels comme largement autorisée : il a déjà été noté que les établissements pharmaceutiques des établissements de santé pouvaient sous-traiter la fabrication de ces préparations hospitalières à d'autres établissements pharmaceutiques. Certes, le texte de la loi prévoit que c'est « à titre exceptionnel », mais pour l'AGEPS, la pratique est courante. Si l'article L 5121-1, 2°, qui définit la préparation hospitalière, ne prévoit pas la sous-traitance, l'article L 5126-2, tel que modifié par la loi du 9 août 2004, mentionne que les PUI « peuvent

délivrer à d'autres établissements mentionnés à l'article L 5126-1, ainsi qu'à des professionnels de santé libéraux participant à un réseau de santé mentionné au troisième alinéa de l'article L 6321-1, des préparations magistrales, des préparations hospitalières, ainsi que des spécialités pharmaceutiques [...]. Les préparations hospitalières susmentionnées et les spécialités pharmaceutiques reconstituées peuvent être également délivrées par un établissement pharmaceutique créé au sein d'un établissement public de santé ». Une large circulation de ces préparations hospitalières est donc envisageable, bien au-delà des seuls patients hospitalisés dans l'établissement où elles sont fabriquées. D'ailleurs ces préparations sont également rétrocédées à des patients ambulatoires. Cette rétrocession semble prendre une certaine importance, en particulier dans les CHU : une enquête, qui devrait se terminer prochainement, est actuellement réalisée pour mieux l'estimer au sein de ces établissements sous l'égide du professeur Chopineau, du CHU de Clermont-Ferrand.

- Les référentiels de qualité sont mentionnés dans la définition des préparations hospitalières. L'expression « selon les indications de la pharmacopée » pose des problèmes d'interprétation du même ordre que pour les médicaments officinaux (cf 2.1.3), même s'ils sont moins consubstantiels à la définition. En ce qui concerne les bonnes pratiques citées dans la définition, les commentaires faits à propos des préparations magistrales s'appliquent aux préparations hospitalières.
- L'accès aux matières premières pose les mêmes difficultés que celles évoquées pour les préparations magistrales. A l'hôpital, comme pour les magistrales, le pharmacien hospitalier peut avoir recours aux spécialités pharmaceutiques pour effectuer les préparations hospitalières (article R 5126-9 du CSP), ce qui n'est pas toujours satisfaisant.
- La prise en charge par la sécurité sociale des préparations hospitalières ne pose pas de problème particulier. Si le patient est hospitalisé, la prise en charge de ces préparations s'effectue par les mécanismes de droit commun (dotation globale ou tarification à l'activité). En cas de rétrocession, les préparations sont prises en charge si la prescription initiale est hospitalière (article R 5126-104 du CSP), le prix de cession étant déterminé selon les prescriptions de l'article R 5126-109.

2.1.3 La préparation officinale : une définition devenue inopérante

- La préparation officinale (cf 1.2.4) est caractérisée par quatre critères : médicament, pharmacie, indications de la pharmacopée, dispensation directe aux patients approvisionnés par cette pharmacie.
- Le champ de la préparation officinale est devenu difficile à déterminer. Autrefois, étaient considérées, en l'absence de définition officielle, comme préparations officinales celles qui figuraient à la pharmacopée (article L 5112-1 du CSP) ou au formulaire national, leurs formules et les conditions de leur réalisation étant décrites dans ces ouvrages.

Deux évolutions sont survenues qui ont contribué à vider cette approche de son sens :

- la définition introduite en 1992 au CSP, reprise d'une directive européenne, indique « selon les indications de la pharmacopée », ce qui ne restreint plus formellement ces préparations à celles inscrites à la pharmacopée (ou au formulaire national) ;
- en France, le formulaire national est devenu obsolète, n'ayant pas été révisé depuis 30 ans, et peu de préparations utiles en officine sont inscrites à la pharmacopée.

De ce fait, se sont développées des interprétations larges de la préparation officinale :

- substances inscrites à la pharmacopée, et mises dans une forme pharmaceutique décrite et conforme à la pharmacopée ;
- voire même tout simplement, forme pharmaceutique conforme à la pharmacopée, en arguant des dispositions de l'article L 5121-6 du CSP déjà cité.

Ces imprécisions pourraient permettre aux médicaments spécialisés de l'officine, supprimés par le décret n° 99-249 du 31 mars 1999, de resurgir alors que leur suppression visait à interdire la commercialisation à de nombreux patients d'un médicament sans les garanties apportées par l'autorisation de mise sur le marché, et ne bénéficiant pas non plus des garanties apportées par l'inscription de leur formule à la pharmacopée (ou au formulaire national).

- Le lieu de fabrication est la pharmacie, donc en théorie une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur.
 - Pour la pharmacie d'officine, la préparation officinale est visée comme la préparation magistrale, par l'article L 5125-1 du CSP.
 - Pour la pharmacie à usage intérieur, la situation est curieuse : l'article R 5126-8 du CSP qui énumère les missions qui doivent être assurées par une PUI ne cite que « la division des produits officinaux », ce qui peut inclure les P.O.D (cf infra), alors que l'article R 5126-9 qui énumère les activités optionnelles, ignore les préparations officinales.
- Pour les référentiels de qualité, la situation des bonnes pratiques est identique à celle décrite pour les préparations magistrales et la référence à la pharmacopée (et au formulaire national) a été examinée supra.
- Pour la sous-traitance, l'accès aux matières premières et l'admission au remboursement par la sécurité sociale, la situation est analogue, mutatis mutandis, à celle de la préparation magistrale.

Bien entendu, compte tenu de sa définition, la préparation officinale peut être préparée à l'avance, et, en théorie, le problème de sa stabilité et de sa durée de péremption est réglé par son inscription à la pharmacopée (ou au formulaire national), si l'on reste fidèle à l'approche traditionnelle de ce médicament.

2.1.4 Le produit officinal divisé : une réglementation datant de 1962 à l'épreuve du code communautaire

Dans le cadre de ce rapport, ne sera étudiée qu'une partie des produits officinaux divisés, les « préparations stables décrites à la pharmacopée », en laissant de côté les drogues simples et produits chimiques qui ne présentent pas les mêmes difficultés.

Historiquement, il faut rappeler que les P.O.D ont été créés par le décret n° 62-509 du 13 avril 1962 pour permettre aux pharmaciens d'officine de pallier la disparition des « produits sous cachet » entraînée par l'ordonnance du 4 février 1959. Cette nouvelle catégorie de médicaments conciliait les exigences de santé publique (produits inscrits sur une liste spéciale établie par arrêté ministériel, fabrication par l'industrie pharmaceutique) et l'intérêt du pharmacien d'officine par des règles d'étiquetage (art R 5121-60 du CSP) qui ne fait apparaître que le nom et l'adresse du pharmacien d'officine dispensateur, le fabricant n'apparaissant que sous la forme d'un numéro l'identifiant.

Les P.O.D, principalement exploités aujourd'hui par trois laboratoires pharmaceutiques (COOPER, GIFRER et BARBEZAT, GILBERT) posent essentiellement deux problèmes juridiques :

- l'un, de conformité au droit européen, déjà indiqué (cf 1.2.4) ;
- l'autre, de droit français : il a déjà été vu que la référence, pour des préparations, à la pharmacopée (ou au formulaire national) est relativement inopérante. De plus, l'article R 5125-60 prescrit toujours que les P.O.D figurent sur une liste spéciale établie par arrêté du ministre de la santé publique et de la population (arrêté du 23 juillet 1965), restriction ne figurant pas dans l'article législatif issu de la loi de 1992. Or, certaines préparations stables commercialisées par ces laboratoires ne figurent ni sur l'arrêté de 1965, ni à la pharmacopée ou au formulaire national.

Quant au remboursement par l'assurance maladie, la mention des P.O.D sur la liste spéciale prévue à l'article R 5125-60 du CSP entraîne leur inscription à la nomenclature du tarif pharmaceutique national déjà cité.

2.2 Des exemples étrangers montrant une grande diversité de solutions

2.2.1 La Belgique : l'art de cultiver intelligemment la tradition

- Au plan des définitions, les textes belges reprennent, pour les formules magistrales et officinales, les définitions européennes ; il n'y a pas de catégorie correspondant aux préparations hospitalières, telles que définies en France (cf annexe 6).
- Pour les autorités belges, la définition européenne de la préparation magistrale ne permet pas la fabrication par lot, à l'avance : la préparation magistrale ne peut être qu'extemporanée.
- La politique préconisée par les pouvoirs publics a été une exigence forte de maintien de préparations magistrales, tant pour les officines de ville que pour les officines hospitalières. Cette volonté se traduit par :
 - la révision, en cours, de la liste des instruments (matériel) qui doivent se trouver en tous temps dans les pharmacies ;
 - l'élaboration d'un formulaire thérapeutique magistral, en deux versions : l'une destinée aux pharmaciens, qui détaille pour chaque formule la composition qualitative et quantitative, le mode opératoire, les conditions de conservation, la durée de conservation, ainsi que les indications thérapeutiques et la posologie

usuelles ; des considérations générales sur différentes familles de médicaments sont également développées ; l'autre, destinée aux médecins, reprend les mêmes considérations générales, et le schéma des fiches destinées au pharmacien, en simplifiant la composition (uniquement qualitative pour les excipients) et en supprimant le mode opératoire. Seule a été publiée à ce jour, en 2003, la partie consacrée à la dermatologie. La possession du formulaire thérapeutique magistral est obligatoire, mais il a été distribué gratuitement ;

- un énorme effort pour garantir la qualité des matières premières à l'officine. La réglementation belge prévoit une autorisation des fournisseurs de matières premières aux pharmaciens d'officine par le ministre chargé de la santé, soumise à des exigences techniques et administratives précises ; une liste des matières premières autorisées (qui ne sont pas obligatoirement inscrites à la pharmacopée), publiée par arrêté ministériel, indiquant pour chaque matière première : le fabricant ou importateur autorisé, son numéro d'autorisation, la référence analytique, (pharmacopée ou monographie spécifique), les conditionnements autorisés (en g ou ml suivant la nature du produit) ; les documents à fournir avec les matières premières et les vérifications que les pharmaciens d'officine de ville ou hospitalière doivent effectuer ;
- des bonnes pratiques de préparations vont être élaborées ; il n'est pas encore décidé si elles seront communes à l'hôpital et la ville, comme la réglementation des préparations magistrales, ou distinctes ;
- en théorie, la sous-traitance est interdite : il est envisagé de l'autoriser, pour les pharmacies hospitalières dans des cas limitativement énumérés, soit à d'autres pharmacies hospitalières, soit à des établissements pharmaceutiques, sur la base d'un protocole écrit. Une officine de ville pourrait, pour les mêmes cas, sous-traiter à une autre pharmacie de ville ou à une pharmacie hospitalière ;
- le formulaire de préparations magistrales sert également de formulaire pour les préparations officinales ;
- il semble admis que les hôpitaux puissent fabriquer des médicaments non enregistrés, à condition qu'ils soient indispensables et non disponibles, et produits en petites quantités (moins de 5 000 unités par an).

2.2.2 La Suisse : une approche transversale et progressive

La loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux distingue, parmi les médicaments dispensés d'autorisation de mise sur le marché (article 9) (cf annexe 7) :

- la formule magistrale, préparée sur ordonnance médicale par une officine publique, une pharmacie d'hôpital, ou, sur mandat de celle-ci, par un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication, destinée à une personne ou à un cercle de personnes déterminés ;
- la formule officinale, préparée en petites quantités par une officine publique, une pharmacie d'hôpital, une droguerie ou par un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication, conformément à une monographie spéciale de la Pharmacopée ou encore d'une autre pharmacopée ou d'un formulaire reconnu par l'institut, et qui sont destinés à être remis aux clients de l'établissement ;

- les médicaments préparés en petite série par une officine publique, par une pharmacie d'hôpital, par une droguerie ou par un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication, d'après une formule propre à l'établissement, qui sont destinés à être remis aux clients de l'établissement ; le détenteur de la formule peut charger un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication de fabriquer les médicaments destinés à ses propres clients.

L'article 14 de la même loi envisage des procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché, notamment pour :

- les médicaments qui sont préparés pour les stocks par une officine publique, par une droguerie ou par un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication, d'après une formule propre à l'établissement (spécialités de comptoir), conformément à la pharmacopée ou encore à une autre pharmacopée ou à un formularium reconnu par l'institut, et qui sont remis aux clients de l'établissement ;
- les médicaments qui sont fabriqués par une pharmacie d'hôpital, et qui sont destinés aux besoins hospitaliers.

L'application de ces textes pose des difficultés du fait du nombre d'intervenants professionnels (officine publique, pharmacie d'hôpital, droguerie, autres établissements), de notions pas assez définies (préparation en petite série, préparation pour les stocks, reconnaissance des formulaires) et des conflits de compétences entre Etat fédéral (compétent pour tout ce qui est soumis à l'AMM et donc fabriqué industriellement) et cantons (compétents pour les autres médicaments et leurs lieux de fabrication).

Pour résoudre ces difficultés, les autorités helvétiques ont :

- publié dans la pharmacopée helvétique des « Règles de bonnes pratiques de fabrication en petites quantités », opposables à compter du 1^{er} juillet 2005, après avoir été publiées en 2002, puis testées dans le cadre d'un essai pilote entre 2002 et 2004. Ces règles s'appliquent partout où sont fabriqués des médicaments en petites quantités, notamment dans les officines publiques, pharmacies d'hôpital et drogueries. Ces bonnes pratiques reprennent le plan des bonnes pratiques de fabrication industrielle, traitent la préparation magistrale comme un cas particulier des fabrications en petites quantités et sont guidées par trois principes :
 - donner une base commune d'exigences, nécessaires pour assurer la sécurité sanitaire ;
 - donner un maximum de responsabilité au responsable technique ;
 - préciser des exigences graduées en fonction du risque : fabrication extemporanée, fabrication par lots, médicaments à potentiel de risque accru (médicaments stériles, médicaments contenant de faibles doses de principes actifs puissants non dissous par exemple).

Une première annexe est en cours de rédaction sur la fabrication des médicaments cytotoxiques ;

- préparé une ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation spéciale de médicaments, dont l'entrée en vigueur est prévue en octobre 2006, sous réserve d'un accord entre Etat fédéral et cantons. Cette ordonnance définit en particulier :
 - la production en petites quantités comme devant être annuellement inférieure soit à mille emballages, dont le contenu correspond à la durée habituelle d'un traitement et qui doivent respecter les conditions de remise en vigueur, dans la limite d'un maximum de 30 000 doses uniques, soit à 30 000 doses uniques. Au-dessus de ces quantités, ce sont les bonnes pratiques de fabrication industrielle qui s'appliquent, et une autorisation de mise sur le marché est obligatoire. La fabrication pour les stocks est donc définie comme dépassant l'une de ces limites ;
 - le processus de reconnaissance d'un formulaire pharmaceutique, prévu dans le cadre des articles 9 et 14 de la loi, cités ci-dessus ;
 - les procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché, en particulier pour les médicaments préparés pour les stocks, et les médicaments fabriqués par une pharmacie d'hôpital et destinés aux besoins hospitaliers (préparations hospitalières).

La visite de la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), en compagnie du pharmacien cantonal (équivalent des pharmaciens inspecteurs des services déconcentrés en France) et des représentants de l'Institut suisse des produits thérapeutiques (équivalent de l'AFSSAPS) a permis de constater :

- que la typologie des préparations hospitalières décrite par la mission (cf 2.1.2) s'applique aux productions de la pharmacie des HUG. On peut toutefois noter une part importante de préparations pour usage parentéral prêtes à l'emploi, et des productions parfois conséquentes (16 médicaments fabriqués à plus de 5000 unités / an, dont 3 à plus de 30 000 unités par an), avec un catalogue très fourni (environ 300 produits) ;
- une opposition forte des pharmaciens hospitaliers à la procédure d'autorisation, future simplifiée, de leurs médicaments : par contre, ils considèreraient comme totalement justifiée une approche mixte : déclaration pour les médicaments classiques, autorisation pour les médicaments moins connus et pouvant être à risque ;
- des problèmes analogues à ceux rencontrés en France pour les préparations à l'officine, même si les autorités suisses demeurent orientées vers une fabrication par chaque officine, avec une liste, mais considérée comme obsolète, de matériel obligatoire.

2.2.3 Le Royaume-Uni : l'originalité des "Specials"

Deux points ont été étudiés au Royaume-Uni, qui n'ont pas d'équivalent en France : la réglementation des « specials » et le partenariat entre hôpitaux publics et laboratoires pharmaceutiques privés pour la sous-traitance de préparations pharmaceutiques, magistrales ou hospitalières.

2.2.3.1 *Les “specials”*

Le « special » se définit, conformément à l'exemption spécifiée à l'article 5.1° du code communautaire (cf 1.1.2), en vue de répondre à des besoins spéciaux, comme « un médicament fourni pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaboré conformément aux spécifications d'un praticien agréé et destiné à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe » (cf annexe 8).

Pour pouvoir être délivré au Royaume-Uni, le « special » doit faire l'objet d'une autorisation spéciale de fabrication, la « Manufacturer's Special Licence » (MS), qui fixe des conditions spécifiques que doit remplir le producteur ou le distributeur de ce type de produits :

- la fabrication ne peut intervenir qu'en l'absence d'équivalent bénéficiant d'une AMM ;
- le fabricant doit organiser une traçabilité renforcée du produit ;
- il doit communiquer à la MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) toute réaction indésirable constatée.

Le détenteur d'une MS est par ailleurs soumis aux mêmes bonnes pratiques de fabrication et aux mêmes procédures d'inspection que les producteurs de médicaments soumis à AMM, et fait l'objet d'inspections régulières par la MHRA.

2.2.3.2 *Les “préparations extemporanées” ne relèvent pas de la législation des “specials”*

La notion de « préparation extemporanée » utilisée dans la législation britannique se rapproche de celle de la préparation magistrale telle que définie à l'article 3 al 1 de la directive européenne 2001/83/EC. L'exemption relative à la section 10 du Medicines Act 1968 autorise « la préparation ou la délivrance de médicaments sur prescription médicale, dans une pharmacie, un hôpital ou un centre de santé, par ou sous la supervision d'un pharmacien. »

On ne trouve pas en revanche l'équivalent dans la législation britannique de la préparation officinale, définie à l'article 3 al 2 de la directive européenne 2001/83/EC. En effet, la préparation en pharmacie de médicaments selon les indications d'une pharmacopée et destinés à être délivrés directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie n'est pas pratiquée au Royaume-Uni.

Dans la législation britannique, la préparation extemporanée n'est pas soumise à la législation appliquée aux « specials » (obligation pour le fabricant de disposer d'une MS).

Ce type de préparation n'entre pas dans le champ de contrôle de la MHRA. Elles sont régies par les normes établies par la Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (RPSGB), qui a édicté à l'attention des pharmacies et pharmaciens qui y sont inscrits un Code d'éthique recommandant « qu'une préparation ne soit préparée extemporanément que s'il n'existe pas de produit disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, et si le pharmacien est en mesure de préparer le produit en se conformant à des normes reconnues ». Le Code indique également que « les pharmaciens souhaitant réaliser des préparations extemporanées doivent s'assurer, de même que tout autre personnel participant à la préparation, de disposer de locaux et équipements adaptés ».

Ces recommandations ont entraîné une réduction sensible du nombre de préparations magistrales dans les officines de ville et ont conduit celles-ci à sous-traiter ces préparations aux industriels fabriquant des « specials ».

Les pharmacies hospitalières et les pharmacies des centres de santé n'ont pas d'obligation d'inscription auprès de la RPSGB. En revanche, les pharmaciens qui y travaillent y sont nécessairement inscrits. Les hôpitaux du NHS peuvent réaliser des préparations pour leurs propres patients selon l'exemption de la section 10. En revanche, s'ils fabriquent ces préparations pour d'autres établissements appartenant à une entité légale différente, ils rentrent dans le cadre de la législation des Specials (cf supra).

2.2.3.3 *Un partenariat original avec des entreprises privées*

Les Britanniques ont instauré depuis une vingtaine d'années des contrats de sous-traitance entre les hôpitaux du NHS et des laboratoires pharmaceutiques privés, chargés de fabriquer des préparations magistrales ou des préparations destinées à un faible nombre de patients. Ces unités de production, au nombre d'une vingtaine dans l'ensemble du pays, émanent soit de grands groupes pharmaceutiques tels que les laboratoires Baxter, soit de petites structures créées à cet effet, à l'initiative par exemple d'anciens pharmaciens hospitaliers. Ces dernières se sont d'ailleurs regroupées récemment en association professionnelle (Association of Commercial Specials Manufacturers) dans le but notamment de présenter un interlocuteur unique à l'autorité de contrôle du médicament (MHRA).

Situées, selon la nature du contrat, sur le site même ou à proximité des centres hospitaliers qu'elles approvisionnent, ces unités peuvent fabriquer plusieurs types de « specials », qu'ils soient stériles ou non stériles. L'unité visitée par la mission, comportant 80 salariés, était par exemple spécialisée dans la fabrication de formes liquides stériles préparées aseptiquement (poches de nutrition parentérale pédiatriques ou pour adultes, seringues de morphine prêtes à l'emploi, cytotoxiques, antibiotiques). Ses productions se caractérisaient toutes par une taille réduite des lots, allant de l'unité (exemple : traitement anticancéreux destiné à un seul patient) à quelques centaines d'unités. La production annuelle de la structure visitée par la mission atteignait toutefois au total 500 000 unités.

Ce système, qui représente aujourd'hui environ 50 % de la production de « specials » au Royaume-Uni (le reste de la production étant effectué par les pharmacies hospitalières du NHS), présente un certain nombre d'avantages :

- il offre tout d'abord une flexibilité accrue. Le personnel employé par ces structures relève du droit privé et n'est donc pas soumis aux contraintes spécifiques au personnel de la fonction publique. Ceci se traduit par une capacité de production accrue et par des délais de livraison allant de moins de 24 heures à 48 heures selon les cas, quels que soient le lieu de livraison (ensemble du territoire, y compris l'Irlande) ;
- il permet également une plus grande transparence dans le processus de qualité et l'évaluation des coûts des produits. Toutes les étapes de la fourniture du service sont en effet contractualisées, et susceptibles d'être remises en question en cours ou au terme du contrat. Les contrats peuvent par exemple prévoir des audits réguliers exercés par le donneur d'ordre, fixer les délais de livraison, instaurer une procédure

d'urgence pour certains produits, exiger la notification de tout changement de formule. Le contrôle par la MHRA de structures externes au NHS apparaît également plus aisé ;

- les conditions financières sont également fixées de manière contractuelle, ce qui permet à l'établissement hospitalier de maîtriser le coût de ces produits. L'expérience montre en effet que les coûts de revient de ce type de médicaments ne sont pas toujours évalués avec précision lorsqu'ils sont fabriqués au sein d'unités pharmaceutiques internes. Par ailleurs, compte tenu du coût de mise en conformité des locaux et du matériel aux bonnes pratiques de fabrications, communes à l'ensemble des fabricants, il peut être avantageux pour un établissement hospitalier de sous-traiter ce type de fabrications ;
- il permet enfin d'externaliser la responsabilité de la production de ces produits aux entreprises chargées de leur fabrication.

