

Sous traitance et préparations

Application aux préparations ophtalmiques

Christophe BARDIN

Service de Pharmacie - Pharmacologie -
Toxicologie

HÔTEL-DIEU

Externalisation des préparations quelles motivations?

Evaluation du rapport bénéfices / risques-contraintes

- Techniques de fabrications non-maîtrisées
- Conditions et contraintes environnementales non-satisfaites
- Non-disponibilité des matières premières
- Stratégie d'établissement, économique
- Personnel en nombre limité ou insuffisance de formation
- Exigences +++ d'assurance-qualité et contrôle-qualité
- Existences de PUI à activités très spécialisées

**Pourquoi fabriquer
des collyres à
l'hôpital ?**

Les collyres commercialisés

Peu de familles pharmacologiques représentées

- 1. Antiglaucomateux**
- 2. Mydriatiques et cycloplégiques**
- 3. Antimicrobiens**
- 4. Anti-inflammatoires**
- 5. Cicatrisants**
- 6. Anti-œil sec**
- 7. Divers**

Les collyres manquants ou faiblement représentés

- **Anti-infectieux**
 - Antiviraux
 - Antibiotiques
 - Antifongiques
 - Antiparasitaires
- **Immunosuppresseurs**
 - Ciclosporine (?!)
 - Sérum autologue

*Et incidence pathologies
infectieuses ↗ ↗*

Comment prend-t-on la décision de fabriquer un collyre à l'hôpital ?

Quels critères de décision ?

- Prescription
- Disponibilité
- Evaluation
 pharmaco-clinique
- Biodisponibilité

- Bibliographie
- Faisabilité
- Stabilité du principe actif
- Choix de l'excipient

Impératifs de fabrication

Formulation

Techniques de fabrication

Aspects réglementaires

Développement de la formulation

- Efficacité (concentration requise)
- Stabilité (concentration stable)
- Stérilité (sécurité microbiologique)
- Innocuité (sécurité pharmacologique)

L'approche de la formulation

Objectif de tout médicament : atteindre une concentration élevée (pour être efficace) au site d'action, pendant une période suffisante, afin d'accroître la probabilité d'une réponse convenable.

Contrainte : faire en sorte que cette concentration n'atteigne pas le seuil de toxicité.

Il est difficile d'atteindre une concentration oculaire efficace en raison d'une biodisponibilité médiocre due à :

- . La production des larmes,
- . L'absorption faible,
- . Le temps de résidence,
- . L'imperméabilité de la cornée.

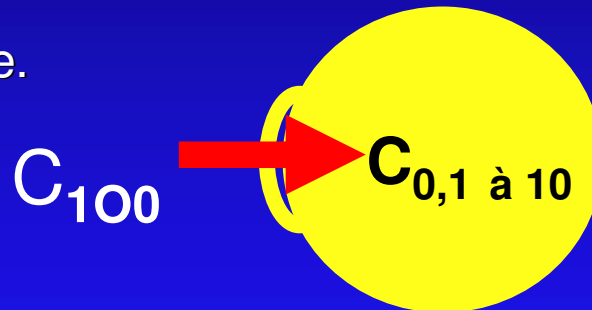
Formulation , faible biodisponibilité

Lésion superficielle : on atteint facilement des concentrations efficaces

Lésion profonde : si la cible du médicament est intra-oculaire, le médicament doit être absorbé de la région pré-oculaire vers la région intraoculaire au niveau de la cornée.

Malheureusement, l'absorption d'un médicament à travers la cornée est difficile : elle est

- imperméable
- de petite taille.



Les caractéristiques de perméation de la cornée favorisent le passage des composés lipophiles qui sont, eux-mêmes, très peu solubles dans l'eau.

⇒ **Formulation de médicaments faiblement solubles** : solutions huileuses, cyclodextrines ...

Composants dépourvus d'activité thérapeutique

Conservateurs antimicrobiens

Chlorobutanol (0,5%)

Méthyl- (0,03 - 0,1 %) et propyl (0,01-0,02%) *parabens*

Le réfrigérateur (+ 2°C à +8°C) est souvent l'élément conservateur le plus précieux

Tampons

Agents viscosifiants

Modification de la biodisponibilité

Agents d'ajustement d'osmolarité

Antioxydants

surfactants

Impératif majeur : la stérilité

- **Principaux germes à redouter :**
 - *Pseudomonas aeruginosa*,
 - *Staphylococcus aureus*,
 - *Candida albicans*,
 - *Aspergillus niger*,
 - *Escherichia coli*,
- Nécessité d'un **contrôle de stérilité** des lots produits

Les contraintes environnementales

1. Zone de préparation

- *Locaux de préparation des médicaments* : au minimum une pièce fermée équipée en fonction des besoins.