La sous-traitance à des établissements privés peut également comporter certains inconvénients. En cas par exemple de rupture anticipée du contrat, la reprise de l'activité par une unité hospitalière du NHS peut s'avérer délicate.

2.2.4 Autres exemples : Etats-Unis, Allemagne, Pays-Bas et Suède

Des indications intéressantes, mais plus ponctuelles, ont été obtenues pour quatre pays : Etats-Unis, Allemagne, Pays-Bas et Suède.

- Aux Etats-Unis (cf annexe 9), la préparation hospitalière ne dispose pas d'un cadre législatif, réglementaire et professionnel spécifique ; elle s'inscrit dans le cadre plus large de la pratique de la préparation pharmaceutique, qui peut s'exercer dans une pharmacie d'officine, dans une pharmacie hospitalière ou, le plus souvent, dans une pharmacie spécialisée dans les préparations pharmaceutiques. Ainsi, les établissements de santé recourent soit à une structure interne, soit sous-traitent à des entreprises extérieures. L'activité de préparation pharmaceutique est de fait de plus en plus concentrée dans de grandes entreprises de pharmacie spécialisées dans ces préparations.

Le cadre réglementaire de l'exercice de la pharmacie, et donc de ces préparations, est défini au niveau de chaque Etat. Or, la question de la sécurité des préparations est régulièrement soulevée depuis quelques années et constitue donc une source de conflit entre la Food and Drug Administration (FDA), fédérale, et les autorités des Etats .

En effet, le mandat de la FDA ne concerne que la réglementation et le contrôle de la fabrication et la distribution, en gros, par l'industrie pharmaceutique. Mais, dans la pratique, la FDA considère que les activités de certaines pharmacies spécialisées s'apparentent à une activité « industrielle » de fabrication et de distribution de médicaments hors AMM.

L'une des conséquences de cette situation conflictuelle est l'absence d'outils d'évaluation des aspects sanitaires de ces préparations, notamment l'absence de système de pharmacovigilance les concernant.

- En Allemagne (cf annexe 10), les pharmacies d'officine et hospitalières peuvent réaliser des préparations magistrales, des préparations réalisées et conditionnées à l'avance, dans la limite de 100 unité de conditionnement par jour, des préparations réalisées et conditionnées à l'avance, au-delà de 100 unités de conditionnement par jour. Des règles de fabrication différentes s'appliquent en fonction des quantités produites ; elles sont communes aux pharmacies d'officine et aux pharmacies hospitalières. Au-delà de 100 unités de conditionnement par jour, une AMM est nécessaire. Une pharmacie hospitalière ne peut fournir en médicaments un autre hôpital que sous la condition de passer un contrat écrit avec lui, et uniquement pour les patients qui y sont traités. La validité de ce contrat nécessite une autorisation de l'autorité compétente, qui est de droit si la fourniture de médicaments se fait dans le respect de la réglementation en vigueur, et si l'hôpital fourni se situe dans la même circonscription administrative ou dans une circonscription adjacente.
- Aux Pays-Bas, il n'y a pas de régime propre à la préparation hospitalière. Il faut noter une évolution récente : les grands hôpitaux régionaux préparent également les médicaments pour les petits hôpitaux environnant, même si en théorie les médicaments fabriqués par une pharmacie hospitalière sont destinés uniquement aux patients de l'hôpital.
- En Suède, les médicaments correspondant aux préparations hospitalières sont fabriqués à 80 % dans les quatre unités de production d'Apotheket Production and Laboratories (APL), société sous contrôle de l'Etat, et à 20 % par une quarantaine de pharmacies hospitalières. Lorsqu'une préparation hospitalière devient fréquente, elle est transférée à l'une des unités APL. Il est interdit aux unités APL, qui sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication industrielles, et aux pharmacies hospitalières de fabriquer des médicaments déjà autorisés et mis sur le marché.

Pour la mission, les principales tendances à retenir de ces exemples étrangers sont les suivantes :

- absence de régime aussi spécifique qu'en France pour les préparations hospitalières, et de manière plus générale, moindre distinction entre pharmacie d'officine et pharmacie hospitalière ;
- tentative, dans plusieurs pays, de définir des limites quantitatives explicites déterminant les conditions de fabrication, voire d'autorisation, des médicaments fabriqués ;
- approche plus large de la sous-traitance, y compris à des structures privées spécialisées dans la fabrication à façon, notamment de préparations magistrales.

TROISIEME PARTIE – LES PROPOSITIONS

Comme l'indique le deuxième considérant du code communautaire, « toute réglementation en matière de production, de distribution ou d'utilisation des médicaments doit avoir pour objet essentiel la sauvegarde de la santé publique ».

Plus précisément, et plus largement, l'article L1110-5 du CSP prescrit : « Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir des risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté ».

C'est à la lumière de ces textes que les propositions ont été établies, en prenant en compte que :

- la spécialité pharmaceutique, soumise aux exigences du code communautaire visant à garantir sa qualité, son efficacité et sa sécurité, est la référence à laquelle doivent tendre les autres catégories de médicaments ;
- il convient donc de limiter le nombre de niveaux de qualité des autres médicaments et d'harmoniser, si possible, les exigences les concernant.

En conséquence, la mission a considéré que :

- rien ne justifie, au plan de la santé publique, des normes de niveau différent pour les pharmacies à usage intérieur et pour les pharmacies d'officine, pour des préparations de même nature ;
- dans ce cadre harmonisé, la gestion du risque devait principalement tenir compte :
 - de la diffusion du médicament, et donc des quantités produites ;
 - de la connaissance, par la communauté scientifique et médicale, du médicament fabriqué (principe actif, dosage, forme galénique, indication thérapeutique et conditions d'emploi) ;
 - du rapport bénéfice / risque.

Aussi, les propositions sont articulées autour de trois idées :

- standardiser et garantir la qualité avec des normes communes à l'hôpital et à la ville ;
- améliorer la gestion des préparations hospitalières ;
- moderniser l'exercice officinal ;

ce qui conduit à réexaminer certaines définitions, et à s'interroger sur les limites de la sous-traitance.

3.1 Standardiser et garantir la qualité avec des normes communes aux pharmacies à usage intérieur et aux pharmacies d'officine

Pour atteindre ces objectifs, deux instruments, classiques d'ailleurs, doivent être utilisés : le formulaire national ; les bonnes pratiques.

3.1.1 *Rénover le formulaire national*

Le formulaire a un triple objectif :

- mettre à la disposition de l'ensemble des intervenants des formules éprouvées (« la pharmacopée enregistrée mais ne prophétise pas ») et validées par des instances scientifiques et officielles (AFSSAPS avec ses commissions nationales de la pharmacopée et d'AMM, ministère chargé de la santé) ;
- standardiser les formules, les modes de fabrication, les contrôles, voire les conditions d'emploi ;
- du fait de la reconnaissance officielle, permettre la fabrication de ces médicaments en petite série sans autorisation préalable (préparations officinales, voire produits officinaux dérivés, préparations hospitalières), ou en grande série avec autorisation préalable, sur la base d'un dossier simplifié (article R 5121-29 du CSP).

L'intérêt, pour les autorités de santé de disposer d'un tel outil est si évident que les trois pays visités (Belgique, Royaume-Uni, Suisse) en disposent, ainsi que de nombreux autres pays développés (Espagne, Italie, Etats-Unis...) ; en France, il fait l'objet d'une demande des professionnels (industrie, hôpital, officine).

L'AFSSAPS a commencé récemment la révision du formulaire national ; elle doit être fortement incitée à poursuivre dans cette voie, qui est d'ailleurs la suite naturelle de l'exploitation des déclarations des préparations hospitalières dont elle est responsable.

Une innovation, du moins pour la France car cette possibilité est exploitée depuis longtemps par les Etats-Unis et le Royaume-Uni notamment, devrait être retenue : introduire non plus uniquement des formulations fixes, mais, dans certains cas justifiés, des formules avec des fourchettes de concentration ou de quantités pour le ou les principes actifs (préparations pour nutrition parentérale, dermatologie...).

3.1.2 *Elaborer des bonnes pratiques de fabrication en petites séries*

Depuis longtemps déjà, la fabrication industrielle des médicaments est soumise au respect de bonnes pratiques de fabrications, d'abord françaises (1978, 1985) puis transposées de directives communautaires (à partir de 1992), à la portée juridique passant de la simple instruction ministérielle (1978) à l'assise législative (1995).

Il n'en est pas de même, nous l'avons vu (cf 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3) de fabrication de médicaments à l'officine et en PUI. Depuis l'ordonnance n°2005-1087 du 1^{er} septembre 2005, l'édiction des bonnes pratiques prévues à l'article L 5121-5 relève de l'AFSSAPS, qui dispose de deux textes :

- l'un consacré aux bonnes pratiques de préparation à l'hôpital, élaboré par un groupe de travail piloté par l'AFSSAPS ;
- l'autre visant les bonnes pratiques de préparation à l'officine, élaboré par un groupe de travail piloté par la direction générale de la santé.

Pour l'ensemble des professionnels rencontrés, ainsi que pour la mission, il n'y a aucune raison d'avoir des règles différentes à l'hôpital et à l'officine. Dans les deux cas, on fabrique des médicaments destinés à un malade particulier, préparé le plus souvent extemporanément, et des médicaments destinés à plusieurs patients, préparés le plus souvent à l'avance et par lots de petites séries. Les problèmes rencontrés (locaux, matériel, personnel, sous-traitance, accès à la matière première, déconditionnement des spécialités pharmaceutiques, contrôles) sont sensiblement les mêmes quel que soit le lieu de l'activité.

La mission propose donc de s'inspirer de l'exemple helvétique et de réaliser des bonnes pratiques de fabrication en petites séries, communes à l'hôpital et à l'officine, distinguant bien les préparations réalisées extemporanément de celles préparées à l'avance et stockées, et comportant des annexes spécifiques (sous-traitance, préparations stériles, préparations à risque, dont les cytostatiques...). Ces bonnes pratiques pourraient graduer certaines exigences en fonction des quantités fabriquées, ce qui devrait amener à réexaminer les conditions de la sous-traitance entre pharmacies à usage intérieur.

Compte tenu des travaux déjà réalisés et des concertations effectuées, un tel travail devrait pouvoir être réalisé dans un délai de 6 mois.

3.2 Améliorer la gestion des préparations hospitalières

Pour l'essentiel, le régime actuel des préparations hospitalières est apparu satisfaisant, notamment au regard des enseignements étrangers. De ce fait, la mission propose des évolutions et des améliorations plutôt qu'une remise en cause du dispositif actuel, d'autant plus que ce dernier n'en est encore qu'au tout début de son application.

3.2.1 Affiner la définition des préparations hospitalières

Il est légitime de restreindre le champ de la préparation hospitalière à « l'absence de spécialité disponible ou adaptée », et cette restriction n'est contestée par quasiment personne. En particulier, la mission n'a pu obtenir un seul exemple de préparation hospitalière qui serait d'un coût inférieur à une spécialité pharmaceutique, si l'on tient compte de l'ensemble des composantes du coût de la fabrication de celle-là.

Par contre, il est sans doute nécessaire de préciser à l'article L 5121-1, 2° que la notion de disponibilité concerne non seulement les spécialités bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, mais aussi d'autorisation temporaire d'utilisation dite de cohorte ou mises sur le marché en France à partir d'une AMM délivrée par un autre Etat membre. Cette dernière disposition permettrait à l'AFSSAPS d'imposer le recours à ces spécialités, en particulier lorsque le besoin est pédiatrique et qu'une forme pédiatrique avec AMM existe à l'étranger, ainsi qu'aux produits disposant d'une ATU.

3.2.2 Définir des priorités d'évaluation par l'AFSSAPS

Environ 3 000 préparations hospitalières ont été déclarées à l'AFSSAPS. La typologie établie par la mission (cf 2.1.2) montre bien la diversité de ces médicaments, de leur intérêt, ainsi que des risques qui y sont attachés.

Compte tenu des critères évoqués en introduction à ces propositions, il est proposé d'évaluer en priorité :

- les préparations hospitalières fabriquées en séries importantes, ce qui met au premier plan les productions des deux établissements pharmaceutiques, l'UFCH et l'AGEPS. A la demande de la mission et pour les besoins de l'analyse de l'avenir de l'UFCH, les préparations hospitalières de cette dernière ont été évaluées par l'AFSSAPS (cf rapport n° 2005 187). Il convient donc maintenant d'évaluer celles de l'AGEPS ; il est important de noter à cet égard que si l'on prend les 20 premières préparations de l'AGEPS en nombre d'unités fabriquées, seules deux d'entre elles ont un dossier d'AMM ou d'ATU en cours. Il y a donc urgence à évaluer ces médicaments largement diffusés ;
- les préparations hospitalières fabriquées par le plus grand nombre de PUI. L'évaluation de l'intérêt thérapeutique de ces préparations donnera en particulier des indications utiles pour définir les préparations à inscrire au formulaire national, ou celles que l'on devra intégrer à la stratégie nationale proposée dans le rapport précité sur l'UFCH et qui sera rappelée ci-dessous (cf 3.2.6) ;
- les préparations mettant en œuvre des principes actifs dont la connaissance des effets ou, au contraire, leur méconnaissance, amène à s'interroger sur le rapport bénéfice / risque, en comparaison aux thérapeutiques déjà existantes.

Les priorités d'évaluation devraient être définies par l'AFSSAPS qui en informe la direction générale de la santé et la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins.

3.2.3 Favoriser l'accès à la matière première

Au plan technique et juridique, l'utilisation d'une spécialité pharmaceutique comme matière première n'est qu'un pis-aller. Il est donc indispensable d'accéder le plus souvent possible à des matières premières de qualité.

Parfois, seuls les laboratoires pharmaceutiques peuvent fournir cette matière première, mais ils sont réticents à le faire pour de nombreuses raisons : absence de preuve du bien-fondé de l'utilisation de nouveaux dosages, responsabilité pharmaceutique, conformité à la réglementation... et aucun accord en 2003 n'a pu être trouvé entre l'AFSSAPS et le syndicat professionnel de l'industrie pharmaceutique.

L'évaluation des préparations hospitalières doit permettre une nouvelle approche, plus ciblée, de ce problème, et de répondre ainsi aux préoccupations de l'industrie pharmaceutique sur la pertinence des demandes qu'elle reçoit. En effet, si l'AFSSAPS juge indispensable des préparations hospitalières, dans des indications thérapeutiques précises et validées, et qu'il n'existe, ni en France, ni à l'étranger, de spécialités disponibles ou adaptées, elle devrait demander à l'industriel pharmaceutique concerné de fournir, dans des conditions qu'elle

définirait (par exemple, restrictions à certaines pharmacies hospitalières), cette matière première. En cas de refus non motivé techniquement, l'AFSSAPS devrait disposer, par voie législative, du pouvoir d'imposer la fourniture de cette matière première.

3.2.4 Envisager l'autorisation de l'AFSSAPS pour la fabrication de certaines préparations hospitalières

Il ne semble ni possible, ni même souhaitable, de passer d'un régime de déclaration à un régime d'autorisation : ni possible compte tenu de la charge de travail que cette tâche représenterait, ni souhaitable compte tenu de la nature même de nombreuses préparations hospitalières, à condition que l'élaboration d'un formulaire national rénové fournisse, de fait, l'autorisation désirée pour les formules les plus courantes.

En revanche, il faut envisager les rares cas où il paraîtrait souhaitable de limiter les possibilités de fabrication à des pharmacies hospitalières particulières, en particulier dans deux circonstances : difficultés techniques spécifiques de fabrication ; rapport bénéfice / risque critique imposant une surveillance particulière des patients traités.

Une disposition législative devrait, pour répondre à ces cas particuliers, donner à l'AFSSAPS le pouvoir de réserver la fabrication de certaines préparations hospitalières soit aux établissements pharmaceutiques des établissements de santé, soit à certaines pharmacies à usage intérieur. Un décret devrait préciser les critères d'application de cette disposition ; il pourrait être l'occasion de mieux préciser le rôle de l'AFSSAPS dans l'exploitation des préparations hospitalières que ne le fait l'arrêté du 29 décembre 2003.

3.2.5 Développer la qualité et l'exhaustivité des déclarations

Les premiers exercices de déclaration ont montré des incompréhensions de la part de pharmaciens hospitaliers vis à vis de cette nouvelle procédure. Il appartient à l'AFSSAPS d'en tirer les leçons pour améliorer la qualité et l'exhaustivité des déclarations.

Parmi les moyens possibles pour parvenir à cette fin, il faut en citer plus particulièrement trois :

- des retours d'information réguliers de l'AFSSAPS sur les résultats de l'exploitation des déclarations, montrant ainsi aux pharmaciens hospitaliers l'intérêt pour eux de participer à ce système de déclaration ;
- l'amélioration du formulaire de télédéclaration et de la Foire aux Questions (FAQ) figurant sur le site de l'agence, en cernant mieux les limites entre préparations magistrales et préparations hospitalières, source de confusion parfois involontaire ;
- la relance des ARH pour que toutes les autorisations implicites ou explicites accordées à des PUI soient transmises à l'AFSSAPS. Ainsi l'AFSSAPS pourrait croiser de manière efficace déclarations et autorisations, et faire procéder aux vérifications nécessaires.

3.2.6 Soumettre les préparations hospitalières de l'AGEPS et de l'UFCH à des contraintes particulières

L'élargissement de la production des préparations hospitalières aux établissements pharmaceutiques des établissements de santé, au détriment des exigences du décret du 26 mai 1997, ne correspondait pas à des considérations de santé publique, mais à des demandes de ces établissements d'échapper aux procédures d'AMM et d'ATU. Il faut maintenant gérer ce regrettable état de fait, car il est sans doute inopportun de revenir dessus.

La mission propose donc trois modifications de la situation actuelle :

- la première, et la plus importante, est de définir une stratégie nationale dans laquelle doit s'inscrire l'activité de ces opérateurs publics, qui sont indispensables. Les raisons et les modalités de cette stratégie sont développées dans le rapport déjà cité sur l'UFCH de Libourne. Les principales dispositions proposées sont les suivantes :
 - définition par les opérateurs publics, avec l'aide de leur conseil scientifique, des médicaments non disponibles jugés indispensables, et des développements à envisager (galénique, analytique, pharmacologique, toxicologique, clinique) ;
 - confrontation de ces programmes avec l'AFSSAPS, qui, en fonction notamment des éléments recueillis par la déclaration des préparations hospitalières, et auprès de ses experts, valide la définition des besoins non couverts et des études nécessaires pour l'obtention d'une ATU nominative ou de cohorte, et de l'AMM ;
 - information sur ce programme de la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins et de la direction générale de la santé ;
 - communication de ces besoins en médicaments à l'industrie pharmaceutique (mise en ligne sur le site de l'agence, courrier au syndicat des industries du médicament, réunion avec les laboratoires intéressés par exemple) afin de déterminer les produits pris en charge soit par l'industrie pharmaceutique seule, soit par les établissements pharmaceutiques d'établissements de santé seuls, soit en partenariat, dans le cadre d'une convention public-privé ;
 - obtention des autorisations (ATU, AMM) ;
 - limitation des fabrications de ces établissements aux petites séries non sous-traitables à l'industrie pharmaceutique à un coût acceptable (ce qui implique de supprimer « à titre exceptionnel » de l'article L 5126-2, 7° alinéa, du CSP) ;
 - approvisionnement régulier des établissements de santé.
- la seconde est de préciser explicitement que quelle que soit la nature juridique des médicaments fabriqués par ces établissements et la taille des lots, ce sont les Bonnes Pratiques de Fabrication Industrielle qui s'imposent (et non les futures bonnes pratiques de préparation en petites séries) : cette précision pourrait être apportée par une modification de l'article R 5124-68 du CSP ;
- la troisième est de leur imposer l'application des dispositions du CSP relatives à la pharmacovigilance, avec en particulier l'envoi des rapports périodiques prévus à l'article R 5121-173 du CSP pour leurs médicaments ; cette exigence pourrait être prévue au niveau réglementaire (modification des articles R 5121-154 et suivants du CSP). Une sensibilisation des centres régionaux de pharmacovigilance sur cette thématique serait à effectuer.

De manière plus générale, à l'instar de l'Allemagne et de la Suisse, devrait être étudiée la possibilité de soumettre à AMM toute préparation produite en quantité supérieure à une limite déterminée réglementairement.

3.3 Moderniser l'exercice officinal

L'exercice officinal, en ce qui concerne les préparations, pose de nombreux problèmes d'application des textes comme cela a été exposé dans la seconde partie de ce rapport. Si rien ne justifie, au plan de la santé publique, des normes différentes pour les pharmacies à usage intérieur et les pharmacies d'officine pour des activités de même nature, rien ne justifie non plus certaines différences existant actuellement dans les textes, qu'il est donc proposé de corriger. Ces propositions nécessitent, pour certaines d'entre elles (cf 3.3.1 et 3.3.4, éventuellement 3.3.2 et 3.3.3) des dispositions législatives.

3.3.1 Légaliser la sous-traitance

Comme il a déjà été noté (cf 1.1), la sous-traitance des préparations à l'officine, en particulier magistrale, n'est pas formellement autorisée, et tant les professionnels que l'administration, en particulier les services déconcentrés de l'Etat (inspections régionales de la pharmacie) souffrent de cette situation ambiguë. Or la sous-traitance s'est fortement développée durant les trente dernières années, et il existe même des associations regroupant les pharmaciens qui ont développé cette activité (la « Société des officinaux sous-traitants en préparation » , par exemple).

Il s'agit d'une évolution inéluctable, qui, depuis plus de cinquante ans, a vu la pharmacie d'officine évoluer de la fabrication des médicaments à leur dispensation. Le déclin de la préparation magistrale a, comme contrepartie, la perte de compétence et de savoir-faire d'une partie de la profession, qui ne souhaite pas investir en locaux, personnel, matériel, dans cette activité.

La mission estime qu'il est vain, comme certains pays visités veulent le faire (Belgique, Suisse), de s'arc-bouter sur l'exigence d'une fabrication de ces préparations, à l'intérêt d'ailleurs parfois incertain, dans toutes les pharmacies, et qu'il vaut mieux autoriser clairement la sous-traitance, dans des conditions définies, d'une pharmacie d'officine à une autre. Cette législation mettra le droit en accord avec le fait, et permettra, par des exigences appropriées, de mieux garantir la qualité, et peut être l'intérêt, des fabrications réalisées.

3.3.2 Introduire la notion d'activité optionnelle soumise à autorisation préalable

Le principe d'exigences identiques, à préparations identiques ou analogues, pour les pharmacies à usage intérieur et les pharmacies d'officine, a pour corollaire inéluctable la spécialisation, sur la base du volontariat, des pharmacies d'officine. Comme pour les pharmacies à usage intérieur, il convient de prévoir, pour les pharmacies d'officine, que certaines activités soient soumises à autorisation préalable, dans ce cas par le préfet, au vu de la vérification, par les inspections régionales de la pharmacie sur mandat de l'AFSSAPS, que les moyens en locaux, personnel compétent, équipements et systèmes d'information nécessaires à ces activités sont disponibles.

Dans le domaine des fabrications, les activités suivantes devraient en particulier être soumises à une autorisation spécifique :

- fabrication à façon des préparations magistrales et officinales ;
- fabrication des préparations stériles ;
- fabrication de préparations à risque, en particulier les reconstitutions de cytotoxiques.

3.3.3 Autoriser le déconditionnement des spécialités pharmaceutiques

Alors que les pharmaciens hospitaliers peuvent réaliser des préparations magistrales en utilisant comme matières premières des spécialités déconditionnées, cette possibilité n'est pas autorisée pour les pharmaciens d'officine, à l'exception des préparations dermatologiques. Or ces professionnels sont confrontés aux mêmes problèmes que leurs confrères hospitaliers, en particulier dans le domaine pédiatrique.

Cette discrimination paraît injustifiée à la mission, qui propose d'autoriser le déconditionnement soit de manière générale, soit pour les préparations prescrites aux enfants de moins de 12 ans, quand il n'existe pas sur le marché de spécialité pharmaceutique adaptées à la pédiatrie (cf arrêté du 12 décembre 1989 déjà cité sur le remboursement des préparations magistrales, qui comportait cette dernière option).

3.3.4 Soumettre à déclaration auprès de l'AFSSAPS certaines préparations fabriquées en lot à l'officine

L'harmonisation des exigences techniques entre pharmacie d'officine et pharmacie à usage intérieur, ainsi que la protection de la santé publique, amènent à proposer de soumettre à déclaration à l'AFSSAPS des préparations réalisées par lot à l'officine, dont les formules ne seraient pas inscrites au formulaire national.

Cette mesure semble de nature à limiter les excès, craints par certains interlocuteurs de la mission, qui pourraient résulter de l'officialisation de la sous-traitance et du déconditionnement des spécialités pharmaceutiques.

3.3.5 Limiter l'admission au remboursement

L'admission sans limite au remboursement par la sécurité sociale, de surcroît à un taux de 65 %, des préparations magistrales et officinales, n'est pas en cohérence avec l'ensemble de la politique de prise en charge des médicaments, et a amené une augmentation importante des dépenses remboursables à ce titre (cf 2.1.1).

Il convient donc de prendre les textes d'application de l'article L 162-17 du CSS (décret et arrêté). Puisque l'approche retenue en 1989 par listes positives n'est plus acceptée par le Conseil d'Etat, car jugée incompatible avec la directive du 21 décembre 1988, il est donc nécessaire de préciser des critères d'exclusion.

Deux critères semblent s'imposer : l'existence d'une spécialité disponible et adaptée, et des dépenses injustifiées pour l'assurance maladie.

De plus, une refonte du TPN est le complément naturel de la mise en place de ces textes d'application.

3.4 Réexaminer les définitions

La mission s'est interrogée sur la multiplicité des définitions de préparations pharmaceutiques figurant dans le code de la santé publique et sur l'intérêt de les conserver. En effet, dans une démarche pragmatique, il serait possible de distinguer

- les médicaments destinés à un malade déterminé, préparés extemporanément ou à l'avance, inscrits ou non à une pharmacopée ou à un formulaire reconnu ;
- les médicaments destinés à plusieurs malades, préparés à l'avance, inscrits ou non à une pharmacopée ou à un formulaire reconnu, et en petites séries (avec une limite maximale explicite de la petite série) ;
- les médicaments fabriqués à l'avance et en quantités supérieures à la limite précédente, soumis à AMM et aux bonnes pratiques de fabrication industrielles ;

les médicaments des deux premières catégories pouvant être limités à l'inexistence ou à l'indisponibilité d'un médicament de la troisième catégorie.

Cette approche n'étant retenue dans aucun pays et présentant notamment l'inconvénient d'une rupture complète avec le système existant, la mission a donc examiné les éventuels aménagements à apporter aux définitions existantes pour assurer une meilleure cohérence et lisibilité du dispositif, le cas des préparations hospitalières étant déjà traité en 3.2.1.

3.4.1 Conserver la définition actuelle de la préparation magistrale

Il est proposé de conserver la définition actuelle de la préparation magistrale. En effet, la mission a pu constater que la très grande majorité de ses interlocuteurs, tant en France qu'à l'étranger, considéraient comme consubstantielles les notions de préparation magistrale et d'extemporané (même si cette dernière notion n'apparaît pas explicitement dans la définition officielle des pays étudiés, alignée sur celle du code communautaire).

3.4.2 Délimiter le champ de la préparation officinale

Pour la préparation officinale, il est proposé de remplacer l'expression « selon les indications de la pharmacopée », reprise du code communautaire mais totalement inopérante, par « inscrite à la pharmacopée ou au formulaire national », ce qui redonne à la préparation officinale une définition claire et opérationnelle, et de plus conforme à sa signification historique.

3.4.3 Restreindre le champ du produit officinal divisé

Pour le produit officinal divisé, il est proposé au minimum trois modifications :

- supprimer de la définition législative les préparations stables divisées par le fabricant, qui, de toute évidence, relèvent de l'AMM ;

- réintroduire au niveau législatif la notion de limitation des POD, soit par référence à une liste établie par arrêté soit par la notion d'inscription à la pharmacopée ou au formulaire national soit par addition de ces deux conditions (ce qui est le cas actuellement, mais seulement au niveau réglementaire et sans base législative, ce qui explique peut-être l'irrespect de cette disposition) ;
- prévoir pour l'étiquetage de ces produits la mention du nom et de l'adresse du fabricant, les dispositions actuelles nuisant à la traçabilité du produit et étant, de ce fait, très inégalement respectées.

De manière plus générale, le statut des POD mérite une analyse juridique détaillée, qui est hors du champ et de la compétence de la mission.

Il peut paraître inconséquent de s'affranchir des définitions du code communautaire pour les préparations magistrale et officinale, et au contraire de préconiser le strict respect du même code pour les POD. Mais ces cas sont nettement différents : les POD, fabriqués industriellement, entrent dans le champ de l'harmonisation communautaire qui s'impose aux états membres, alors que les préparations magistrale et officinale relèvent du principe de subsidiarité, n'étant citées dans le code communautaire que pour être explicitement exclues de ses dispositions.

3.5 Ne pas exclure a priori la sous-traitance de certaines préparations magistrales à l'industrie pharmaceutique

Les autorités sanitaires françaises ont souvent une attitude réservée sur la sous-traitance, ce dont témoignent de nombreux textes. Cette réserve s'explique par les risques particuliers liés à la sous-traitance qui implique l'intervention d'au moins deux opérateurs, source éventuelle d'erreurs de transmission, de contrôle, de traçabilité plus complexe et de déresponsabilisation. Cette réserve s'explique également par les intérêts parfois antagonistes des pharmaciens d'officine, des pharmaciens hospitaliers et de l'industrie du médicament.

Pour toutes ces raisons, il n'est pas souhaitable de revenir entièrement sur cette approche, et l'exemple des Etats-Unis montre bien le risque de fabrications hors AMM que la sous-traitance généralisée peut entraîner ; il n'est pas évident que ce risque soit totalement exclu, au Royaume-Uni, dans le cas des « specials ».

Mais, pour des préparations demandant des méthodes de fabrication exigeantes en locaux et en matériel, par exemples préparations pour nutrition parentérale pédiatrique, reconstitution et préparation de cytotoxiques, il peut se produire un déséquilibre entre l'offre et la demande. Dans ces cas particuliers, il ne faut pas exclure la sous-traitance à l'industrie pharmaceutique, à condition qu'elle n'entraîne pas un surcoût pour la sécurité sociale, ce qui permettrait également d'enfin régler le problème posé par les autorisations données à FASONUT et MARETTE, au statut pour le moins contestable.

Pierre DELOMENIE

Maryse FOURCADE

ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1 :** Lettre de mission
- Annexe 2 :** Liste des personnes entendues
- Annexe 3 :** Préparation magistrale remboursable (document CNAMTS)
- Annexe 4 :** Les 10 préparations hospitalières préparées par le plus de pharmacies à usage intérieur (document AFSSAPS)
- Annexe 5 :** Les 20 préparations hospitalières préparées par le plus de pharmacies à usage intérieur (document AFSSAPS)
- Annexe 6 :** Belgique
- Annexe 7 :** Suisse
- Annexe 8 :** Royaume-Uni (réglementation des « Specials »)
- Annexe 9 :** Etats-Unis (document du professeur Jacques DRUCKER)
- Annexe 10 :** Allemagne

ANNEXE N° 1 :
Lettre de mission.

Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille

Le Directeur du cabinet

CAB-FB-CW-ME-D-05-4801

Paris, le 15 AVR. 2005

**Note pour
Madame Marie-Caroline BONNET-GALZY
Chef de l'inspection générale des affaires sociales**

OBJET : L'unité de fabrication et de contrôle hospitalier (UFCH) du centre hospitalier de Libourne.

Le centre hospitalier de Libourne a été autorisé à gérer un établissement pharmaceutique. L'unité de fabrication et de contrôle hospitalier (UFCH) de ce centre hospitalier exerce une activité pour le compte d'environ un millier d'établissements de santé publics et privés, dont notamment l'Assistance publique - hôpitaux de Paris et les Hospices Civils de Lyon.

Cette activité présente un déséquilibre financier structurel qui s'est nettement dégradé durant ces dernières années au point d'atteindre 37% du chiffre d'affaires réalisé (2001). Le centre hospitalier qui l'héberge ne souhaite plus en compenser les charges.

Je souhaite que vous diligentiez une mission, afin de proposer les mesures permettant tout à la fois de ne plus faire peser ces charges sur le centre hospitalier et d'assurer le service rendu aux autres établissements hospitaliers, dont le maintien vous paraîtrait nécessaire.

Vous attacherez notamment à :

- préciser les causes du déséquilibre financier.
- évaluer l'utilité du service rendu par l'UFCH aux établissements hospitaliers qui y recourent ;
- identifier les alternatives susceptibles d'offrir un service de même nature en matière de santé publique (notamment à l'AP-HP);

- évaluer l'argumentation avancée par certains établissements de santé des coûts du choix de ces produits, plutôt que de médicaments revêtant une proximité d'utilisation et disposant d'une AMM.

Je souhaiterais que la mission élargisse son analyse en ce qui concerne la pertinence et le périmètre de la préparation hospitalière, notamment par :

- une analyse comparative des pratiques en vigueur dans les pays développés ;
- une estimation des garanties à apporter, au titre de la sécurité sanitaire, aux patients consommateurs de ces produits de santé. Dans ce cadre, je souhaiterais que la mission puisse évaluer l'intérêt éventuel de mener certaines préparations jusqu'au stade de l'AMM, au besoin dans un cadre juridique adapté à ces produits.

Je souhaite que la mission puisse faire l'objet d'une note d'étape vers le 15 septembre et d'un rapport final avant le 30 novembre 2005.



Jean Louis BUHL

ANNEXE N° 2 :
Liste des personnes entendues.

LISTE DES PERSONNES ENTENDUES

Cabinet du Ministre de la Santé et des Solidarité

Mme Fabienne BARTOLI Conseiller technique
Mme Françoise WEBER Conseiller technique

Directions d'administration centrale du ministère de la Santé et des Solidarités

- Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins

M. Luc ALLAIRE	Chef de service	
Mme Dominique LAGARDE	Chargée de mission sur la pharmacie et le médicament	
Mme Eliane APERT	Sous-directeur	Sous-direction Qualité et fonctionnement des établissements de santé
M. Patrick OLIVIER	Sous-directeur	Sous-direction des affaires financières
Mme Martine AOUSTIN		Mission Tarification à l'activité
M. Jean-François CABON	Adjoint au chef de bureau	Bureau droit des usagers et fonctionnement général des établissements de santé
Mme Sylvie BURNEL		Bureau qualité et sécurité des soins en établissements de santé
M. Louis-René AUBENAS	Chef de bureau	Bureau politique des ressources humaines et de la réglementation générale des personnels hospitaliers
Mme Anne-Claire. BONNICHON-PY		Bureau politique des ressources humaines et de la réglementation générale des personnels hospitaliers
M. Claude-David VENTURA		Bureau politique des ressources humaines et de la réglementation générale des personnels hospitaliers

- Direction générale de la santé

M. Didier HOUSSIN	Directeur général	
Mme Hélène SAINTE-MARIE	Sous-directeur	Sous-direction Politique des produits de santé
Mme Marie-Laure GUILLO		Bureau Médicament
M. Jacques CERDA		Bureau Ethique et droit

- Direction de la sécurité sociale

M. Franck LE MORVAN	Sous-directeur	Sous-direction des retraites
Mme Pascaline BOUCHIAIRE		Bureau des mutuelles
M. Philippe SAUVAGE	Chef de bureau	Bureau Produits de santé
Mme Aude SIMONI-THOMAS		Bureau Produits de santé
M. Philippe STOECKLIN		Bureau Produits de santé

Assistance publique – Hôpitaux de Paris

Mme Rose-Marie VAN LERBERGHE	Directrice générale	
M. Jean-Marc BOULANGER	Secrétaire général	
M. Bruno GARNIER	Directeur	Direction économique et financière
Mme Marie-Paule MORIN	Chargée de mission	

AFSSAPS

M. Jean MARIMBERT	Directeur général	
Mme Emmanuelle WARGON	Adjointe au directeur général	
Mme Elisabeth HERAIL	Chef du service des affaires juridiques et européennes	
M. Laurent MOCHE	Directeur	Direction de l'Inspection et des établissements
M. Xavier CORNIL	Adjoint au directeur	Direction de l'inspection et des établissements
M. Jean LORENZI	Chef du département des établissements	Direction de l'Inspection et des établissements
M. Jean-Denis MALLET	Chef du département inspection produits pharmaceutiques	Direction de l'Inspection et des établissements
M. Abdellahi SAKHA	Inspecteur	Direction de l'Inspection et des établissements
M. Jean CHICORP	Chargé de mission	Direction de l'inspection et des établissements
M. Jean-Hugues TROUVIN	Directeur	Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques
Mme Chantal BELORGEY-BISMUT	Chef du département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques	Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques
M. Philippe LEFEVRE	Adjoint au chef de département de l'évaluation de la qualité pharmaceutique	Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques
Mme Sophia DICHOU	Cellule préparations hospitalières	Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques

Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

Mme Claire MARTRAY	Responsable Mission Expertise juridique	Département des produits de santé
Mme Monique WEBER	Pharmacien conseil	Responsable du département des produits de santé
Mme Laurence ROBBA	Pharmacien conseil	

Institut national du cancer (INCA)

Mme Christine WELTY	Directrice générale	
---------------------	---------------------	--

Service de santé des armées

M. Philippe LOUDES	Médecin général inspecteur	Directeur adjoint du service de santé des armées
M. Christian LE CARPENTIER	Pharmacien général inspecteur	Inspecteur technique des services pharmaceutiques et chimiques des armées
M. Philippe LAVAUD	Pharmacien général inspecteur	Directeur des approvisionnements et des établissements centraux du service de santé des armées (DAECSSA)
M. Pascal CLAIR	Pharmacien en chef	Commandant la pharmacie centrale des armées
M. Claude AVARO	Pharmacien général	Directeur adjoint de la DAECSSA
M. Richard SLAVOV	Pharmacien en chef	Responsable cellule études générales de la DAECSSA

Services déconcentrés du ministère de la Santé et des Solidarités

M. Jacques METAIS	Président de la conférence des DARH	ARH de Rhône-Alpes
M Alain GARCIA	Directeur	ARH Aquitaine
Mme Sabine LAFLAQUIERE	Chargée de mission	ARH Aquitaine
M. Jacques BECOT	Directeur	DRASS Aquitaine
M. Hugues de CHALUP	Directeur	DDASS Gironde
Mme Michèle COIFFE	Directeur adjoint par intérim	DRASS Aquitaine
M. Richard LAMOUREUX	Directeur adjoint	DRASS Aquitaine
M. Michel PORTENART	Pharmacien inspecteur régional	DRASS Aquitaine
Mme Bertrice LOULIERE	Pharmacien inspecteur en chef	DRASS Aquitaine
M. Alexandre COLS	Pharmacien Inspecteur	DRASS Aquitaine
Mme Valérie LAVIGNASSE	Service PSM	DDASS Gironde
Mme Hélène DUPONT	Présidente de la Conférence des pharmaciens inspecteurs régionaux	DRASS Champagne-Ardenne

Conférence des pharmaciens inspecteurs régionaux

Ordre des pharmaciens

M. Jean PARROT	Président du conseil national
Mme Isabelle ADENOT	Présidente du conseil central de la section A
Mme Florence GUILLIER-PETIT	Directeur des affaires professionnelles
Mme Josette NIDRECOURT	Chargée de mission

Syndicats et organisations professionnels

- ***SNPGH***

Mme Christine BARLA	Présidente
---------------------	------------

- ***SNPHPU***

M. Gilles AULAGNER	Président
M Philippe ARNAUD	Président
Mme Pascale DUGAST	

- **SYNPREPH**

M. Patrick RAMBOURG Vice-président

- **FSPF**

M. Pierre LEPORTIER Président
Mme Danièle PAOLI Présidente de la Commission Exercice professionnel

- **UNPF**

M. Claude JAPHET Président
M. Christophe BRIDOUX

- **USPO**

M. Patrice DEVILLERS Président
M. Gilles BONNEFOND Secrétaire général
Mme Dominique MARTIN-PRIVAT Présidente de la SOTP

- **APR**

M. Pierre TROUILLET Président
M. Albin DUMAS Administrateur

- **LEEM (Les entreprises du médicament)**

M. Claude BOUGE	Directeur général adjoint
Mme Valérie BECQUART	Directrice des affaires économiques
Mme Anne CARPENTIER	Direction des affaires scientifiques, pharmaceutiques et médicales
M. Jean-Noël CAU	Commission hôpitaux, laboratoires Roche
Mme Catherine LASALLE	Directrice des affaires scientifiques, pharmaceutiques et médicales
M. Noël LE RAT	Pharmacien responsable, laboratoires COOPER
M. Marc VERLINDEN	Directeur général, laboratoires GIFRER BARBEZAT
M. Jean-Jacques DRONNE	Pharmacien responsable, laboratoires GILBERT

Commission européenne

Mme Irène SACRISTAN SANCHEZ	juriste	DG Industrie – Unité « produits pharmaceutiques »
Mme Claire CHAR	juriste	DG Industrie – Unité « produits pharmaceutiques »
M. Nicolas ROSSIGNOL	expert	DG Industrie – Unité « produits pharmaceutiques »

Centre hospitalier de Libourne

M. Jean-Paul LOTTERIE	Directeur du centre hospitalier
Mme Véronique MOUSILLAT	Directrice des affaires financières
Mme Gisèle NAULET	Direction des affaires financières

Autres établissements hospitaliers

M. Eric SINGLAS	Pharmacien chef	Hôpital Necker (AP-HP)
Mme Françoise BRION	Pharmacien chef	Hôpital Robert Debré (AP-HP)
M. André RIEUTORD	Pharmacien	Hôpital Robert Debré (AP-HP)
M. Bernard DIEU	Pharmacien chef	CHU Rouen
Mme Aude COCQUARD	Pharmacien	CHU Rouen
Mme Christiane COUDRYER	Directrice générale	CHU Reims
M. Bertrand GOURDIER	Pharmacien chef	CHU Reims
M. Jean-Baptiste REY	Pharmacien	CHU Reims
M. Frédéric BURDE	Pharmacien	CHU Reims
M. Pierre BOU	Pharmacien chef	CHU Amiens
M. Jean DUBAELE	Pharmacien	CHU Amiens
Mme Madeleine JAVERLIAT	Pharmacien chef	CHU Limoges
Mme Aline LAGARDE	Pharmacien	CHU Limoges
Mme Voatirana RATSIMBAZAFY	Pharmacien	CHU Limoges
M. Lionnel DESMOTS	Directeur	CHG Châteauroux
Mlle Perrine DURANTHON	Pharmacien chef	CHG Châteauroux
Mme Keltoum BENMANSOUR	Pharmacien	CHG Châteauroux
M. Denis BROSSARD	Pharmacien chef	CHG Saint Germain en Laye/Poissy
Mme Sylvie CRAUSTE-MANCIET	Pharmacien	CHG Saint Germain en Laye/Poissy
Mme Isabelle DOLIZY	Pharmacien chef	CHG Fontainebleau

Etablissements pharmaceutiques d'établissements de santé

- *UFCH de Libourne*

Mme Cécile HAZANE	Pharmacien responsable
M. Jean-Louis SAUBION	Directeur de la production
Mme Michèle JALABERT	Directeur de la qualité
Mme Françoise BARRAUD	Responsable clientèle et vente

- *AGEPS*

M. Vincent-Nicolas DELPECH	Directeur par intérim
M. Dominique PRADEAU	Pharmacien responsable

Autorités de contrôle étrangères

Suisse

M. Christian ROBERT	Pharmacien cantonal du canton de Genève
---------------------	---

- ***Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic)***

M. Urs KOPP	Chef des services d'inspection
M. Paul DIETSCHY	Chef du secteur médicaments non soumis à ordonnance, dispositifs médicaux et essais cliniques
M. Stefan MUHLEBACH	Chef de la division Pharmacopée
M. Tobias GOSDSCHAN	Pharmacien Inspecteur

- ***Hôpitaux universitaires de Genève***

M. Pascal BONNABRY	Pharmacien chef
M. Farshid SADEGHIPOUR	Responsable production
Mme Laurence CINGRIA	Responsable assurance-qualité

Belgique

Mme Paule JACQMAIN	Service public fédéral « santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement », direction générale médicaments, responsable du département Production et distribution
--------------------	--

Royaume-Uni

M. Gerald Heddell	Director, Inspection and Standards Division	Medecines and Healthcare products Regulatory agency (MHRA)
M. Paul HARGREAVES	Technical Manager	MHRA
M. Nigel GOULDING	Senior Policy Adviser	MHRA
Mme Bernadette SINCLAIR-JENKINS	Manager, Policy and Borderline unit	MHRA
M. Adam BLUM	Chief Executive Officer	Intra-Tech
M. Philippe LARROUTUROU	Pharmacien responsable	Laboratoires Faulding

Autres organismes

- ***Laboratoires BAXTER***

M. Christian RENAUD	Pharmacien responsable
M. Patrick SAINT MARTIN	Directeur de la division oncologie-anesthésie
M. Godefroy SCALCHE	Responsable des relations hospitalières

- ***Pavillon de la Mutualité***

M. René MARTIN	Président
M. Jean-Marie CLEMENT	Directeur Général
M. Joël BLANC	Directeur adjoint chargé des relations humaines
M. Yann PILATRE	Directeur adjoint chargé des affaires financières
M. Pascal LE PERS	Directeur technique

- *Personnalités diverses*

Pr REYNIER	pharmacien-chef, Assistance publique de Marseille
M. Patrick WIERRE	pharmacien
M. Jean-Pierre LOUSSON	président de l'Académie nationale de pharmacie
M. Pierre FAURE	pharmacien-chef de l'hôpital Saint-Louis (AP-HP)

ANNEXE N° 3 :
Préparation magistrale remboursable (document CNAMTS).