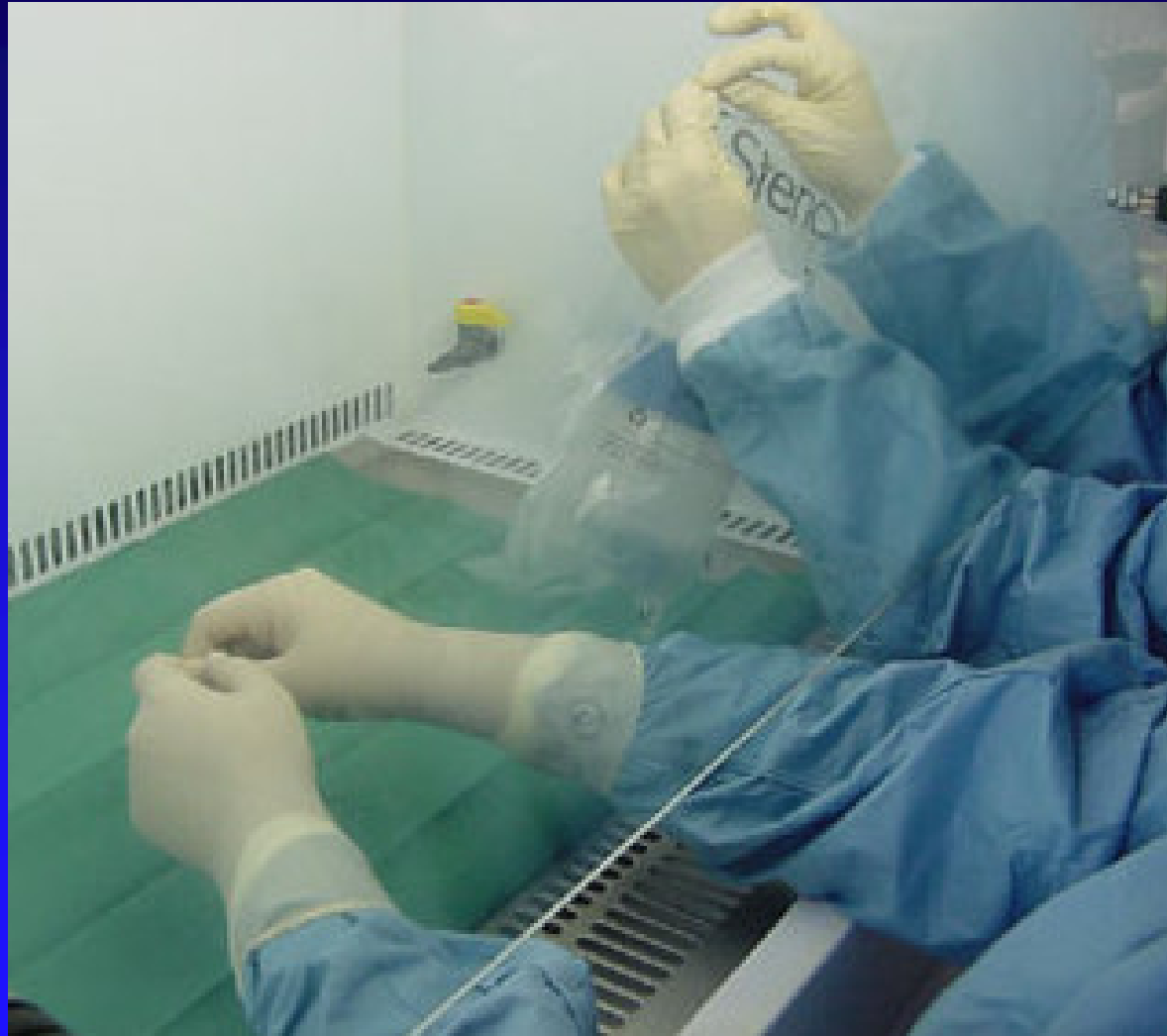
Equipements et installations spécifiques dédiées à la **préparation des médicaments stériles**

- *Matières premières et articles de conditionnement* stockés dans des zones de réserve - bonne conservation - conditions de sécurité conformes à la réglementation en vigueur et aux recommandations du fournisseur.
- *Substances et préparations dangereuses* stockées conformément à la réglementation des substances vénéneuses dans des zones d'accès contrôlé, séparées des autres substances ou préparations.