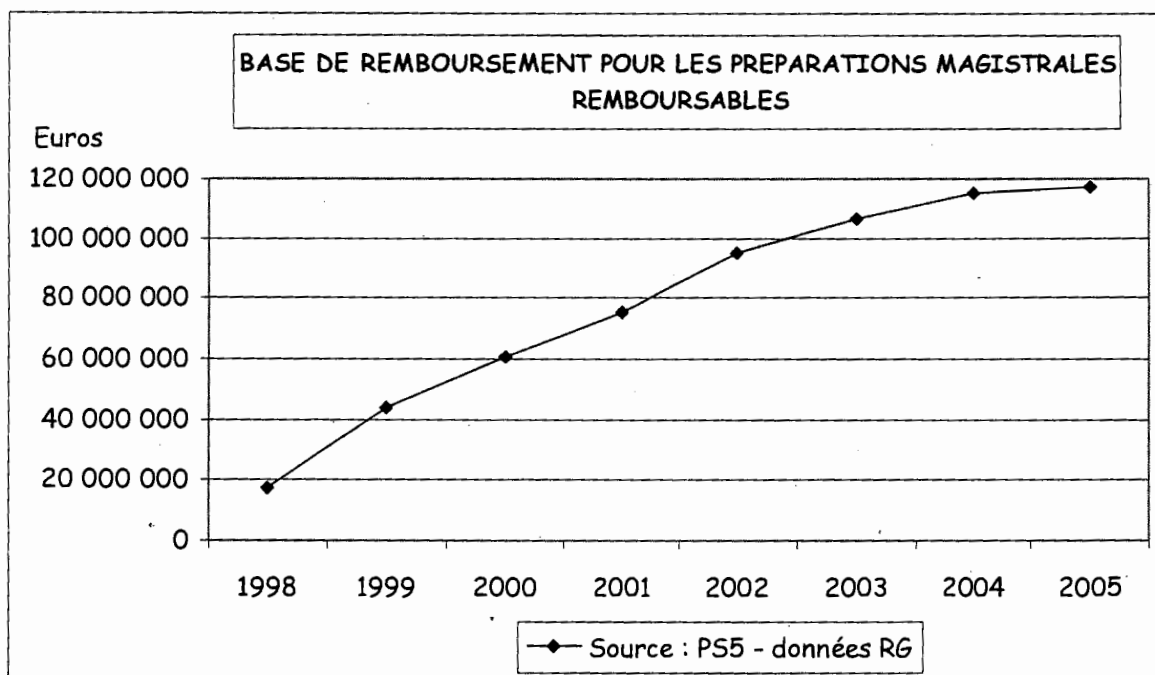
PREPARATION MAGISTRALE REMBOURSABLE

L'objectif de cette étude est d'analyser les dépenses du régime général concernant la prise en charge des préparations magistrales remboursables.

Le remboursement des préparations magistrales n'est plus subordonné à leur mention sur une liste restrictive depuis l'arrêté du Conseil d'Etat du 15 avril 1996.

Tous les résultats présentés concernent les montants remboursables des dépenses prises en charge par le régime général (sections locales mutualistes incluses) pour la France entière (DOM inclus). La base de données utilisée est le PS5.

Le premier graphique donne les bases de remboursement afférentes à cette prestation par année depuis 1998. Pour l'année 2005, seuls les résultats des dix premiers mois sont connus. La base de remboursement de janvier à octobre 2005 pour le régime général s'élève à 117,6 millions d'euros. Les remboursements atteignent, pour la même période, 83,2 millions d'euros.



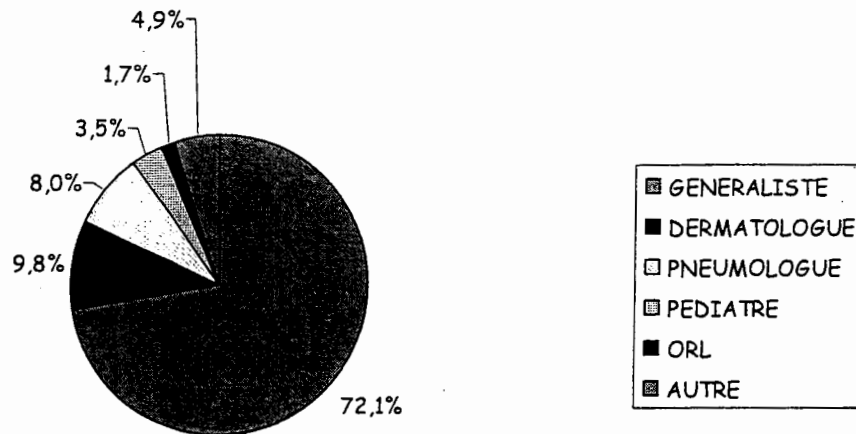
Le tableau suivant donne la structure régionale des bases de remboursement concernant les préparations magistrales remboursables pour les dix premiers mois de l'année 2005. La région est obtenue à partir de la caisse d'assurance maladie d'affiliation du bénéficiaire de la prestation.

Les trois régions, ayant le plus de dépenses, sont l'Ile de France, le Nord -Pas de Calais et la Provence -Alpes - Côte d'Azur.

REGION	REPARTITION DES BASES DE REMBOURSEMENT
ALSACE	4,7%
AQUITAINE	4,6%
AUVERGNE	1,8%
BASSE-NORMANDIE	1,6%
BOURGOGNE	2,4%
BRETAGNE	3,5%
CENTRE	2,8%
CHAMPAGNE-ARDENNE	2,2%
CORSE	0,3%
FRANCHE-COMTE	1,7%
HAUTE-NORMANDIE	1,8%
ILE DE FRANCE	15,4%
LANGUEDOC-ROUSSILLON	2,6%
LIMOUSIN	1,3%
LORRAINE	4,1%
MIDI-PYRENEES	3,5%
NORD-PAS-DE-CALAIS	11,4%
PAYS-DE-LA-LOIRE	4,0%
PICARDIE	4,0%
POITOU-CHARENTE	2,6%
PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR	10,7%
RHONE-ALPES	7,8%
FRANCE METROPOLITAINE	94,8%
GUADELOUPE	0,3%
GUYANE	0,0%
MARTINIQUE	0,6%
REUNION	4,3%
DOM	5,2%
FRANCE ENTIERE	100,0%

Les bases de remboursements observés pour les dix premiers mois de l'année 2005 peuvent également être ventilés en fonction de la spécialité du prescripteur de la préparation magistrale.

VENTILATION DES MONTANTS REMBOURSABLES PAR
SPECIALITE DU PRESCRIPTEUR



Source : PS5 données RG

La grande majorité des prescriptions de préparation magistrale émane de l'activité des médecins généralistes (72,1%). Les dermatologues et les pneumologues sont à l'origine, respectivement de 9,8% et de 8,0%, des montants remboursables de cette prestation.

Ne pas utiliser chez les enfants âgés de moins de 5 ans sans l'avis du médecin, ni chez les grands brûlés (plus de 20% de la surface corporelle).

Clioquinol (12, 16, 17)

Hypersensibilité au clioquinol ou aux autres dérivés halogénés de l'hydroxyquinoléine ; possibilité d'allergie croisée.
Usage déconseillé en pédiatrie.

EFFETS INDESIRABLES (12, 16, 17)

Une hypersensibilité locale ou générale peut se produire. Chez les brûlés ou en cas d'application sur de grandes surfaces de peau lésée, la résorption peut être importante et provoquer des effets systémiques tels qu'insuffisance rénale, acidose métabolique ou dysfonctionnement thyroïdien.

Le clioquinol peut provoquer une sensibilisation cutanée.

En raison de l'effet occlusif plus ou moins fort des excipients utilisés dans les préparations du FTM 1^{re} Edition, il est possible que l'on obtienne un accroissement du PBI (Protein Bound Iodine = taux sanguin d'iode lié aux protéines).

De la sorte, l'utilisation d'iode ou des dérivés iodés en usage topique peut perturber les tests de la fonction thyroïdienne.

On évitera par conséquent l'application sur les surfaces cutanées érodées et étendues et un traitement prolongé au-delà d'une semaine.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT (16, 17)

L'iode ne sera pas utilisé en raison du risque de résorption cutanée et **le clioquinol** est déconseillé en raison de l'absence de renseignement.

COMMENTAIRES (17)

La povidone iodée est instable en milieu alcalin.

L'iode et le clioquinol colorent le linge et la literie en brun.

Les taches d'iode peuvent être enlevées au moyen d'une solution à 10% de thiosulfate de sodium et d'un rinçage à l'eau.

LE PERMANGANATE DE POTASSIUM

PROPRIETES (12, 17)

La solution de **permanganate de potassium** à 0,025% est utilisée en usage externe pour son activité astringente, antiseptique et déodorante.

INDICATIONS (17)

En raison de ses propriétés astringentes et désinfectantes (dus à l'action oxydante du permanganate), la solution à 0,025% est employée pour nettoyer les ulcérations et les abcès. Elle est aussi utilisée en pansements humides ou en bains pour traiter les dermatoses aiguës (principalement en cas d'infection secondaire) ou les mycoses.

Elle peut aussi être employée en bains de bouche.

COMMENTAIRES (17)

Les solutions trop concentrées peuvent causer des brûlures sérieuses, des ulcérations et des lésions hémorragiques des muqueuses. Même les solutions diluées peuvent provoquer de l'irritation des tissus lors d'utilisations trop fréquentes.

Le permanganate colore la peau, les textiles, etc... en brun-violet intense. Cette coloration peut être éliminée au moyen d'une solution d'acide ascorbique ou d'ascorbate sodique à 10%, qui réduit les ions permanganate en ions manganoux incolores pouvant être éliminés par lavage.

Les propriétés antibactériennes prouvées in vitro sont faibles in vivo, parce que les matières organiques des tissus inactivent rapidement le permanganate de potassium par réduction.

L'usage de la solution en bains de bouche laisse dans la bouche un goût sucré.

L'ingestion accidentelle provoque des nausées, des vomissements, de la dépression cardio-vasculaire et des dommages hépatiques et rénaux; la mort peut survenir jusqu'à un mois après l'em-poisonnement.

CLIOQUINOL
(PÂTE LIPOPHILE A 3%)

INDICATIONS

Traitement des formes superficielles des infections bactériennes et des mycoses cutanées.

COMPOSITION

<i>Rp</i>	<i>Clioquinol</i>	<i>1,80 g</i>
	<i>Pâte lipophile*</i>	<i>58,2 g</i>

* du présent formulaire, page 37.

MODE OPERATOIRE

Tarez un mortier et un pilon.

Pesez séparément les différents constituants.

Dans ce mortier, triturez soigneusement 1,80 g de clioquinol avec environ 5 g de pâte lipophile.

Ajoutez progressivement le reste de pâte lipophile en mélangeant après chaque addition.

Complétez à 60 g si nécessaire en tenant compte de la tare et homogénéisez.

Passez la pâte deux fois à la lamineuse à pommade et homogénéisez à nouveau.

Conditionnez **50 g** de la préparation dans un tube en aluminium.

N.B. : La quantité de pâte à préparer a été majorée de 20% pour compenser les pertes dues au passage à la lamineuse à pommade.

CONSERVATION

A une température comprise entre 15 °C et 25 °C.

DUREE DE CONSERVATION

2 mois.

COMMENTAIRES

En raison du risque d'accroissement du PBI (voir fiche I-A-1-b-1, page 82), on évitera l'application sur des surfaces cutanées étendues et érodées et un traitement prolongé au-delà d'une semaine.

POSOLOGIE USUELLE ET RECOMMANDATION

Deux ou trois applications par jour en couche mince sur toute la surface des lésions à traiter.

Nettoyez bien la zone à soigner au savon et à l'eau et séchez avant d'appliquer la pâte.

FICHE "MODELE" DES PESEES

CLIOQUINOL (PATE LIPOPHILE A 3%)

	<i>Qté</i> <i>60 g</i>	<i>Autre</i> <i>qté. x g</i>	<i>N° du</i> <i>registre</i>	<i>Pesées</i>
<i>Tare du mortier et du pilon(A)</i>				
<i>Clioquinol</i>	<i>1,80 g</i>			
<i>Pâte lipophile</i>	<i>58,2 g</i>			
<i>Poids total</i>	<i>A + 60 g</i>	<i>A + x g</i>		

<i>Date de préparation</i>	<i>Date de péremption</i>	<i>Signature(s)</i>

Remarques personnelles :

ANNEXE N° 4 :
**Les 10 préparations hospitalières préparées par le plus de pharmacies
à usage intérieur (document AFSSAPS).**

Document 1 : Les 10 PH préparées par le plus de PUI

(Données extraites de l'application télédéclaration des PH le 15 mars 2005)

- Carmin : 54 PUI
- Dexaméthasone : 41 PUI
- Bicarbonate de sodium : 34 PUI
- Nitrate d'argent : 29 PUI et 1 EP/ES
- Fluoresceine (aqueuse ou alcoolique) : 27 PUI et 1 EP/ES
- Captopril : 26 PUI
- Spironolactone : 21 PUI et 1EP/ES
- Vaseline salicylée : 22 PUI
- 3,4 diaminopyridine : 18 PUI et 1 EP/ES (cf Document 3)
- Hydrocortisone : 12 PUI

ANNEXE N° 5 :
**Les 20 préparations hospitalières préparées par le plus de pharmacies
à usage intérieur (document AFSSAPS).**

Les 20 PH préparées par le plus de PUI

(Données extraites de l'application télédéclaration des PH le 28 septembre 2005)

- Gélule de Carmin : 54 PUI
- Gélule de Bicarbonate de sodium : 46 PUI et 2 EP/ES
- Solution d'Acide acétique : 46 PUI et 1 EP/ES
- Soluté de Lugol : 46 PUI
- Gélule de Dexaméthasone : 40 PUI et 1EP/ES
- Solution de Nitrate d'argent : 32 PUI et 1 EP/ES
- Gélule de Captopril : 27 PUI
- Solution de Fluoresceine (aqueuse ou alcoolique) : 25 PUI + 1 EP/ES
- Eau boriquée : 25 PUI et 1 EP/ES
- Vaseline salicylée: 25 PUI
- Gélule de Spironolactone : 23 PUI et 1EP/ES
- Gélule et comprimé de 3,4 diaminopyridine : 18 PUI et 1 EP/ES
- Sirop d'Ipecacuanha : 15 PUI et 1 EP/ES
- Sirop et solution rectale d'Hydrate de chloral : 13 PUI et 1 EP/ES
- Gélule d'Amiodarone : 14 PUI
- Solution d'Acide trichloroacétique : 14 PUI
- Gélule d'Hydrocortisone : 13 PUI
- Gélule d'Acide ursodésoxycholique : 12 PUI
- Gélules décontaminantes : 10 PUI et 1 EP/ES

ANNEXE N° 6 :
Belgique.

LES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES EN BELGIQUE

1. Introduction

Le dispositif juridique en matière de médicaments repose principalement sur les textes suivants :

- Loi sur les médicaments du 25 mars 1964 ;
- Arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments ;
- Arrêté royal du 19 octobre 1978 réglementant les officines et les dépôts de médicaments dans les établissements de soins ;
- Arrêté royal du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée ;
- Arrêté royal du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à l'analyse des matières premières utilisées par les pharmaciens d'officine ;
- Lettre circulaire n° 430 relative au Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM).

2. Définitions

La loi sur les médicaments du 25 mars 1964 (art7.bis.1) et l'arrêté royal du 3 juillet 1969 (art 1.2.2.1) définissent les formules magistrales comme « tout médicament à usage humain préparé en pharmacie selon une prescription destinée à un patient déterminé. »

Les formules officinales sont quant à elles définies par l'arrêté royal du 3 juillet 1969 (art 1.2.2.2) comme « tout médicament à usage humain préparé en pharmacie selon les indications d'une pharmacopée et destiné à être délivré directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie. »

Ces deux définitions sont identiques à celles de la directive européenne 2001/83/EC (article 3 al 1 et 2). Toutefois, les autorités belges interprètent la législation européenne dans un sens restrictif : pour elles, la définition européenne de la préparation magistrale ne permet pas la fabrication par lot, à l'avance. La préparation magistrale ne peut être qu'extemporanée.

La réglementation belge n'intègre pas de catégorie correspondant aux préparations hospitalières telles que définies en France.

3. La réglementation sur les préparations magistrales

Les autorités belges ont fait le choix de maintenir les préparations magistrales, tant pour les officines de ville que pour les pharmacies hospitalières, tout en encadrant fortement cette pratique. Cette orientation s'accompagne donc de la mise en place d'un certain nombre d'instruments destinés à renforcer la sécurité et la qualité des préparations magistrales :

3.1 Le formulaire thérapeutique magistral

Les autorités belges ont entamé l'élaboration d'un Formulaire Thérapeutique Magistral, dont la première partie, consacrée à la dermatologie, a été publiée en 2003. Ce formulaire existe en deux versions : l'une destinée aux pharmaciens, l'autre rédigée à l'attention des médecins.

Les formules reprises dans le Formulaire ont été sélectionnées sur la base de leur efficacité thérapeutique et ont été étudiées dans les laboratoires pharmaceutiques des universités belges sur le plan de la formulation galénique et, lorsque cela s'avérait nécessaire, de la stabilité. Leur faisabilité a été examinée grâce à la collaboration de pharmaciens d'officine. Enfin, ces formules ont été évaluées quant à leur coût par rapport à la spécialité correspondante.

Les préparations magistrales y sont groupées par chapitres sur la base de leurs propriétés pharmacologiques et thérapeutiques. Chaque chapitre débute par une introduction générale exposant les principales propriétés, indications, contre-indications ainsi que les effets indésirables des principes actifs. Les préparations magistrales sont ensuite décrites comme des monographies : indications spécifiques, composition, mode opératoire, mode de conservation, durée de conservation et posologie.

Le Formulaire destiné aux médecins est construit de la même manière que celui qui s'adresse aux pharmaciens. Il est toutefois davantage axé sur les indications thérapeutiques que sur l'aspect galénique des formules.

Le Formulaire Thérapeutique Magistral est un ouvrage officiel et a été rendu obligatoire en officine par arrêté royal. Depuis le 1^{er} décembre 2003, il est obligatoirement présent en officine, mais il a été distribué gratuitement aux pharmaciens d'officine, aux médecins généralistes et aux dermatologues.

Ce document sert également de formulaire pour les préparations officinales.

Un exemple de fiche incluse dans le Formulaire Thérapeutique Magistral destiné aux pharmaciens (Clioquinol) figure en pièce jointe.

3.2 Un encadrement strict de la qualité des matières premières à l'officine

Les autorités belges ont édicté un ensemble de règles précises afin de garantir la qualité des matières premières à l'officine :

- Concernant le contrôle et l'analyse des matières premières, l'arrêté royal du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à l'analyse des matières premières utilisées par les pharmaciens d'officine prévoit les dispositions suivantes :
 - Son chapitre II, consacré aux dispositions relatives aux pharmaciens d'officine prévoit notamment :

Article 3 :

1 Le pharmacien d'officine est tenu, avant leur premier emploi, de contrôler la conformité des matières premières, qu'il désire délivrer en l'état ou après division ou incorporer dans les préparations magistrales ou officinales, aux critères prévus dans le présent article.

2 Les matières premières doivent être conformes à la Pharmacopée européenne, à la Pharmacopée belge ou, à défaut, à une Pharmacopée officielle correspondant à l'état actuel des connaissances scientifiques.

Si les matières premières ne sont pas décrites dans les ouvrages précités, le pharmacien d'officine doit s'assurer qu'elles possèdent les caractéristiques et qualités fixées par la

monographie introduite par le fournisseur visé à l'article 6, al 2 ou 3 du présent arrêté et approuvée par le Ministre après avis de la Commission de la Pharmacopée ; cette monographie est jointe au récipient ou tenue par ce fournisseur à la disposition du pharmacien d'officine.

Le ministre octroie une autorisation aux matières premières qui satisfont aux exigences prévues aux alinéas précédents. La liste des matières premières autorisées est publiée dans le Moniteur belge à intervalles réguliers. (A.R 22 août 2002).

3 Les matières premières visées à l'al 2 doivent être fournies sous récipient à fermeture inviolable muni des informations prévues à l'article 8.

4 Le pharmacien ne peut utiliser une matière première non visée à l'al 2, que pour exécuter une préparation magistrale. Dans ce cas, un certificat d'analyse doit accompagner chaque récipient contenant la matière première.

Article 4 :

Le pharmacien d'officine est tenu de conserver dans leur récipient d'origine les matières premières livrées sous récipient à fermeture inviolable.

Article 5 :

1 Le pharmacien d'officine tient un registre dans lequel il inscrit à la main ou fait inscrire à la main, pour chaque matière première acquise : un numéro d'ordre ; la date d'entrée ; le nom de la matière première avec indication de la quantité ; le numéro de lot ; le nom du fournisseur ; la référence analytique ; le numéro d'autorisation ; le cas échéant, la référence au certificat d'analyse ou au compte-rendu de contrôle ; il date et signe sa conclusion de conformité ou de non-conformité ; le cas échéant, les certificats d'analyse ou les comptes-rendus de contrôle sont joints au registre.

[...]

3 Les documents et données visés aux al 1 et 2 sont conservés dans l'officine pendant dix ans et tenus à la disposition des inspecteurs de la pharmacie.

4 Le numéro d'ordre figurant au registre doit être mentionné sur le récipient correspondant.

- Son chapitre III, consacré aux dispositions relatives au fournisseur, dispose en outre que :

Article 6 :

Toute personne désireuse de fournir aux pharmaciens d'officine des matières premières conformes à l'article 3, al 3 du présent arrêté doit posséder une autorisation délivrée par le Ministre. A cette fin, elle communique au Ministre les données suivantes :

- 1) son identité, l'adresse de l'endroit où elle exerce son activité ainsi que la description des locaux et de l'équipement ;
- 2) la nature des opérations envisagées. [...]

Article 7 :

Tout fournisseur de matière première visé à l'article 6 est tenu :

- 1) de rendre les locaux accessibles en tout temps aux inspecteurs de la pharmacie [...] ;
- 2) de vendre les matières premières à tous les pharmaciens d'officine ainsi qu'aux détenteurs d'autorisation visés à l'article 22 bis de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation ;
- 3) de communiquer au Ministre, 15 jours à l'avance, toute modification qu'il souhaiterait apporter aux renseignements figurant à l'article 6 ;
- 4) de livrer les matières premières dans des flacons à fermeture inviolable, qui sont tels qu'ils permettent d'assurer leur parfaite conservation pendant la durée de validité mentionnée ;
- 5) de conserver les matières premières dans des conditions appropriées.

Article 8 :

Les fournisseurs visés à l'article 6 al 2 sont en outre tenus :

1 d'effectuer les opérations concernant les matières premières visées par le présent arrêté dans le respect des principes et lignes directrices de bonne pratique de fabrication pour les médicaments à usage humain, établis par la directive 91/356/CEE de la Commission du 13 juin 1991 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain, ou dans le respect de sa réglementation nationale relative aux bonnes pratiques de fabrication pour les matières premières et qui assure un niveau de sécurité équivalent ;

2 de veiller à ce que les matières premières pour lesquelles ils demandent une autorisation, possèdent les qualités prévues par l'article 3, al2 ;

3 a) de confier à un pharmacien responsable, la surveillance effective de l'analyse des matières premières acquises, de la fabrication, de l'analyse des matières premières fabriquées visées et du contrôle de leur conformité aux dispositions du présent arrêté.

Il peut cependant sous-traiter l'analyse totale ou partielle des matières premières à un laboratoire.

Le pharmacien tient deux registres manuscrits d'analyses ;

Il inscrit ou fait inscrire :

- pour chaque matière première acquise :

un numéro d'ordre ; la date d'entrée ; le nom de la matière première avec indication de la quantité ; le numéro de lot ; le nom du fournisseur ; la référence analytique ; les analyses et contrôles effectués ainsi que leurs résultats ; les cas échéant, la référence au certificat d'analyse ou au compte rendu de contrôle ; il date et signe sa conclusion de conformité ou de non conformité ; le cas échéant, les certificats d'analyse ou les comptes-rendus de contrôle sont joints au registre.

- pour chaque matière première fabriquée :

un numéro d'ordre ; le nom de la matière première ; la référence au numéro d'ordre du registre des matières premières acquises ; la date de fabrication avec indication de la quantité ; le numéro de lot fabriqué ; les analyses et contrôles effectués ainsi que leurs résultats ; le cas échéant, la référence au certificat d'analyse, les certificats d'analyse sont joints au registre.

[...]

c) Lorsque le fournisseur fait appel à un laboratoire, un contrat écrit précise les obligations et responsabilités respectives des parties concernées ;

4 de conserver ces documents et données pendant dix ans. Ces documents sont tenus à la disposition de l'Inspection Générale de la Pharmacie ;

5 de conserver un échantillon scellé des matières premières mises sur le marché, authentifié par la signature du pharmacien responsable de leur libération. Les échantillons sont tenus à la disposition de l'Inspection Générale de la Pharmacie pendant une période égale à la durée de validité plus un an, en quantité suffisante pour pouvoir faire les examens analytiques requis ;

6 de mentionner sur chaque récipient et emballage éventuel :

- a) le numéro d'autorisation attribué à la matière première ;
- b) la dénomination de la matière première selon la Pharmacopée si cette dénomination existe, sinon la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé, ou, à défaut, la dénomination commune usuelle ou la dénomination chimique ;
- c) le numéro de lot, les dates de conditionnement et de péremption en clair ;
- d) les conditions de conservation ;
- e) la référence de qualité prévue par l'article 3, al 2.

[...]

➤ Les autorités belges ont en outre établi une **liste des matières premières autorisées**

Cette liste des matières premières autorisées est établie en application de l'art 3, al 2 de l'arrêté royal du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à l'analyse des matières premières utilisées par les pharmaciens d'officine. Cet article stipule que le ministre octroie une autorisation aux matières premières qui satisfont aux exigences prévues par l'arrêté. Elle indique pour chaque matière première : le fabricant ou importateur autorisé, son numéro d'autorisation, la référence analytique, (pharmacopée ou monographie spécifique), les conditionnements autorisés (en g ou ml suivant la nature du produit). Cette liste est publiée dans le Moniteur belge à intervalles réguliers.

➤ Enfin, des bonnes pratiques de préparations vont être élaborées ; il n'est pas encore décidé si elles seront communes à l'hôpital et à la ville.

PJ : exemple de fiche composant le Formulaire Thérapeutique Magistral.

1. ANTISEPTIQUES ET DESINFECTANTS

CONSIDERATIONS GENERALES

DEFINITION

Les préparations antiseptiques et désinfectantes ont la propriété d'inactiver les microorganismes sur des tissus vivants (peau saine, muqueuse, plaies).

Elles présentent une activité antibactérienne, antifongique et antivirale, qui est indiquée et précisée dans chaque monographie.

L'usage des préparations au cours du traitement des muqueuses et des plaies et la durée d'application sont précisés ainsi que l'inactivation par d'éventuelles "substances interférentes" et les incompatibilités possibles.

LA CHLORHEXIDINE

PROPRIETES (12, 17)

La chlorhexidine est un antiseptique cationique. Elle possède des propriétés bactéricides tant contre les bactéries Gram ⁺ que Gram ⁻ et une activité antimycosique sur les dermatophytes et les levures. La résorption cutanée est très faible.

INDICATIONS (12)

Désinfection hygiénique et chirurgicale des mains. Désinfection rapide de la peau intacte, par exemple avant une intervention chirurgicale, une injection ou le placement d'une sonde.

CONTRE-INDICATION (12, 17)

Hypersensibilité à la chlorhexidine.

EFFETS INDESIRABLES (12, 17)

Réactions allergiques, irritation de la peau et des muqueuses. Ototoxicité en cas de contact avec l'oreille moyenne.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT (21)

Utilisation permise (résorption très faible).

L'IODE ET SES DERIVES

PROPRIETES (12, 16, 17)

L'iode a un spectre d'activité très large. Il est non seulement bactéricide et antifongique mais aussi virucide et sporicide lorsque le temps de contact est assez long.

La povidone iodée est un complexe organique iodophore contenant environ 10% d'iode disponible. Au contact de la peau et des muqueuses, il libère l'iode inorganique.

L'iode à l'état libre pénètre rapidement dans la paroi des germes et provoque la mort de la cellule probablement par dénaturation des protéines et des acides nucléiques.

Le clioquinol est un dérivé chloré et iodé de l'hydroxyquinoléine, doté d'une activité antibactérienne et antifongique en usage topique.

INDICATIONS (12)

La solution alcoolique **d'iode** est préconisée pour la désinfection de la peau intacte.

Pour désinfecter une peau lésée, on donnera la préférence à une solution aqueuse **de povidone iodée** moins irritante.

Le clioquinol est utilisé pour le traitement des infections bactériennes et des mycoses cutanées.

CONTRE-INDICATIONS (12, 16)

Iode et povidone iodée

Prématurés et enfants en bas âge (moins de 30 mois).

Patients souffrant de déséquilibre thyroïdien ou d'intolérance à l'iode.

Ne pas utiliser chez les enfants âgés de moins de 5 ans sans l'avis du médecin, ni chez les grands brûlés (plus de 20% de la surface corporelle).

Clioquinol (12, 16, 17)

Hypersensibilité au clioquinol ou aux autres dérivés halogénés de l'hydroxyquinoléine ; possibilité d'allergie croisée.
Usage déconseillé en pédiatrie.

EFFETS INDESIRABLES (12, 16, 17)

Une hypersensibilité locale ou générale peut se produire. Chez les brûlés ou en cas d'application sur de grandes surfaces de peau lésée, la résorption peut être importante et provoquer des effets systémiques tels qu'insuffisance rénale, acidose métabolique ou dysfonctionnement thyroïdien.

Le clioquinol peut provoquer une sensibilisation cutanée.

En raison de l'effet occlusif plus ou moins fort des excipients utilisés dans les préparations du FTM 1^{re} Edition, il est possible que l'on obtienne un accroissement du PBI (Protein Bound Iodine = taux sanguin d'iode lié aux protéines).

De la sorte, l'utilisation d'iode ou des dérivés iodés en usage topique peut perturber les tests de la fonction thyroïdienne.

On évitera par conséquent l'application sur les surfaces cutanées érodées et étendues et un traitement prolongé au-delà d'une semaine.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT (16, 17)

L'iode ne sera pas utilisé en raison du risque de résorption cutanée et **le clioquinol** est déconseillé en raison de l'absence de renseignement.

COMMENTAIRES (17)

La povidone iodée est instable en milieu alcalin.

L'iode et le clioquinol colorent le linge et la literie en brun.

Les taches d'iode peuvent être enlevées au moyen d'une solution à 10% de thiosulfate de sodium et d'un rinçage à l'eau.

LE PERMANGANATE DE POTASSIUM

PROPRIETES (12, 17)

La solution de **permanganate de potassium** à 0,025% est utilisée en usage externe pour son activité astringente, antiseptique et déodorante.

INDICATIONS (17)

En raison de ses propriétés astringentes et désinfectantes (dus à l'action oxydante du permanganate), la solution à 0,025% est employée pour nettoyer les ulcérations et les abcès. Elle est aussi utilisée en pansements humides ou en bains pour traiter les dermatoses aiguës (principalement en cas d'infection secondaire) ou les mycoses.

Elle peut aussi être employée en bains de bouche.

COMMENTAIRES (17)

Les solutions trop concentrées peuvent causer des brûlures sérieuses, des ulcérations et des lésions hémorragiques des muqueuses. Même les solutions diluées peuvent provoquer de l'irritation des tissus lors d'utilisations trop fréquentes.

Le permanganate colore la peau, les textiles, etc... en brun-violet intense. Cette coloration peut être éliminée au moyen d'une solution d'acide ascorbique ou d'ascorbate sodique à 10%, qui réduit les ions permanganate en ions manganoux incolores pouvant être éliminés par lavage.

Les propriétés antibactériennes prouvées in vitro sont faibles in vivo, parce que les matières organiques des tissus inactivent rapidement le permanganate de potassium par réduction.

L'usage de la solution en bains de bouche laisse dans la bouche un goût sucré.

L'ingestion accidentelle provoque des nausées, des vomissements, de la dépression cardio-vasculaire et des dommages hépatiques et rénaux; la mort peut survenir jusqu'à un mois après l'em-poisonnement.

CLIOQUINOL
(PÂTE LIPOPHILE A 3%)

INDICATIONS

Traitement des formes superficielles des infections bactériennes et des mycoses cutanées.

COMPOSITION

<i>Rp</i>	<i>Clioquinol</i>	<i>1,80 g</i>
	<i>Pâte lipophile*</i>	<i>58,2 g</i>

** du présent formulaire, page 37.*

MODE OPERATOIRE

Tarez un mortier et un pilon.

Pesez séparément les différents constituants.

Dans ce mortier, triturez soigneusement 1,80 g de clioquinol avec environ 5 g de pâte lipophile.

Ajoutez progressivement le reste de pâte lipophile en mélangeant après chaque addition.

Complétez à 60 g si nécessaire en tenant compte de la tare et homogénéisez.

Passez la pâte deux fois à la lamineuse à pommade et homogénéisez à nouveau.

Conditionnez **50 g** de la préparation dans un tube en aluminium.

N.B. : La quantité de pâte à préparer a été majorée de 20% pour compenser les pertes dues au passage à la lamineuse à pommade.

CONSERVATION

A une température comprise entre 15 °C et 25 °C.

DUREE DE CONSERVATION

2 mois.

COMMENTAIRES

En raison du risque d'accroissement du PBI (voir fiche I-A-1-b-1, page 82), on évitera l'application sur des surfaces cutanées étendues et érodées et un traitement prolongé au-delà d'une semaine.

POSOLOGIE USUELLE ET RECOMMANDATION

*Deux ou trois applications par jour en couche mince sur toute la surface des lésions à traiter.
Nettoyez bien la zone à soigner au savon et à l'eau et séchez avant d'appliquer la pâte.*

FICHE "MODELE" DES PESEES

CLIOQUINOL (PATE LIPOPHILE A 3%)

	<i>Qté</i> <i>60 g</i>	<i>Autre</i> <i>qté. x g</i>	<i>N° du</i> <i>registre</i>	<i>Pesées</i>
<i>Tare du mortier</i> <i>et du pilon(A)</i>				
<i>Clioquinol</i>	<i>1,80 g</i>			
<i>Pâte lipophile</i>	<i>58,2 g</i>			
<i>Poids total</i>	<i>A + 60 g</i>	<i>A + x g</i>		

<i>Date de</i> <i>préparation</i>	<i>Date de</i> <i>péremption</i>	<i>Signature(s)</i>

Remarques personnelles :

ANNEXE N° 7 :
Suisse.

LES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES EN SUISSE

1. Introduction

Le dispositif juridique suisse en matière de médicaments est principalement composé de :

- la loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTh) ;
- l'ordonnance du 17 octobre 2001 sur les autorisations dans le domaine du médicament (OAMéd) ;
- l'ordonnance sur les médicaments du 17 octobre 2001 (OMéd) ;
- l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments du 9 novembre 2001 (OEMéd) ;
- l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation simplifiée et l'annonce obligatoire des médicaments du 9 novembre 2001 (OASMéd) ;
- l'ordonnance sur la pharmacopée du 17 octobre 2001 (OPha).

L'OASMéd, qui régit les autorisations simplifiées de médicaments est actuellement en cours de révision, et une ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation spéciale du médicament devrait s'y substituer, pour la fin de l'année 2006.

Les principaux textes concernant l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic), équivalent de l'AFSSAPS, sont :

- l'ordonnance sur les émoluments de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 (OEPT) ;
- l'ordonnance sur l'organisation de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 28 septembre 2001 ;
- l'ordonnance sur le personnel de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 28 septembre 2001.

2. Les médicaments dispensés d'autorisation de mise sur le marché

L'article 9 de la loi fédérale du 15 décembre 2000 dispense d'autorisation de mise sur le marché :

- les médicaments qui sont préparés sur ordonnance médicale par une officine publique ou une pharmacie d'hôpital ou, sur mandat de celles-ci, par un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication, et qui sont destinés à une personne ou à un cercle de personnes déterminés ou à un animal ou à un cheptel déterminé (formule magistrale) ;
- les médicaments qui sont préparés en petites quantités par une officine publique, par une pharmacie d'hôpital, par une droguerie ou par un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication, conformément à une monographie spéciale de la Pharmacopée ou encore d'une autre pharmacopée ou d'un formularium reconnu par l'Institut suisse des produits thérapeutiques, et qui sont destinés à être remis aux clients de l'établissement (formule officinale) ;

- les médicaments qui sont préparés en petites quantités par une officine publique, par une pharmacie d'hôpital, par une droguerie ou par un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication, d'après une formule propre à l'établissement, dans les limites du droit de remise de la personne responsable de la fabrication (art. 25), et qui sont destinés à être remis aux clients de l'établissement ; le détenteur de la formule peut charger un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication de fabriquer les médicaments destinés à ses propres clients ;
- les médicaments qui sont destinés à des essais cliniques ;
- les médicaments qui ne peuvent être standardisés.

L'institut peut autoriser, pour une durée limitée, la distribution ou la remise de médicaments contre les maladies mortelles qui ne sont pas autorisées à être mis sur le marché si une telle autorisation est compatible avec la protection de la santé, qu'une grande utilité thérapeutique est attendue de l'administration de ces médicaments et qu'il n'existe pas de médicament équivalent.

3. Les médicaments soumis à une procédure simplifiée d'autorisation de mise sur le marché

L'article 14 de la loi précitée prévoit une procédure simplifiée d'autorisation de mise sur le marché pour les catégories de médicaments suivantes :

- les médicaments dont les principes actifs sont connus ;
- les médicaments de la médecine complémentaire ;
- les médicaments qui sont préparés pour les stocks par une officine publique, par une droguerie ou par un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication, d'après une formule propre à l'établissement (spécialités de comptoir), conformément à la Pharmacopée ou encore à une autre pharmacopée ou à un formularium reconnu par l'Institut suisse des produits thérapeutiques, et qui sont remis aux clients de l'établissement ;
- les médicaments qui sont fabriqués par une pharmacie d'hôpital et qui sont destinés aux besoins hospitaliers ;
- les médicaments qui sont fabriqués par l'armée et qui sont utilisés dans le cadre du service sanitaire coordonné ;
- les médicaments importants pour des maladies rares ;
- les médicaments à usage vétérinaire qui sont destinés exclusivement à des animaux qui ne sont pas destinés à la production de denrées alimentaires.

L'ordonnance (OASMéd) du 9 novembre 2001 détaille les exigences requises.

4. Les règles de bonnes pratiques de fabrication en petites quantités

Les autorités helvétiques ont publié dans la pharmacopée helvétique des « Règles de Bonnes pratiques de fabrication en petites quantités », qui sont entrées en vigueur le 1^{er} juillet 2005. Elles revêtent un caractère impératif à la fois pour la fabrication des médicaments en petites quantités et pour les inspections, par les pharmaciens cantonaux, par exemple.

Ces règles BPF doivent être appliquées partout où des médicaments sont fabriqués en petites quantités, c'est à dire notamment dans les pharmacies d'hôpital et d'officine ainsi que dans les drogueries disposant d'une autorisation cantonale de fabrication mais n'étant pas soumises à l'obligation d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'Institut suisse des produits thérapeutiques au sens de la loi sur les produits thérapeutiques. Elles sont donc liées au type de fabrication et non au lieu de fabrication. Elles touchent la fabrication de médicaments destinés à être remis soit directement (fabrication extemporanée) soit ultérieurement après stockage (fabrication par lots). Ces médicaments peuvent être fabriqués selon une formule magistrale, officinale ou une formule propre au sens de la loi sur les produits pharmaceutiques (art 9, al 2). Ces catégories de médicaments n'étaient régies auparavant par aucune règle de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Les Règles BPF sont réparties en neuf chapitres : gestion de la qualité ; personnel ; locaux et équipements ; documents ; production ; contrôle de la qualité ; fabrication en sous-traitance ; réclamation et retraits de produits ; auto-inspection. Elles reposent sur une structure similaire aux directives de BPF destinées à l'industrie élaborées par des instances telles que l'Union européenne ou la convention PICS.

L'un des points clés des Règles BPF porte sur l'application de procédés de fabrication clairs, afin d'éviter les erreurs, les confusions et les contaminations croisées (chap 5 Production). Les règles s'appliquant au contrôle des préparations fabriquées par lots s'appuient en grande partie sur les connaissances professionnelles du responsables technique qui fixe l'étendue des vérifications nécessaires sur la base d'une analyse des risques (chap 6 Contrôle de la qualité). Un certain nombre de nouveautés ont par ailleurs été introduites concernant le contrôle des matières premières.

En matière de sous-traitance, ces règles précisent que la fabrication en sous-traitance fait l'objet d'un contrat écrit précisant clairement les rapports et les responsabilités respectives du sous-traitant et du mandant, afin de garantir la qualité requise du médicament fabriqué.

En pratique, il peut arriver qu'une formule magistrale doive être fabriquée de toute urgence et que la pharmacie à laquelle l'ordonnance a été confiée n'ait pas en réserve le principe actif nécessaire. Elle s'adressera donc à une autre pharmacie pour préparer cette formule magistrale. Afin de garantir l'approvisionnement en médicaments, aucun contrat de sous-traitance n'est requis dans ce cas de figure. En revanche, si un pharmacien ne peut ou ne veut pas fabriquer un certain type de formules magistrales comme les préparations stérilisées ou les dilutions homéopathiques, parce qu'il ne dispose pas de l'équipement nécessaire ou de l'expérience requise, et qu'il mandate par principe une autre pharmacie pour la fabrication de ce type de médicament, il y a sous-traitance systématique, et par conséquent nécessité de conclure un contrat correspondant, comme pour la fabrication par lots en sous-traitance.

Une première annexe aux Règles BPF est en cours d'élaboration. Elle posera des directives supplémentaires plus détaillées en matière de fabrication des cytostatiques. D'autres suivront ultérieurement au besoin.

5. Le projet d'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation spéciale de médicaments

Devant les difficultés d'application de l'OASMéd du 9 novembre 2001 (cf 2), l'Institut a élaboré un texte dont l'entrée en vigueur est prévue fin 2006. Ce projet apporte notamment des précisions sur la définition des petites quantités, le processus de reconnaissance d'un formulaire pharmaceutique, et les procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché :

➤ **Définition des petites quantités :**

L'article 2, consacré aux définitions, définit la production en petites quantités comme une production inférieure à :

- mille emballages, dont le contenu correspond à la durée habituelle d'un traitement et qui doivent respecter les conditions de remise en vigueur (limitations), dans la limite d'un maximum de 30 000 doses uniques ou
- 30 000 doses uniques.

➤ **Reconnaissance des formulaires pharmaceutiques :**

L'article 10 du projet stipule que :

- l'Institut suisse des produits thérapeutiques reconnaît un formulaire pharmaceutique lorsque ses monographies de préparations¹ sont reconnues.
- Si les principes actifs et excipients pharmaceutiques énumérés dans la monographie de préparation ne figurent pas dans une pharmacopée reconnue, il faut intégrer pour ces substances et, le cas échéant, pour leurs matières premières, des monographies dans le formulaire pharmaceutique qui garantissent leur qualité de manière comparable.
- Les procédés de fabrication nécessaires pour l'obtention ou la production des principes actifs doivent être indiqués et documentés dans le formulaire pharmaceutique.