Isolateur de préparation



Manipulation sous hotte à flux laminaire



2. Zone de quarantaine

Prévue pour les produits en attente de contrôle : matières premières, articles de conditionnement, préparations...

3. Zone de Conditionnement

Conçue et organisée de façon à éviter tout risque de confusion ou de contamination.

4. Zone de conditionnement unitaire (ou de surconditionnement)

Dédiée au conditionnement des spécialités pharmaceutiques dont le conditionnement n'est pas adapté à la dispensation et des préparations.

- Ces zones ou locaux sont disposés selon **l'ordre logique des opérations** de préparation effectuées et selon les niveaux de propreté requise.
- Chaque poste de travail dispose d'une **surface suffisante** et est organisé pour éviter les erreurs et les contaminations croisées.

Zone annexes

- Echantillothèques
- Equipements de stockage à basse température
- Les médicaments, dispositifs médicaux et produits utilisés dans le cadre d'essais cliniques :
placés dans des zones d'accès contrôlé.
- Les médicaments et produits inflammables stockés conformément au règlement de sécurité

Locaux destinés aux contrôles

- Les contrôles physico-chimiques des médicaments sont réalisés dans des **locaux séparés et adaptés**. Ils sont séparés des autres zones.
- Le **laboratoire de contrôle microbiologique** est séparé des autres.
- Une zone de stockage convenable est prévue pour les échantillons et les dossiers.
- Les différentes activités réalisées à l'intérieur de ces locaux sont clairement délimitées et séparées.
- Les murs, plafonds, sols et paillasses sont en matériaux appropriés à leurs fonctions et résistants, faciles à nettoyer et à désinfecter, le cas échéant.

Zone de contrôle de lot



Essai de stérilité

**Objectif : répondre aux exigences de la Pharmacopée Européenne
4ème édition**

Le service a acquis le système Steritest® (Millipore) : réalisation de l'essai de stérilité en système clos par la méthode de filtration sur membrane. Manipulation effectuée sous hotte à flux d'air laminaire vertical.

Méthode validée en utilisant 3 souches de micro-organismes:
Staphylococcus aureus,
Pseudomonas aeruginosa et *Candida albicans*.

2 milieux de culture liquides utilisés

Le statut juridique des médicaments préparés à l'hôpital

Deux types d'activité, deux niveaux d'autorisations

- *Les préparations pharmaceutiques sont liées aux autorisations d'activités de la PUI*
- *Activités autorisées automatiquement dans toute PUI (activité de "base")*
 - gestion, approvisionnement et dispensation des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux stériles (DMS)
 - **préparations magistrales**
 - division des produits officinaux
- *Activités soumises à autorisation (activités optionnelles)*
 - **préparations hospitalières**
 - préparations pour expérimentations
 - délivrance d'aliments diététiques spéciaux
 - stérilisation des dispositifs médicaux
 - préparation des radiopharmaceutiques

Autorisations d'activités

- En matière **d'assurance qualité** des préparations :
 - Il doit y avoir adéquation entre les missions et :
 - les locaux
 - les moyens en personnel
 - les moyens en équipement
 - le système d'information

Déclaration des préparations hospitalières à l'AFSSAPS

- **Identification du déclarant**
- **Renseignement généraux relatifs à la préparation**
 - Dénomination de la préparation
 - Forme pharmaceutique
 - Dénomination de(s) la substance(s) active(s)
 - Dosage en substances actives
 - Indication thérapeutique et justification de l'utilisation
- **Données pharmaceutiques**
 - Dénomination de la matière première
 - Quantité de substance active par prise
 - Monographie à la pharmacopée
 - Indication de la conformité à la monographie de la Pharmacopée
 - Origine biologique
 - Provenance de la matière première
- **Nombre d'unités produites pendant la période considérée**

QUELS COLLYRES ?