L'article 11 du projet indique que :

L'institut reconnaît une monographie lorsque :

a) la documentation :

1 correspond à l'état actuel des connaissances techniques et scientifiques,

2 satisfait aux exigences de l'annexe 1 et démontre que le médicament qui y est décrit est de qualité et

3 contient suffisamment d'informations et de documents pour garantir une utilisation sûre et appropriée de la préparation concernée ;

¹ Texte de référence rassemblant les données complètes sur la fabrication, l'étiquetage (y compris l'information sur le médicament) et la conservation d'un médicament donné.

- b) le médicament ne contient que des matières premières mentionnées dans la Pharmacopée ou dans un autre recueil de médicaments reconnu par l'Institut ou qui satisfont à des exigences qualitatives équivalentes ;
- c) le médicament ne contient que des principes actifs connus (art. 13, al 1).

L'institut peut exiger des documents et renseignements supplémentaires lorsqu'il le juge nécessaire pour l'examen de la qualité du médicament décrit dans la monographie de préparation.

Toute reconnaissance de monographie de préparation est exclue pour :

- a) les médicaments immunologiques ;
- b) les produits sanguins ;
- c) les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés ;
- d) les médicaments fabriqués à l'aide d'une technologie recombinante, d'hybridomes ou d'anticorps monoclonaux ainsi que les médicaments fabriqués par génie génétique.

➤ **Procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché :**

Parmi les procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché figurent les médicaments préparés pour les stocks (cf 2).

- **médicaments préparés pour les stocks**

- médicaments fabriqués selon une monographie de préparation reconnue :

L'article 16 de l'ordonnance précise que :

Tout médicament fabriqué selon une monographie de préparation de la Pharmacopée ou selon une autre pharmacopée ou un formulaire pharmaceutique reconnu par l'Institut suisse des produits thérapeutiques, et destiné à être stocké puis remis à la clientèle de l'établissement, peut bénéficier d'une procédure simplifiée d'autorisation.

La documentation sur les essais pharmacologiques et toxicologiques ainsi que la preuve de la sécurité et de l'efficacité thérapeutique doivent satisfaire aux exigences posées aux articles 14, al 2 et 15².

La fabrication doit être conforme aux Règles reconnues des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) qui figurent à l'Annexe 1 de l'ordonnance du 17 octobre 2001 sur les autorisations dans le domaine des médicaments.

² Art 14, al 2 : pour autant que la littérature scientifique publiée contienne suffisamment d'éléments de preuve, les aspects qui différencient le nouveau médicament du médicament de référence peuvent être remis en lieu et place de la documentation sur les essais pharmacologiques et toxicologiques.

Art 15 : dans la mesure où la composition du médicament, son innocuité, son effet et sa marge thérapeutiques, son mode d'administration, l'indication revendiquée, le dosage et la durée du traitement le justifient ou le permettent, l'efficacité thérapeutique et la sécurité peuvent être démontrés par : la preuve de l'équivalent thérapeutique entre le médicament et le médicament de référence ; des études de biodisponibilité ; des études pharmacodynamiques ; des données d'application ; une documentation bibliographique, pour autant que le requérant démontre que les résultats s'appliquent par analogie au médicament ; des essais de dissolution du principe actif *in vitro*.

L'Institut détermine au cas par cas lesquels de ces documents sont appropriés.

- médicaments fabriqués d'après une formule propre à l'établissement

L'article 17 indique que :

Tout médicament fabriqué selon une formule propre à l'établissement et destiné à être stocké puis remis à la clientèle de l'établissement, peut bénéficier d'une procédure simplifiée d'autorisation si son principe actif remplit les exigences de l'article 13³.

La documentation sur les essais pharmacologiques et toxicologiques ainsi que la preuve de l'efficacité thérapeutique et de la sécurité doivent satisfaire aux exigences posées aux articles 14 et 15.

La fabrication doit être conforme aux Règles reconnues des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) qui figurent à l'Annexe 1 de l'ordonnance du 17 octobre 2001 sur les autorisations dans le domaine des médicaments.

- **médicaments fabriqués par une pharmacie d'hôpital et destinés aux besoins hospitaliers (préparations hospitalières)**

L'article 18 de l'ordonnance stipule que :

Si seule la forme galénique ou la posologie d'une préparation hospitalière diffère de celle d'un médicament autorisé par l'Institut, celui-ci peut accepter la preuve scientifique d'un rapport bénéfice/risque favorable de cette forme galénique ou de cette posologie dans le cadre d'une utilisation hospitalière en lieu et place de documentations complémentaires sur l'efficacité thérapeutique et la sécurité.

Dans le rapport explicatif de l'ordonnance, il est exposé que :

Les préparations hospitalières sont souvent des médicaments dont les principes actifs sont connus, mais dont le dosage et/ou la forme médicamenteuse sont différents de ceux qui sont

³ Art 13 : procédure simplifiée d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments dont les principes actifs sont connus.

Peut faire l'objet d'une autorisation simplifiée tout médicament dont le principe actif entre dans la composition d'un médicament qui est ou qui a été autorisé par l'Institut (principe actif connu).

Lorsque la demande d'autorisation se réfère directement à la documentation d'un autre médicament, ce médicament de référence doit être autorisé par l'Institut sur la base d'une documentation complète au moment du dépôt de ladite demande. Si ce médicament de référence ne se trouve plus sur le marché, la demande peut se référer à un autre médicament autorisé par l'Institut sur la base d'une documentation partielle, pour autant que l'Institut considère cette documentation de référence comme suffisante.

Lorsque la demande d'autorisation se réfère à la littérature scientifique publiée, le requérant doit démontrer au travers d'une bibliographie détaillée que les composants du médicament sont, pour l'indication et le mode d'administration revendiqués, d'un usage médical bien établi et qu'ils présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

Ne peuvent pas faire l'objet d'une autorisation simplifiée : les médicaments immunologiques ; les produits sanguins ; les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés ; les médicaments biotechnologiques.

Lorsque cela se justifie, l'Institut peut faire abstraction des exceptions prévues au paragraphe ci-dessus, notamment pour les médicaments orphelins.

disponibles dans le commerce (par exemple à un dosage pédiatrique ou sous une forme galénique plus facile à prendre pour un patient donné). Si le requérant peut prouver à l'aide d'un rapport bénéfice/risque basé sur des critères scientifiques que les données connues sur la sécurité et l'efficacité de médicaments autorisés, utilisés depuis longtemps et éprouvés, peuvent être transférés à son produit, l'Institut peut le dispenser de fournir d'autres preuves de la sécurité et de l'efficacité et se concentrer essentiellement sur les documents qui démontrent la qualité du médicament concerné. Enfin, pour autant que la sécurité des patients soit assurée, l'objectif est ici d'éviter des frais inutiles tant au niveau de l'apport de preuves que de l'examen des documents et de faire en sorte que des médicaments éprouvés et présentant un réel intérêt thérapeutiques soient disponibles.

➤ **Procédure d'annonce**

Concernant les dispositions générales, les articles 32 et 33 du projet d'ordonnance précisent :

Article 32 :

Si les conditions liées à une procédure simplifiée d'autorisation énoncées à l'art 14, al 1 LPTh sont remplies, l'Institut peut autoriser l'autorisation sur simple annonce, pour autant que,

- a) au vu de la documentation dont dispose l'Institut, il soit inutile de remettre une documentation sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament et que l'examen du dossier se limite par conséquent à la partie réglementaire de la documentation ou que,
- b) eu égard au faible risque potentiel lié au médicament vétérinaire, un examen scientifique soit jugé inutile.

Le requérant doit cependant pouvoir présenter à tout moment une documentation sur la qualité telle que définie à l'art 3 ou 7 OEMéd si l'Institut l'exige.

Article 33 :

Le dépôt et l'examen de la demande (annonce) sont régis par l'art 3 OMéd.

Concernant les préparations hospitalières fabriquées selon une monographie de préparation connue, les articles 39 et 40 stipulent que :

Article 39 :

L'Institut peut autoriser sur simple annonce toute préparation hospitalière fabriquée sur la base d'une monographie de préparation connue, de la Pharmacopée ou d'un autre recueil de médicaments ou formulaire pharmaceutique reconnu par l'Institut et pour laquelle il existe une preuve scientifique suffisante de l'efficacité et de la sécurité.

Article 40 :

Font partie intégrante de l'annonce remise à l'Institut :

- a) une preuve que le requérant est titulaire d'une autorisation au sens de l'art. 10, al 1, let b LPTh ;
- b) les données administratives visées à l'art. 2, let a OEMéd ;

- c) une attestation écrite du fabricant certifiant que le médicament correspond en tous points aux exigences de la monographie de préparation et qu'il est fabriqué selon les règles reconnues de Bonnes pratiques de fabrication (BPF) figurant à l'annexe 1 de l'ordonnance du 17 octobre 2001 sur les autorisations dans le domaine des médicaments ;
- d) un rapport sur l'efficacité et la sécurité du médicament.

L'institut peut exiger des données et documents complémentaires.

ANNEXE N° 8 :
Royaume-Uni.

The supply of unlicensed relevant medicinal products for individual patients

**MHRA Guidance Note No. 14
(Previously MAL 14)**

Revised May 2005

The supply of unlicensed relevant medicinal
products for individual patients

THE SUPPLY OF UNLICENSED RELEVANT MEDICINAL PRODUCTS FOR INDIVIDUAL PATIENTS

May 2005

Contact for information about this Guidance Note:

**Policy Unit, Inspection & Standards Division
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
Market Towers
1 Nine Elms Lane
London SW8 5NQ**

**Telephone: 020-7084 2131
Fax: 020-7084 2439**

Additional copies of this Guidance Note are available from:

**The MHRA Information Centre
Room 10-238
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
Market Towers
1 Nine Elms Lane
London SW8 5NQ**

**Telephone: 020-7084 2352
Fax: 020-7084 2353**

© Crown Copyright 2005
Previous edition 1972. Revised 2000 and 2005.

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
Market Towers
1 Nine Elms Lane
Vauxhall
London SW8 5NQ

Published by the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2005
Applications for reproduction should be made in writing to:
The Copyright Unit
Her Majesty's Stationery Office
St Clements House
2-16 Colegate
Norwich
NR3 1BQ

This MHRA Guidance Note should not be taken as a complete or definitive statement of the law. It is not intended as a substitute for legal or other professional advice. The MHRA accepts no liability for any loss or damage caused, arising directly, or indirectly, in connection with reliance on the contents of this Guidance Note.

The supply of unlicensed relevant medicinal
products for individual patients

THE SUPPLY OF UNLICENSED RELEVANT MEDICINAL PRODUCTS FOR INDIVIDUAL PATIENTS

CONTENTS

	Page
1 Introduction	1
2 Supply of “specials”	3
3 Persons authorised to procure “specials”	5
4 Manufacture and assembly in the UK	6
5 Importation	7
6 Distribution	9
7 Advertising	10
8 Holding of stocks by doctors, dentists and pharmacists	11
9 Obligations on persons who sell or supply	12
10 Export to other EU/EEA Member States	13
11 Disclaimer and further information	14
Appendix Extract from Schedule 1 of the Medicines for Human Use (Marketing Authorisations Etc.) Regulations 1994 (SI No 3144)	15

1 INTRODUCTION

1.1 The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), on behalf of the UK Licensing Authority (LA), regulates medicinal products for human use in the UK in accordance with the Medicines for Human Use (Marketing Authorisations Etc.) Regulations 1994 [SI 1994/3144], as amended, (“the Regulations”) and the Medicines Act 1968, (“the Act”).

1.2 This Guidance Note, which replaces the 1972 Medicines Act Leaflet, “MAL 14”, provides guidance on the manufacture, importation, distribution and supply of unlicensed relevant medicinal products for human use (commonly described as “specials”) which have been specially prepared to the order of a doctor or dentist for individual patients. We have used “must” or “may only” to indicate a legal requirement but “should” or “could” to indicate guidance or a recommendation.

1.3 Unless exempt, relevant medicinal products (defined in the Regulations as medicines for human use to which Directive 2001/83/EC, as amended, applies) must have marketing authorisations or product licences before being placed on the market. In the UK, there is an exemption to allow supply of unlicensed relevant medicinal products, which have been placed on the market in the UK in the circumstances described in 1.2, but under strictly limited conditions (see Schedule 1 of the Regulations, attached as Appendix). In the interest of public health the exemption is narrowly drawn, because these products, unlike licensed products, might not have been assessed by the LA against the criteria of safety, quality and efficacy.

1.4 The exemption and this guidance does not apply to other unlicensed medicinal products, for example:

- exempt herbal remedies;
- homoeopathic medicines;
- investigational medicinal products;
- intermediate products;
- unlicensed medicinal products for export to third countries;
- products prepared in a pharmacy either in response to a prescription from a doctor or dentist for an individual patient or according to the prescriptions of a pharmacopoeia for a patient of that pharmacy;

The supply of unlicensed relevant medicinal products for individual patients

- repackaged licensed products;
- reconstituted IV additives and CIVAS products.

1.5 This guidance does not apply to licensed products

- used outside the clinical indications of their licences, i.e. “off label” use.

1.6 Marketing and administration of veterinary medicinal products for use in animals are subject to different legislation. Advice on such products may be obtained from the Veterinary Medicines Directorate, Woodham Lane, New Haw, Addlestone, Surrey, KT 15 3LS, telephone (01932) 336911.

2 SUPPLY OF “SPECIALS”

2.1 A product manufactured by one legal entity and supplied to another is considered to be “placed on the market”. But a product manufactured by one legal entity and supplied for administration within the same legal entity is not considered to be “placed on the market”. A product manufactured by an NHS Trust for administration to a patient within its premises, for example, would not be regarded as “placed on the market”, but would if supplied for administration to any other patient.

2.2 A “special” may only be placed on the market in order to meet the special needs of an individual patient. Responsibility for deciding whether an individual patient has “special needs” which the licensed product cannot meet should be a matter for the doctor responsible for the patient’s care. Examples of “special needs” include an intolerance or allergy to a particular ingredient, or an inability to ingest solid oral dosage forms. These examples are not exhaustive.

2.3 As a rule, a “special” which is a pharmaceutical equivalent of an available licensed medicinal product should not be placed on the market. A medicinal product should be regarded as a “pharmaceutical equivalent” if:

- it contains the same amount of the same active substance(s), or in the case of liquid dosage forms the same concentration; and
- it is in the same dosage form; and
- it meets the same or comparable standards considered in the light of the clinical needs of the patient at the time of use of the product.

2.4 A licensed medicinal product obtainable from normal distribution channels in a reasonable time should be considered “available for use”. If an otherwise suitable licensed product becomes unavailable, it may be necessary for an unlicensed pharmaceutical equivalent to be supplied. This should be seen as a temporary expedient and should not be taken as justification for long term supply. Supply in these circumstances should cease as soon as is practicable, following re-instatement of the suitable licensed product.

2.5 A “special” may only be supplied to third parties if **all** of the following apply:

- there is a bona fide unsolicited order;
- the product is formulated in accordance with the requirement of a doctor or dentist, registered in the UK;

The supply of unlicensed relevant medicinal products for individual patients

- the product is for use by his individual patients on his direct personal responsibility;
- it is produced and supplied under specific conditions (see Sections 3 to 8).

3 PERSONS AUTHORISED TO PROCURE “SPECIALS”

3.1 They are:

- (a) doctors or dentists registered in the UK;
- (b) pharmacists in hospitals, health centres or registered pharmacies;
- (c) licensed wholesale dealers for supply to the order of any of the above.

3.2 In all cases the supplier should take reasonable steps to establish that persons supplied satisfy the requirements of Schedule 1 to the Regulations and intend to use the product in a way which falls within the specified terms. This could be achieved, for example, by the person ordering the “special” declaring his professional status and stating that the product is required for the treatment of an individual patient. A retail pharmacist could state on the order that the product is for use solely in dispensing in accordance with prescriptions from doctors or dentists. There is no legal requirement for the individual patient’s name to be supplied.

3.3 All involved in the supply chain should be aware of the unlicensed status of the product. It should be clear from the product’s packaging that the product is unlicensed because there will be no marketing authorisation /product licence number on it. However, a prescriber may not have sight of the product, for example, where it is ordered by a hospital pharmacist and administered by a nurse. In such cases the pharmacist should try to ensure (before ordering the product, if possible, and certainly before the product is administered) that the prescriber is fully aware of the unlicensed status of the product. Hospital Trusts, Primary Care Trusts and independent hospitals should have clear policies on the use of unlicensed medicines, which reflect the differences in liability which may exist.

The supply of unlicensed relevant medicinal
products for individual patients

4 MANUFACTURE AND ASSEMBLY IN THE UK

4.1 The manufacturer or assembler of “specials” must be licensed, holding a manufacturer’s “specials” licence granted by the Licensing Authority (LA). The licence should be applied for in the usual way (subject to the usual application procedures and conditions, see *MHRA Guidance Note No. 5, Notes for applicants and holders of manufacturer’s licences*). The manufacturing/assembly site and its operations will be inspected by the Medicines Inspectorate for compliance with Good Manufacturing Practice (GMP) and the Medicines (Standard Provisions for Licences and Certificates) Regulations 1971, as amended. These require that manufacture or assembly is carried out under the supervision of appropriately qualified staff, including a named quality controller and production manager who are acceptable to the LA. However, a Qualified Person (QP) is not required for release of a finished unlicensed product.

4.2 Release of “specials” should be by the quality controller or a nominated deputy. Adequate precautions should be taken to ensure that the product is of the quality required for its intended purpose and that it complies with any relevant pharmacopoeial monograph standards. Written records of manufacture/assembly and supply must be kept for five years and be made available to the LA on request.

4.3 A medicines inspector when inspecting a “specials” manufacturing site, in addition to confirming compliance with GMP and the Medicines (Standard Provisions for Licences and Certificates) Regulations 1971, as amended, will also take account of product specifications, labelling, expiry dating and stability data.

4.4 The manufacturer or assembler of “specials” must demonstrate compliance with the European Commission’s ‘Notes for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products’ and future updates, in accordance with, The Unlicensed Medicinal Products for Human Use (Transmissible Spongiform Encephalopathies) (Safety) Regulations 2003 [SI 2003/1680]. See the MHRA’s interim guidance: Minimising the risk of Transmission of Transmissible Spongiform Encephalopathies via Unlicensed Medicinal Products for Human Use, available from the MHRA’s website www.mhra.gov.uk

4.5 A holder of a manufacturer’s “specials” licence may also be a registered pharmacy supplying unlicensed medicinal products prepared under the exemption provided by section 10 of the Medicines Act 1968. Under these circumstances, the labelling of products prepared under section 10, and any documentation associated with them, should not make reference to the manufacturer’s licence or number.

5 IMPORTATION

- 5.1 The Medicines (Standard Provisions for Licences and Certificates) Amendment Regulations 1999, SI No. 4, amend Schedule 3 to the Medicines (Standard Provisions for Licences and Certificates) Regulations, SI 1971/972. They impose a statutory requirement to comply with conditions on the sale or supply of unlicensed relevant medicinal products for human use imported into the UK.
- 5.2 Distribution of imported unlicensed relevant medicinal products by way of wholesale dealing must be by licensed wholesale dealers. Persons who import products from a licensed manufacturer in another member state of the European Economic Area (EEA), i.e. the EU plus Norway, Iceland and Liechtenstein, must hold a Wholesale Dealer's Licence. Persons importing a product from outside the EEA must hold a Wholesale Dealer's Import Licence, which specifies that it covers unlicensed relevant medicinal products. An imported unlicensed relevant medicinal product may only be supplied in accordance with the provisions of Schedule 1 to the Marketing Regulations (see Section 2).
- 5.3 An importer must give written notification to the MHRA in advance of each occasion he intends to import unlicensed medicines (no later than 28 days prior to importation). The notification must include the following particulars:
- the name of the product;
 - trademark (or name of the manufacturer of the product)
 - the name of each active ingredient in the product
 - the quantity of product to be imported, which shall be no more than 25 single doses or an amount sufficient for 25 courses of treatment not exceeding 3 months;
 - the name and address of the manufacturer or assembler, and if the person who will supply the product for importation is not the manufacturer or assembler, the name and address of such supplier.
- 5.4 The conditions of the Wholesale Dealer's Licence or Wholesale Dealer's Import Licence are that the licence holder:
- will inform the licensing authority immediately of adverse safety or quality issues of which the licence holder has been notified;
 - will not advertise the product or issue a catalogue, price list or circular;
 - will keep specified records, including batch numbers of the product.
- 5.5 The records, which must be kept for a period of 5 years, must show:
- the source of the product;
 - the person to whom and the date on which the product was sold or supplied;
 - the quantity of each sale or supply;
 - the batch number of the product;
 - details of any adverse reactions to the product sold or supplied of which he is aware.

The supply of unlicensed relevant medicinal products for individual patients

- 5.6 On receipt of a written notification, the licensing authority will acknowledge in writing that they have received the notice. The licence holder may proceed with the importation of the product unless the licensing authority has informed him within 28 days of date of the acknowledgement letter, that it objects to the importation. Reasons for this may include the availability of an equivalent licensed medicinal product suitable for the patient on the market in the UK or safety or quality concerns.

Additionally the licensing authority may inform the licence holder before the 28 days have elapsed that the importation may proceed. Even where importation and supply has begun the licensing authority may send written notice to the licence holder telling him to cease importing or supplying the product from a specified date.

6 DISTRIBUTION

6.1 Distribution by wholesale dealing must be through licensed wholesale dealers (subject to the usual application procedures and conditions, see *MHRA Guidance Note No. 6, Notes for applicants and holders of a wholesale dealer's licence*) and appropriate records must be kept (see Section 9).

7 ADVERTISING

7.1 A “specials” manufacturer or wholesaler may advertise the service he provides but particular “specials” must not be advertised. He may, however, respond to requests for information on specific products.

7.2 “Advertisement” includes catalogues, price lists, circular letters and internet notices.

8 HOLDING OF STOCKS BY DOCTORS, DENTISTS AND PHARMACISTS

8.1 A doctor or dentist may prepare or procure a “special” for administration to one or more of his own patients. The amount of stock held per doctor or dentist is limited however, to a total of 5 litres of fluids or 2.5 kilograms of solids (such as tablets and capsules) of “specials” products.

8.2 A pharmacist in a hospital, health centre or a registered pharmacy may procure a stock of “specials” in order to meet an anticipated doctor’s or dentist’s prescription.

8.3 In either case where “specials” are procured they must be manufactured or imported by the holder of the appropriate licence.

9 OBLIGATIONS ON PERSONS WHO SELL OR SUPPLY

9.1 Any person selling or supplying “specials” must:

- (a) keep the following records for 5 years:
- the source of the product;
 - the person to whom and the date on which the product was sold or supplied;
 - the quantity of each sale or supply;
 - the batch number of the product;
 - details of any adverse reactions to the product sold or supplied of which he is aware;
- (b) make available these records for inspection by the licensing authority;
- (c) report serious adverse drug reactions to the MHRA;
- manufacturers should report to the Company Liaison Unit Co-ordinator, MHRA, using the company report form or electronically via the ADROIT Electronically Generated Information Service (AEGIS) immediately and in no case later than 15 calendar days from receipt, stating that the product is unlicensed;
 - doctors or pharmacists supplying the “special” should report via the Yellow Card Scheme or the electronic Yellow Card on the MHRA website at <http://www.yellowcard.gov.uk>, stating the manufacturer and indicating that the product is unlicensed.
- 9.2 These obligations are placed on *any* person selling or supplying “specials”, not only manufacturers, importers and distributors but also pharmacists, doctors and dentists where appropriate.

10 EXPORT TO OTHER MEMBER STATES

10.1 The MHRA policy on export, from the UK to other EU/EEA Member States, of unlicensed relevant medicinal products is described below:

The policy applies to the export of the following categories of products:

- “specials” manufactured in the UK by holders of Manufacturer’s (“Specials”) Licences (MS);
- unlicensed medicines imported by holders of Wholesale Dealer (WL) or Wholesale Dealer (Import) (WI) Licences.

10.2 Holders of the above licences may export unlicensed relevant medicinal products to other EU/EEA Member States, subject to the following conditions:

- national legislation in the receiving Member State, in accordance with Article 5 of Directive 2001/83/EC, as amended, permits importation and supply of unlicensed relevant medicinal products;
- the UK exporter (e.g. the holder of an MS, WI or WL) has assured himself that importation and supply of an unlicensed relevant medicinal product is lawful in the Member State concerned before proceeding with the transaction;
- in the case of unlicensed relevant medicinal products, imported into the UK for subsequent export to another Member State, the holder of a WI or WL is required to comply with the import notification requirements of paragraph 8B to the Standard Provisions Regulations for Wholesale Dealer’s Licences, inserted by SI 1999 No.4.

10.3 The exemption, from the requirement to have a marketing authorisation, under Schedule 1 to the Marketing Regulations 1994 applies to a product formulated in accordance with the specification of a doctor or dentist and for use by his individual patients. The exemption applies only to the supply of such a product to a doctor or dentist or for use in a registered pharmacy, a hospital or a health centre under the supervision of a pharmacist. Schedule 1 applies only to supply to, or for use by, UK registered practitioners. There is no requirement that the individual patient for which the product is ordered is a UK national or resident. If, however, the product is not supplied in the UK, but exported to another Member State for supply and use in that State, that supply is governed by the relevant law in that State.

The supply of unlicensed relevant medicinal products for individual patients

11 DISCLAIMER AND FURTHER INFORMATION

11.1 This MHRA Guidance Note should not be taken as a complete or definitive statement of the law. It is not intended as a substitute for legal or other professional advice. The MHRA accepts no liability for any loss or damage caused, arising directly or indirectly, in connection with reliance on the contents of this Guidance Note.

11.2 Application forms for:

manufacturer's "specials" licences
wholesale dealer's licences

are available from the Licensing Office, Inspection & Standards Division, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, telephone 020 7084 (2592/2583) or MHRA website www.mhra.gov.uk.

11.3 Copies of the Medicines for Human Use (Marketing Authorisations Etc.) Regulations 1994, [SI No 3144/1994] and the Medicines (Standard Provisions for Licences and Certificates) Amendment Regulations 1999, [SI No 1999/4] are available from The Stationery Office, TSO are available from The Stationery Office, PO Box 29, St Crispins, Duke Street, Norwich NR3 1GN, through TSO book shops or from official agents for TSO publications.

11.4 Copies of MHRA Guidance Notes 5 and 6 are available from the Information Centre, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, telephone 020 7084 2352.

Company Liaison Unit Co-ordinator, ADROIT Pharmacovigilance Group, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Room 15-2, telephone 020 7084 2153.

APPENDIX

EXTRACT FROM SCHEDULE 1 OF THE MEDICINES FOR HUMAN USE (MARKETING AUTHORISATIONS ETC) REGULATIONS 1994 (SI NO 1994/3144) AS AMENDED

Extract from Schedule 1 of the Medicines for Human Use (Marketing Authorisations Etc.) Regulations 1994, [SI No 1994/3144] As amended by the Medicines (Codification Amendments Etc.) Regulations 2002, [SI No. 2002/236] and the Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004, [SI No. 2004/1031]. The amended text is printed in Italics.

1. Regulation 3(1) shall not apply to a relevant medicinal product supplied in response to a bona fide unsolicited order, formulated in accordance with the specification of a doctor or dentist and for use by his individual patients on his direct personal responsibility, but such supply shall be subject to the conditions specified in paragraph 2.

2. The conditions mentioned in paragraph 1 are that:

(a) the relevant medicinal product is supplied to a doctor or dentist or for use in a registered pharmacy, a hospital or a health centre under the supervision of a pharmacist, in accordance with paragraph 1;

(b) no advertisement or representation relating to the relevant medicinal product is issued with a view to it being seen generally by the public in the United Kingdom and that no advertisement relating to that product, by means of any catalogue, price list or circular letter is issued by, at the request or with the consent of, the person selling that product by retail or by way of wholesale dealing or supplying it in circumstances corresponding to retail sale, or the person who manufactures it, and that the sale or supply is in response to a bonafide unsolicited order;

(c) the manufacture or assembly of the relevant medicinal product is carried out under the supervision of such staff and such precautions are taken as are adequate to ensure that the product is of the character required by and meets the specifications of the doctor or dentist who requires it;

(d) written records as to the manufacture or assembly in accordance with sub-paragraph (c) are made and maintained and are available to the licensing authority or the enforcement authority on request by them or either of them;

(e) the relevant medicinal product:

- (i) *is manufactured, assembled or imported by the holder of an authorization referred to in Article 40 of the 2001 Directive which relates specifically to the manufacture, assembly or import of relevant medicinal to which paragraph 1 applies; or*
- (ii) *has been manufactured, assembled or imported as an investigational medicinal product by the holder of an authorization referred to in Article 13 of the Clinical Trials Directive; and*

(f) the relevant medicinal product is distributed by way of wholesale dealing by the holder of a wholesale dealer's licence.

3. (1) Subject to the following sub-paragraphs, regulation 3(1) shall not apply to anything done:

(a) by a doctor or dentist which relates to a relevant medicinal product specially prepared by him, or to his order, for administration to one or more patients of his or, where that doctor or dentist is a member of a group of doctors or dentists working together to provide general medical or dental services, to one or more patients of any other doctor or dentist of that group, and consists of procuring the manufacture or assembly of a stock of the product with a view to administering the product to such patients; or

(b) in a registered pharmacy, a hospital or health centre and is done there by or under the supervision of a pharmacist, and consists of procuring the manufacture or assembly of a stock of relevant medicinal products with a view to dispensing them in accordance with paragraph 1.

(2) The exemption conferred by sub-paragraph (1) shall not apply to procuring the manufacture of relevant medicinal products unless those products are to be manufactured by the holder of a manufacturer's licence which relates specifically to the manufacture or assembly of relevant medicinal products to which paragraph 1 applies.

(3) The exemption conferred by sub-paragraph (1) shall not apply to anything done by a doctor or dentist in relation to a stock held by him of such relevant medicinal products in excess of a total of 5 litres of fluid and 2.5 kilograms of solids of all relevant medicinal products to which that sub-paragraph relates.

Guidance on working with the Specials Industry

Compiled with the Association of Commercial Specials Manufacturers.

Introduction

This document seeks to provide guidance to those Trusts that wish to work with partners in the Specials Industry in the provision of unlicensed medicines to hospital patients. It is designed to enable Trusts to understand the benefits of working with Commercial Manufacturers and to deal effectively with issues that have sometimes caused concern in the past.

Working with Industry

A healthy Specials industry is vital to the NHS in delivering quality patient care but its own health and continuity relies upon the NHS exploiting to the full all that the industry has to offer. Trusts will benefit from the competition that exists within the market. There is a continuity of supply, innovation and good customer service, which rarely thrive when competition is removed.

Achieving funding for a capital project is only one aspect of the total cost of providing an unlicensed medicines service. Choosing to use the industry as part of the Trust's Pharmacy Services strategy will bring some powerful benefits. Commercial Manufacturers offer an adaptable partnership and below are a number of models that are already being employed by Trusts across the NHS.

Depending on the model adopted, Trusts have access to the capital investment made by industry without any of the risks of providing the infrastructure or the workforce. There is no need to worry whether once the capital is spent and the new unit is erected where the staff to run it will come from.

The approach is also entirely consistent with the 'outsourcing (of) non-core services such as manufacturing' advocated in *A Spoonful of Sugar*. 2001, Audit Commission: London, P10.

In the circumstances where a Trust is seeking to rationalise and modernise its own Specials service, a joint approach between industry and the NHS where part or all of the capital expenditure was from public finance would also be applicable to the models.

Models for Working

Patient-Specific Single order

A highly responsive supply to order service, reacting to demand, with no customer commitment necessary.

Contract to Supply

A supply agreement to provide one or more agreed product lines over a period of time, in accordance with a supply agreement.

Service Provision from an 'off-site' location(s)

Partial or total service by single or multiple industry partners. This service requires a contractual commitment from all parties.

Service Provision from an 'on-site' location

An industry partner having facilities at the site of service provision with a single contract between the parties.

Management of Supply

Industry partner(s) undertake(s) to supply and procure the 'Specials' products required and manage part or all of the supply chain.

Management of Services

An industry partner undertakes to manage the service provision from NHS premises. This service requires a contractual commitment from both parties.

Development of Specials

The industry partner assists the NHS to realise potential intellectual property within a 'Specials' product. This requires a contractual arrangement between parties.

Flexibility

All manufacturers subscribe to a minimum standard level of service provision that is published in their company literature. Industry partners are happy to agree with any NHS customer Supply Agreements that describe the service requirements of that hospital, Trust or health authority. This is to ensure that all means necessary are employed to allow a seamless patient care plan in conjunction with the customer.

A Specials service, without the protection of product licences, is dependent upon the highest standards of customer service to attract and retain customers. NHS customers, who benefit from such a service, rarely, if ever, comment that there is loss of flexibility. Many see the outsourcing as a means of ensuring quality of product and *increasing* the flexibility of their own staff. Such arrangements have been shown to free up significant amounts of time, particularly for pharmacists, by allowing them to engage in additional ward and/or dispensary duties instead of supervising manufacturing.

Quality Assurance

All Specials supplied from the private sector will come from manufacturers who have an MHRA Manufacturing Licence that must cover the type of product being supplied. All facilities are audited by the MHRA.

Products are made to standards of GMP as defined in 'Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors 2002'. All raw materials wherever possible will comply with the latest guidance for TSE. The NHS customer will be notified of any recalls.

Sterile Products will be filled using validated processes. All autoclaves and ovens will be validated and will run validated cycles. Products will be filled in a suitable environment that will be regularly checked by particulate and microbiological monitoring. Facilities, equipment and unit processes will be validated with media trials. Operator training will also be verified with media trials. The NHS customer will be notified of any relevant sterility testing or media trial failures.

Supply Agreements are key components of Quality Assurance system, and should be seen as important control processes between the Trust and the industry partner or partners. The quality responsibilities of the manufacturer and NHS customer must be clearly laid out in a Technical Agreement.

Depending on the model adopted areas to consider for a supply agreement include:

- Agreed lead times and service levels including terms for discontinuing supply
- Product range to be supplied
- Notification in advance of any difficulties to supply
- Arrangements for emergency supply
- Pricing arrangements including extra-ordinary items
- Availability to NHS customers of shelf life justifications
- Ingredient list supply on request to deal with patient intolerance to certain materials
- Notification of any changes in formulation
- Facility audits by NHS customers at mutually agreed times
- Intellectual property
- Practical arrangements for recruitment, retention and motivation of staff
- Confidentiality agreements

Clinical Governance

Clinical governance cannot be the responsibility of Special manufacturers. Outsourcing can release Pharmacy staff to allow greater compliance with clinical governance guidelines. The process may also be helped by the availability of a rationalised list of Specials.

Risk Management

Using an industry partner enables an NHS Trust to deal very effectively with risk. Companies have full manufacturing liability in respect of each supply of each agreed product. They also deal with all Health and Safety, staff and environmental issues. Manufacturers will not subcontract services without prior agreement with the NHS customer.

Clinical risk remains with the Trust.

People Movement

By working with the Specials Industry, Trusts will have access to many years of relevant manufacturing experience and a workforce that is probably at least as big as that within the NHS Pharmacy Technical Services. This knowledge is continually being updated through the training and investment in staff and the units are big enough to benefit from the professionalism that specialisation on a large scale brings.

Skill shortages are apparent in the technical services area and expected to increase in the future. This is an issue for both the NHS and Industry but there is relatively little exchange of staff. Industry recruits from a wide variety of sources including other industries and is capable of training staff to reach the skill levels required to work in high level GMP environments.

Some two-way movement does occur and is most likely where there is close collaboration, for example in joint ventures. It is generally more junior staff that use the ability to transfer between the NHS and industry to further their careers. The issue is most acute where staff have both clinical and technical services responsibilities.

The issue is straightforward to address through a Supply Agreement that outlines how the Trust and the industry partner will manage the employment, sharing, rotation and development (including CPD) of staff. This needs to consider the practical arrangements in place for recruitment, retention and motivation.

Commercially non-viable supply of product

The majority of industry partners have experience of absorbing unexpected costs to provide a product or maintain a continuity of supply in an urgent situation. In this respect, many have experience of making 'non-commercial' decisions to ensure that a patient's medicine is available at the desired time.

However, long-term loss making products are unlikely to be sustainable unless offset by other profitable products. This means that cherry picking of products from suppliers by customers and cross-subsidising arrangements by suppliers need to be avoided.

Commercial suppliers of Specials are flexible and can absorb short-term losses. However, the financial basis of commercial manufacturers means that long-term product supply has to be made on a financial footing that is acceptable to both supplier and customer.

Apparently increased costs of working with Industry

As it is very difficult *within* the NHS to compare between units the true cost of providing a manufacturing service, so it is also dangerous to assume that the cost of a product bought from industry is higher than the true full cost of providing that product within the NHS.

The total value added by the Industry service is considerably greater than the simple cost of the manufacturing operation. This may be the main reason for the disparity in the comparisons sometimes made between manufacturing units operating in the NHS and full service commercial manufacturers.

Within the industry price tag there is an end to end service that starts when the enquiry comes in and ends with the resolution of any invoice queries. There is product development, customer liaison, efficient production in large scale purpose built facilities, document generation, control and management. There is raw material procurement and QC, QA to meet MHRA requirements and finished product release. There is the acceptance of liability for the service and there is long term and regular investment in the facilities and staff. The industry is aware that the 'current' in cGMP means that standards are always rising and that regular improvements and investments are required to maintain the prevailing standard and to replace obsolescent facilities and equipment. Finally the price tag allows for a financial return to shareholders and investors.

Respect for the intellectual property of the NHS

The members of the Association of Commercial Specials Manufacturers agree to respect the genuine intellectual property of the NHS, and agree not to use without prior agreement an invention that is registered and owned by the NHS. In these circumstances, members of the Association will enter into

negotiations with the NHS with the aim of agreeing a royalty in respect of the right to use the intellectual property.

There will be exceptions to the payment of royalties to the NHS, for example in cases where the intellectual property rights are owned by a third party, including employees of the NHS. The NHS has ultimate responsibility for protecting its portfolio of intellectual property rights, and for bearing the cost of registering and maintaining its intellectual property rights.

It should be borne in mind that the majority of 'Specials' medicines are based on generic compounds, and that formulations containing these compounds cannot be considered to be unique. The existence of a product or formulation within the NHS does not in itself give rise to a position of protected intellectual property. Similarly, a request to manufacture accompanied by the provision of a common formulation in a common dosage format by the NHS to a member of the Association will not give rise a royalty payment situation.

Where the NHS develops a new dosage format or delivery system with a generic compound, then technical information relating to the new format or delivery system would be considered to constitute intellectual property and that this has a corresponding value. In this situation, members of the Association would respect the intellectual property and would enter into negotiations to use the intellectual property accordingly.

It is anticipated that the NHS will notify in advance of situations where it believes that intellectual property is being shared using such vehicles as, for example, confidentiality agreements.

ANNEXE N° 9 :
Etats-Unis
(document du professeur Jacques DRUCKER)

Pratique de la préparation pharmaceutique (hospitalière)

aux Etats-Unis

La pratique de la préparation hospitalière ne dispose pas aux Etats-Unis d'un cadre législatif, réglementaire et professionnel spécifique. Elle s'inscrit dans le cadre plus large de la pratique de la préparation pharmaceutique (« Compounding Pharmacy »). Celle-ci peut s'exercer soit au sein d'un service de pharmacie d'un établissement de santé, soit au sein d'une pharmacie d'officine, ou encore (et le plus souvent) au sein d'une pharmacie spécialisée dans les préparations pharmaceutiques.

Dans ce contexte, pour couvrir leurs besoins en préparations pharmaceutiques, les établissements de santé américains recourent à une structure interne et/ou sous-traitent à des entreprises extérieures.

Aujourd'hui, les préparations pharmaceutiques représentent 1% de l'ensemble des médicaments distribués aux Etats-Unis.

Elles concernent deux grandes catégories de produits de santé : les produits stériles et les produits non stériles. Les premiers sont destinés à des malades atteints d'affections sévères et qui nécessitent des formulations individualisées (nutrition entérale ou parentérale par exemple). Les seconds concernent soit des spécialités pharmaceutiques commercialisées mais non disponibles sous formes galéniques ou à des dosages spécifiques (version liquide de médicaments vendus en comprimés ; formulations cutanées ou ophtalmiques (gel, prommade...); dosages pédiatriques...) soit des

spécialités dont la fabrication industrielle a été interrompue (pour des raisons non liées à des problèmes d'innocuité).

-L'activité de préparation pharmaceutique est de plus en plus concentrée au sein de grandes entreprises de pharmacie spécialisées dont un exemple «Healthway Compounding Pharmacy » peut être consulté sur le site suivant :

<http://www.healthwayrx.com>

Encadrement et Contrôle

Comme les autres pratiques professionnelles de santé aux Etats-Unis, la pratique de la préparation pharmaceutique est exercée dans un cadre réglementaire défini au niveau de chaque Etat en liaison très étroite avec les associations professionnelles.

Les produits doivent être préparés par un (sous la responsabilité d'un) pharmacien inscrit au « State Board of Pharmacy » de l'Etat où il exerce. Il existe des formations spécialisées dans le domaine de la préparation pharmaceutique. Les produits ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale. Dans chaque Etat, le State Board of Pharmacy élabore et actualise la législation et la réglementation concernant la pratique pharmaceutique incluant celle de la préparation pharmaceutique.

Au niveau national la «National Association of Boards of Pharmacy» édite un guide de bonne pratique de la préparation pharmaceutique (Good Compounding Practices Applicable to State Licensed Pharmacy-Appendix C).

Par ailleurs, la US Pharmacopea comporte un chapitre (795) consacré au cadre de la pratique du «Pharmacy Compounding».

-Sécurité sanitaire et préparation pharmaceutiques – Rôle de la Food and Drug Administration (FDA).

La question de la sécurité des préparations pharmaceutiques est régulièrement soulevée depuis quelques années aux Etats-Unis et constitue une source de conflit entre la FDA d'une part et les State Boards of Pharmacy et les Associations professionnelles (American Society of Health System Pharmacists, Academy of Compounding Pharmacists...) d'autre part.

En théorie, la FDA n'a pas vocation à encadrer la pratique de la pharmacie.

Son mandat, conféré par le Congrès, ne concerne que la réglementation et le contrôle des activités de fabrication et de distribution des médicaments par l'industrie pharmaceutique.

Dans la pratique, la FDA considère que la dimension et les modalités de distribution de préparations pharmaceutiques opérées par certaines pharmacies s'apparentent à une activité «industrielle» de fabrication et de distribution de nouveaux produits à usage humain hors AMM.

Afin de limiter cette dérive, la FDA a élaboré en 2002, un chapitre d'orientation et de recommandations sur la pratique de la préparation pharmaceutique au sein de son « Compliance Policy Guides Manual » (cf annexe 1).

Bien que ces recommandations ne soient pas opposables, cette initiative est vivement contestée par les professionnels qui déplorent de n'avoir pas été associés à son élaboration et par ailleurs évoquent un abus de pouvoir de la FDA (cf. annexe 2).

Cette situation conflictuelle entre le niveau fédéral et les Etats et entre la FDA et les professionnels conduit à un déficit d'outils d'évaluation des aspects sanitaires (il n'existe par exemple pas de systèmes de pharmacovigilance prenant en compte l'usage de préparations pharmaceutiques) et économiques de la pratique de la préparation pharmaceutique aux Etats-Unis.

Sources consultées

1. Best Practices for Hospital and Health System Pharmacy.
Position and Guidance Documents of the American Society of Health System Pharmacists. Edition 2004-2005.
2. Pharmacy Compounding Practices
In: The US Pharmacopeia, 24th Rev. and The National Formulary, 19th Ed.
Rockville, MD.
The US Pharmacopeial Convention 1999- Chapter 1161- p 2118-22.
3. National Association of Boards of Pharmacy
"Good Compounding Practices".
<http://www.nabp.net/>
4. International Academy of Compounding Pharmacists.
<http://www.iacprx.org/>

ANNEXE N° 10 :
Allemagne.

PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES EN ALLEMAGNE

par Agathe DENECHERE, membre de l'IGAS

Cette annexe a été établie à partir de l'étude des textes suivants : loi allemande sur le médicament, loi allemande sur les pharmacies, règlement allemand sur l'exercice de la pharmacie.

1. Introduction : rappel de quelques définitions :

Les **médicaments** sont des substances ou préparations issues de ces substances qui permettent de soigner, atténuer, prévenir ou dépister les maladies (cf. définition complète dans la note précédente). La loi (§4 AMG) décrit plusieurs sortes de médicaments particuliers : spécialités ; préparations sanguines ; sérums ; vaccins ; allergènes ; sérums-tests ; antigènes-tests ; médicaments radioactifs ; médicaments génétiques.