Collyres anti-infectieux

« renforcés »

Amikacine

Amphotéricine B

Colistine

Erythromycine

PHMB

Ticarcilline

Vancomycine

Collyres « divers »

Ciclosporine

EDTA

Mitomycine C

Les collyres antibiotiques « renforcés »

Collyres plus concentrés que les spécialités commercialisées
Préparés à partir des solutions destinées à la voie intraveineuse.
Concentration = 1/3 de la concentration pour injection parentérale.
Très souvent associés en antibiothérapie probabiliste

Ex = **Amikacine + Ticarcilline + Vancomycine**

- **Toxicité locale non négligeable.** On les remplace éventuellement après quelques jours de traitement par des collyres type « spécialités » moins concentrés.
- **Kératites infectieuses** : efficacité +++
- **Efficacité non démontrée dans les endophtalmies** et ils ne seront utilisés que comme un adjuvant aux autres traitements.

L'exemple d'une préparation hospitalière

Collyre de ciclosporine à 2 %

Intérêt de la ciclosporine

- De nombreuses maladies de l'œil sont liées à un désordre immunitaire localisé au niveau des tissus oculaires et justifient l'emploi d'un médicament immunosuppresseur
- La corticothérapie au long cours expose à des effets indésirables.
- Des immunosuppresseurs plus spécifiques: ciclosporine, tacrolimus, ou sirolimus ont été recommandés. Leur puissance permet une réduction de la réaction immunitaire :

résultat clinique très significatif et toxicité réduite en comparaison avec celle des corticoïdes.

Indications médicales en ophtalmologie

On a proposé la ciclosporine dans

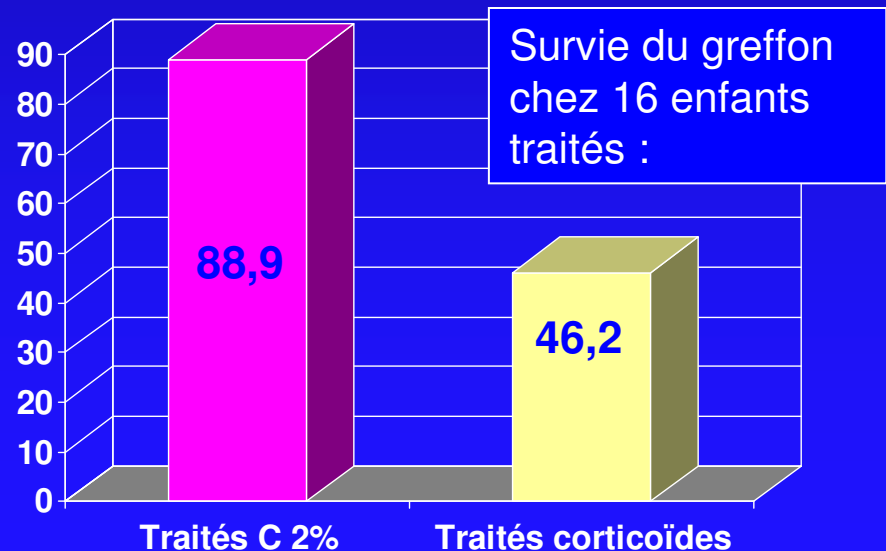
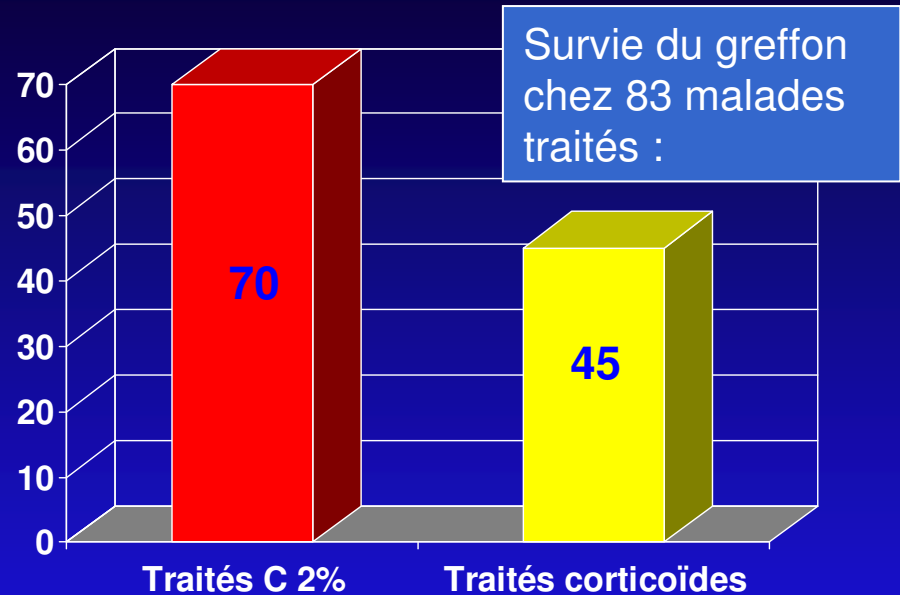
la kératoconjunctivites vernaes,
la kératoconjunctivite atopique,
le syndrome de l'œil sec
(kératites sèches),
les manifestations ophtalmiques