Les **spécialités** sont des médicaments fabriqués à l'avance et mis en circulation dans des emballages conçus pour leur délivrance au consommateur.

2. Pouvoir de police sanitaire et répartition des compétences

2.1 Police des médicaments : ministère fédéral de la santé

Le ministère fédéral de la santé est habilité à imposer, restreindre ou interdire, par voie réglementaire avec accord du Bundesrat, l'utilisation de substances, de préparations à base de substances ou d'articles déterminés lors de la fabrication de médicaments et à interdire la mise en circulation et l'utilisation de médicaments qui ne sont pas fabriqués conformément à ces prescriptions, pour autant que cela est requis par la prévention d'un risque ou la lutte contre la mise en danger directe ou indirect de la santé humaine ou animale.

2.2 Réglementation de l'information des consommateurs et des professionnels : ministère fédéral de la santé

Le ministère fédéral de la santé est habilité à réglementer les conditions d'étiquetage et d'information des consommateurs et des professionnels, en accord avec le ministère fédéral de l'économie et du travail.

2.3 Réglementation de la garantie et du contrôle de la qualité : ministère fédéral de la santé

La réglementation du contrôle de la qualité des médicaments est du ressort du ministère fédéral de la santé.

2.4 Délivrance de l'autorisation de fabrication : land

L'autorisation (de fabrication) est prise par le service compétent du Land où se situe l'activité. L'autorisation est prise en lien avec le service fédéral compétent lorsqu'il s'agit de préparations sanguines, de sérums, de vaccins, d'allergènes, de thérapies géniques, de thérapies cellulaires, comme de substances d'origine humaine, animale ou microbienne ou qui sont élaborées à partir de techniques génétiques.

2.5 Autorisation de mise sur le marché : « autorité fédérale compétente »

Un médicament ne peut être mis que le marché que sur autorisation de l'autorité fédérale compétente ou s'il a été autorisé par la Commission ou le Conseil de l'Union Européenne.

2.6 «L'autorité fédérale compétente» : l'institut fédéral des médicaments et produits de santé

L'autorité fédérale compétente est l'institut fédéral des médicaments et produits de santé, sauf si l'institut Paul Ehrlich (sérum, vaccins, antigènes, préparations sanguines...) ou le service fédéral de protection des consommateurs et de sécurité alimentaire (produits vétérinaires) est compétent.

3. Règles régissant l'ouverture et le fonctionnement d'une pharmacie hospitalière

3.1 Ouverture d'une pharmacie hospitalière

L'ouverture d'une pharmacie est soumise à autorisation, qu'elle soit ou non hospitalière. Des règles spécifiques s'appliquent aux pharmacies hospitalières. L'autorisation est délivrée à l'exploitant de l'hôpital dans le cas d'une pharmacie hospitalière.

3.2 Comparatif pharmacies de droit commun / hospitalières

Pharmacie de droit commun §2 ApoG	Pharmacie hospitalière § 14 ApoG
Condition de nationalité	Idem
Aptitude à mener une activité	Idem
Agrément allemand en tant que pharmacien	Idem
Fiabilité (morale cf. casier judiciaire)	Idem
Conditions de forme juridique	/
Locaux cf.	Locaux cf. ApoBetrO (conditions différentes)
Aptitude physique	Idem
Déclaration de la possession d'autres pharmacies dans l'UE	Idem

Les règles communes :

- certaines règles générales relatives aux locaux ;
- matériel nécessaire ;
- règles générales relatives à la fabrication et au test de médicaments ;
- fabrication dans le defektur et le rezeptur ;
- fabrication en gros et contrôle ;
- Obligations relatives à la fabrication et au contrôle de médicaments : on relève notamment :
- respect des règles reconnues de la pharmacie, et notamment du codex ;
- le contrôle peut être effectué, sous la responsabilité du responsable de la pharmacie, en dehors de la pharmacie dans une firme détenant une autorisation de fabrication (cf. § 13 AMG).

3.3 Préparations effectuées au sein des pharmacies

Les pharmacies peuvent réaliser des préparations prescrites par ordonnance. Des règles de fabrication différentes s'appliquent selon la quantité produite :

- préparation magistrale (Rezeptur) ;
- préparations réalisées et emballées à l'avance (Defektur) dans la limite de 100 unités (boîtes) ;
- préparations réalisées et emballées à l'avance au-delà de 100 unités..

Ces règles encadrent la procédure de qualité de la fabrication mais ne se rapportent pas à une procédure d'autorisation.

3.4 Fourniture de médicaments à d'autres entités

Une pharmacie hospitalière ne peut fournir une entité extérieure à l'hôpital que dans des conditions définies par la loi relative aux pharmacies. Aucune distinction n'est faite par la loi entre spécialités et préparations.

Ainsi, pour approvisionner un autre hôpital en médicaments et effectuer la supervision des stocks qui y est liée, la personne autorisée à exploiter une pharmacie hospitalière est tenue de conclure un contrat écrit. Seuls peuvent être fournis en médicaments les hôpitaux avec lesquels un contrat a été passé, et uniquement pour les patients qui y sont traités. La pharmacie peut également délivrer, à titre dérogatoire, des médicaments aux dispensaires dépendant de l'hôpital (polycliniques, centres psychiatriques, centres de PMI), ainsi qu'aux praticiens hospitaliers et à leurs patients dans le cadre d'un traitement ambulatoire.

La validité de ce contrat nécessite une autorisation de l'autorité compétente. L'autorisation est de droit si la fourniture de médicament se fait dans le respect de la réglementation en vigueur et si l'hôpital fourni se situe dans la même circonscription administrative ou dans une circonscription adjacente.

3.5 Des exceptions sont prévues et concernent notamment les pharmacies hospitalières :

Sont ainsi dispensés de demander cette autorisation :

- le grossiste pour le reconditionnement, le conditionnement ou l'étiquetage de médicaments sous une forme inchangée, pour autant qu'il ne délivre pas au consommateur de conditionnements spécifiques
- le détaillant pour le reconditionnement, le conditionnement ou l'étiquetage de médicaments sous une forme inchangée.
- le propriétaire d'une pharmacie, pour la fabrication de médicaments entrant dans le cadre habituel du travail pharmaceutique

L'exploitant d'un hôpital est également dispensé de la nécessité de demander une autorisation de fabrication pour autant qu'il dispose d'une pharmacie hospitalière autorisée conformément aux dispositions de la loi sur les pharmacies.

4. La fabrication des médicaments (loi relative aux médicaments et règlement relatif aux pharmacies)

4.1 Autorisation de fabrication § 13 AMG

Règle de principe :

Nécessité d'une autorisation pour fabriquer des médicaments, sérums, antigènes (...) dans le but de les délivrer à autrui dans le cadre d'une activité professionnelle.

Exceptions :

- propriétaire d'une pharmacie pour fabrication de médicaments entrant dans le cadre habituel du travail pharmaceutique
- reconditionnement par grossiste ou détaillant
- pharmacie hospitalière autorisée.

4.2 Respect du codex / pharmacopée § 55 AMG

Le codex, établi par le ministère fédéral, regroupe l'ensemble des règles pharmaceutiques reconnues sur la qualité, le contrôle, le stockage, la délivrance et la description des médicaments et des substances utilisées lors de leur fabrication. Il contient également des règles relatives à la qualité des récipients et des enrobages. Intervient aussi une commission du Codex.

4.3 Les responsabilités lors de la fabrication § 14 et 19 AMG

On distingue 3 responsables au cours de la fabrication :

- le *responsable de fabrication* est la personne sous la direction de qui le médicament est fabriqué (§14 MAG) ; compétence requise. Il est responsable de ce que les médicaments sont fabriqués, stockés et étiquetés conformément à la réglementation (§19 AMG).
- le *responsable du contrôle* est la personne sous la direction de qui le médicament est testé; compétence requise. Il est responsable de ce que le contrôle de la qualité des médicaments est mise en œuvre conformément à la réglementation (§19 AMG).
- le *responsable de la distribution* est la personne responsable de la distribution (commerciale) des médicaments (§14 MAG) ; pas de compétence requise mais il doit être identifié lors de l'autorisation de fabrication. Il est responsable de ce que les médicaments sont mis en circulation conformément aux exigences de la réglementation et que les prescriptions relatives à la publicité sont respectées (§19 AMG).

Les compétences requises dans les deux premiers cas sont l'approbation comme pharmacien ou un diplôme en pharmacie, biologie ou médecine humaine ou vétérinaire.

4.4 Conditions de fabrication : encadrement possible par voie réglementaire § 54 AMG

Le Ministère fédéral est autorisé à édicter des réglementations à l'égard des entreprises ou institutions qui livrent des médicaments ou dans lesquelles des médicaments sont développés, fabriqués, testés, stockés, emballés ou mis sur le marché, pour autant que cela soit nécessaire pour assurer une activité conforme aux règles et la qualité requise des médicaments (§ 54

AMG). Ces réglementations peuvent concerner toute la chaîne, y compris le contrôle des médicaments.

Ces dispositions s'appliquent aux pharmacies, pour autant que la fabrication de médicaments nécessite une autorisation au sens du § 13 AMG. Elles ne s'appliquent donc pas aux pharmacies hospitalières.

4.5 Conditions de mise en circulation :

Le produit doit notamment comprendre :

- nom et adresse du laboratoire (§9 AMG)
- conditions d'étiquetage (§10 AMG) et d'information du consommateur (§11 AMG) pour les médicaments prêts à l'emploi

4.6 Dispositions spécifiques aux pharmacies (ApoBetrO)

Outre la loi relative aux médicaments, s'appliquent dans le cas particulier de fabrication de médicaments dans une pharmacie des règles propres aux pharmacies.

La plupart des dispositions relatives aux pharmacies s'appliquent au cas des pharmacies hospitalières. Les règles, peu nombreuses, qui diffèrent sont les suivantes :

- personnel dirigeant la pharmacie §2 ApoBetrO
- personnel de la pharmacie §3 ApoBetrO
- conditions relatives aux locaux §4-2 à 4-5 ApoBetrO
- médicaments à avoir en stock § 15 ApoBetrO
- règles relatives à la délivrance § 17 ApoBetrO
- délivrance de médicaments vétérinaires sur prescription §19 ApoBetrO
- obligations relatives à la permanence des soins (horaires d'ouverture notamment) §23 ApoBetrO
- réception d'ordonnances § 24 ApoBetro

Parmi les règles communes, on relève plus particulièrement :

- des règles générales : par exemple la nécessité d'avoir un local adapté §4-1
- la nécessité de disposer du matériel scientifique nécessaire §5
- les règles générales sur la fabrication et le contrôle §6
- les règles relatives à la fabrication dans le Rezeptur §7
- les règles relatives à la fabrication dans le Defektur §8

Les règles relatives à la fabrication et au contrôle définies au §6 sont très générales. Par exemple :

- les médicaments fabriqués doivent être de la qualité nécessaire, être fabriqués et testés selon les règles pharmaceutiques reconnues, notamment celles du codex.
- Le contrôle des médicaments peut également être effectué, sous la responsabilité du pharmacien, hors de la pharmacie, dans un établissement titulaire d'une autorisation au sens du §13 AMG (autorisation de fabrication de médicaments) ou des §1 et 2 ApoG (autorisation d'ouvrir une pharmacie).

Les règles relatives à la fabrication dans le Rezeptur sont également très générales. Le Rezeptur (mot qui signifie également « composition ») est le lieu où sont préparées les préparations magistrales. Ces règles sont les suivantes : correspondre à la prescription ; ne pas

introduire d'autres composants que ceux de la prescription, sauf s'ils n'ont pas d'effet médical ou ne peuvent influencer sur les ingrédients actifs ; ne pas fabriquer si la composition est aberrante.

Les règles sont plus précises pour la fabrication dans le Defektur. Le terme de Defektur signifie l'examen et l'inventaire d'articles destinés à la vente et stockés en grande quantité, par exemple en ce qui concerne les dates de péremption (source : vocabulaire professionnel, site de l'Arbeitsagentur). Par extension, ce terme semble concerner également le lieu où sont fabriqués des médicaments en quantité plus importante.

Si des médicaments sont fabriqués à l'avance, dans le cadre du travail pharmaceutique courant, par lots d'une taille allant jusqu'à 100 boîtes ou dans une mesure équivalente par jour, un protocole de fabrication doit être établi (détail du protocole). La procédure, l'étendue, les résultats et la date du contrôle doivent figurer dans un protocole de contrôle. Il est possible de renoncer au contrôle du médicament pour autant que sa qualité est garantie par le protocole de fabrication. Dans ce cas, cela est mentionné dans le protocole de fabrication.

Les règles applicables à la fabrication en grande quantité dans le cadre du Defektur sont complétées par les dispositions du §9 (fabrication en gros). Ainsi,

- un pharmacien est responsable de la fabrication. Il est responsable de ce que les médicaments soient fabriqués, stockés, étiquetés et emballés conformément aux prescriptions encadrant la circulation des médicaments.
- Il ne peut être concomitamment responsable du contrôle des médicaments, à l'exception du conditionnement.
- Les médicaments doivent être fabriqués et stockés sur instruction écrite du responsable de la fabrication.

5. L'autorisation de mise sur le marché

5.1 Procédure de droit commun (§21 AMG)

Les spécialités pharmaceutiques ne peuvent être mises sur le marché qu'après autorisation de l'autorité fédérale compétente ou de la Commission ou du Conseil de l'UE (cf. règlement CE du Conseil n° 2309-93 du 22 juillet 1993). Il en va de même pour certains produits à usage vétérinaire. L'autorisation doit être demandée par le laboratoire pharmaceutique.

Dans le cas d'une spécialité fabriquée dans une pharmacie ou chez un autre détaillant sur la base d'une prescription unitaire et délivrée au consommateur sous une désignation unitaire, l'autorisation doit être demandée par le prescripteur.

5.2 Pas d'AMM pour une délivrance en interne et pour des quantités limitées

Sont dispensés de cette autorisation les médicaments:

- qui, en raison de prescriptions médicales ou dentaires fréquentes et justifiables, sont fabriqués dans le cadre de l'activité courante d'une pharmacie, dans la limite de 100 unités de conditionnement par jour et qui sont délivrés dans cette même pharmacie
- destinés à des essais cliniques sur l'homme

5.3 Une procédure simplifiée d'AMM s'applique de plus à certaines spécialités bien connues (§36 AMG) :

Ainsi, le ministère fédéral de la santé est habilité à dispenser d'AMM certaines spécialités pharmaceutiques, certains groupes de médicaments ou des médicaments sous certaines présentations, sur avis d'experts et avec l'accord du Bundesrat (deuxième chambre composée de représentants des Länder), à condition qu'ils ne risquent pas de mettre directement ou indirectement en danger la santé humaine ou animale et pour autant que des exigences de qualité, d'efficacité et d'innocuité soient prouvées.

L'autorisation peut être assortie de conditions particulières (fabrication, étiquetage, restriction du champ de prescription...). Cette procédure doit respecter les intérêts de l'industrie pharmaceutique et des professions médicales.

Cette procédure peut être utilisée dans le cas de médicaments génériques et la qualité des médicaments doit répondre à des règles définies.

5.4 Demande d'AMM

Dans le cas d'un médicament prêt à l'emploi fabriqué dans une pharmacie ou chez un autre détaillant sur la base d'une instruction (directive, prescription) homogène et remis au consommateur sous une dénomination homogène, l'autorisation doit être demandée par l'éditeur de l'instruction de fabrication. Si un médicament est fabriqué pour plusieurs pharmacies ou autres détaillants et s'il doit être remis au consommateur sous son nom et sous une dénomination homogène, alors c'est le fabricant qui doit demander l'autorisation. Cette procédure correspond à la description de la procédure STADA.

6. Pharmacovigilance

6.1 Organisation interne des fabricants

Les entreprises pharmaceutiques qui mettent des médicaments en circulation doivent désigner un responsable qualifié pour le suivi de la pharmacovigilance.

Cette obligation ne vaut pas, entre autres, pour les pharmacies hospitalières (ni pour les autres cas où l'autorisation de fabrication n'est pas nécessaire).

6.2 Obligation de déclaration

Les entreprises et institutions qui développent des médicaments, en fabriquent, font des essais cliniques, contrôlent, stockent, emballent, mettent en circulation ou font commerce de médicaments doivent auparavant enregistrer leur activité auprès de l'autorité compétente (ou de l'autorité fédérale compétente dans le cas d'essais cliniques). Si la fabrication de médicaments est envisagée dans un cas où une autorisation au titre du § 13 AMG n'est pas requise, les médicaments ainsi que leur description et leur composition doivent être déclarés (§ 67-1 et 67-2 AMG). Cependant, à l'exception des essais cliniques, les pharmacies (au sens de la loi sur les pharmacies) sont dispensées de cette obligation de déclaration.

Les entreprises pharmaceutiques qui mettent en circulation des médicaments dispensés d'AMM au titre du §36 AMG et qui ne sont pas autorisés à être diffusés en dehors des

pharmacies, doivent s'enregistrer sans délai auprès de l'autorité fédérale compétente. La déclaration doit comprendre la désignation employée et les composants employés non efficaces, pour autant qu'ils ne figurent pas dans le règlement pris en vertu du §36-1.

6.3 Dispositif de surveillance et de veille

Les entreprises ou institutions dans lesquelles des médicaments sont fabriqués, contrôlés, stockés, emballés ou mis en circulation ou dont il est fait commerce sont placées sous la surveillance de l'autorité compétence. Les personnes chargées de la surveillance disposent de pouvoirs d'enquête sur place et sur pièces et peuvent disposer de pouvoirs de police sanitaire (possibilité de fermer un établissement provisoirement en cas de danger imminent).

Le service compétent dispose de pouvoirs de police et peut interdire la diffusion de médicaments (notamment si les obligations de déclaration ou d'AMM ne sont pas remplies, les règles de fabrication pharmaceutiques n'ont pas été remplies, le médicament n'a pas d'effet thérapeutique, le médicament a des effets néfastes, les contrôles de qualité prescrits ne sont pas exécutés) § **69 AMG**.

Tableau récapitulatif

	Autorisation de fabrication	Conditions de fabrication	Contrôle du produit	Mise sur le marché	Pharmacovigilance – obligation de déclaration
	Land Disposition spécifique pour les pharmacies hospitalières.	Voie réglementaire par le Min. Fed. Santé Dispositions spécifiques pour les pharmacies	Voie réglementaire par le Min. Fed. Santé Dispositions spécifiques pour les pharmacies	Inst. féd. des médicaments et produits de santé Dispositions spécifiques pour les pharmacies	Inst. fed. des médicaments et produits de santé Dispositions spécifiques pour les pharmacies
Médicaments délivrés par un médecin et fabriqués sous la responsabilité immédiate de celui qui les administre §4a AMG	Exclu du champ de la loi sur le médicament §4a AMG	Exclu du champ de la loi sur le médicament §4a AMG	Exclu du champ de la loi sur le médicament §4a AMG	Exclu du champ de la loi sur le médicament §4a AMG	Exclu du champ de la loi sur le médicament § 4 AMG
Règle de principe	Nécessité de principe d'une autorisation de fabrication §13 AMG	Dispositions de l'AMG (not. § 4, 9, 10, 14, 19, 55 AMG). Réglementation de l'étiquetage possible par Min Fed Santé § 12 AMG Réglementation des conditions de fabrication possible par voie réglementaire par Min. Fed. Santé § 54 AMG	Conditions de contrôle établies par voie réglementaire Min Fed Santé § 54 AMG. NB : la méthode de contrôle interne est à joindre à la demande d'AMM.	Nécessité d'une autorisation de mise sur le marché § 21 AMG. AMM demandée par la firme pharmaceutique. Description des documents nécessaires § 22 AMG ; notamment la méthode de contrôle de la qualité ; des expertises doivent y être jointes §23 AMG.	Désignation d'un responsable de la pharmacovigilance par le laboratoire § 63a AMG Obligation de déclaration d'activité (fabrication, stockage, contrôle, commerce... de médicaments) § 67 AMG Interdiction de médicaments ou substances possible par Min Fed. Santé §6 AMG Rôle de veille et possibilité d'interdiction de médicaments par Inst. Fed. Médicaments et produits de santé § 69 AMG

Médicament prêt à l'emploi (Fertigarznei mittel) fabriqué dans une pharmacie ou chez un autre détaillant sur la base d'une instruction homogène				Nécessité d'une AMM , demandée par celui qui a réalisé l'instruction. § 21-3 AMG. Correspond à la description de la procédure STADA .	
Médicament ou groupes de médicaments dont l'efficacité, la qualité et l'innocuité sont prouvées				Dispense d'AMM par voie réglementaire , sur avis d'experts et après accord du Bundesrat. L'autorisation peut être assortie de conditions (étiquetage, fabrication etc). « Mise sur le marché standard » § 36 AMG.	Obligation d'enregistrement si mise en circulation § 67-5 AMG
Conditionnements ou reconditionnements (grossiste ou détaillant).	Pas besoin d'autorisation § 13-2 AMG.	§ 54 non valable si pas besoin d'autorisation § 13 AMG.	§ 54 non valable si pas besoin d'autorisation § 13 AMG.		
Pharmacies	NB : ouverture soumise à autorisation.	Conditions de fabrication variables selon la quantité Rezeptur §7 ApBetrO (préparation magistrale) Defektur §8 ApBetrO (préparations réalisées et	Règles relatives au contrôle § 6 ApoBetrO		Pas d'obligation de déclaration (ni déclaration d'activité, ni fourniture de la composition des médicaments) sauf essais cliniques § 67-3 AMG

		emballées à l'avance, dans la limite de 100 unités de conditionnement) complété par § 9 ApoBetrO			
Médicaments fabriqués par le propriétaire d'une pharmacie pour la fabrication de médicaments entrant dans le cadre habituel du travail pharmaceutique	Pas besoin d'autorisation §13-2 AMG.	§ 54 non valable car pas besoin d'autorisation § 13 AMG.	§ 54 non valable car pas besoin d'autorisation § 13 AMG.		
Fabrication dans le cadre de l'activité courante de la pharmacie, dans la limite de 100 unités de conditionnement par jour et délivrés dans la même pharmacie				Pas besoin d'AMM art. 21-2 AMG	
Cas des pharmacies hospitalières	Pas besoin d'autorisation de fabrication § 13-2 AMG. NB : autorisation d'ouverture nécessaire § 14 ApoG	§ 54 non valable (pas besoin d'autorisation au sens du § 13 AMG)	§ 54 non valable car pas besoin d'autorisation au sens du § 13 AMG.		Pas d'obligation de désigner un responsable pharmacovigilance § 63a

Sources : Arzneimittelgesetz ; Apothekengesetz ; Apothekenbetriebsordnung