- du syndrome de Sjögren,
- de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH),

l'ulcère de Mooren,
la kératite de Thygeson,
le syndrome de Cogan,
la rétinopathie de « birdshot »,
la maladie de Behçet
les uvéites
le prurigo estival.

Indications chirurgicales

- **Kératoplasties à haut risque de rejet.**
- Toutes les techniques d'allogreffes cornéennes peuvent bénéficier de l'administration de collyre de ciclosporine.
- Résultats identiques à la ciclosporine administrée par voie systémique.
- En revanche, les effets indésirables sont largement minimisés lors de l'administration par voie locale



Voie locale ? Voie générale ?

- Ciclosporine par **voie systémique** ⇒ effets indésirables non négligeables (fonction rénale, tension artérielle, etc).
- **Biodisponibilité intra-oculaire** de la ciclosporine évaluée après administration systémique (voies orale ou intraveineuse) faible.
- **Efficacité incomplète** et toxicité non négligeable.

- **Intérêt des voies locales** ⇒ **oeil accessible**
- Spécialité ophtalmique de **ciclosporine à 0,05 %** : bonne activité lors du syndrome de l'œil sec (?).
- N'est pas indiqué dans la prévention du rejet de greffe de cornée à risque : concentration trop faible pour être efficace.
D'où **l'hypothèse d'un collyre de concentration plus élevée.**

Préparation du collyre de ciclosporine à 2 %

FORMULATION

(pour 20 à 25 collyres de 10 ml)

SANDIMMUN® ciclosporine (solution buvable)	50 ml
huile de ricin	200 ml

Aspects techniques:

Filtration stérilisante de la solution de ciclosporine (Sandimmun® buvable) et de l'huile de ricin

filtration sous vide : durée de 12 h pour 225mL d'huile de ricin...

Mélange en isolateur

Ajustement des volumes en fonction des résultats de contrôle qualité (teneur en ciclosporine) faits sur le mélange

Répartition en flacons

Contrôle de qualité des collyres de ciclosporine à 2%

CONTRÔLES DU LOT

1. Contrôle qualitatif

Identité des matières premières

Caractères organoleptiques

2. Contrôle quantitatif (teneur en principe actif) HPLC

3. Contrôle microbiologique

4. Contrôle du conditionnement

5. Contrôle de l'étiquetage

STABILITE

- Après stockage à température ambiante et à l'abri de la lumière, la concentration en ciclosporine A est stable pendant 12 mois

Etude du passage systémique

- Evalué par mesure de la ciclosporinémie
- **Technique** d'immunopolarisation de fluorescence
- 174 malades
- **Prélèvements** sanguins :
 - juste avant l'administration afin de s'assurer qu'ils ne reçoivent pas de ciclosporine,
 - 1 h après la 1^{ère} administration
 - 1 h après la 6^e administration (24^e h de traitement).
- **Résultat:**
- Ciclosporinémie < limite de détection de la méthode de dosage,
< 25 ng/ml

Des collyres pour qui ?

- Patients hospitalisés à l'Hôtel-Dieu
- Patients externes: « **vente aux particuliers** »
 - Dossier de rétrocession
 - Dispensation sur site ou envoi de collyres à domicile : toute la France +++++
- Patients hospitalisés dans d'autres hôpitaux

Sous-traitance

Le circuit économique

La fixation du prix

Grille facturation :

Matières premières pharmaceutiques, consommables pour fabrication et conditionnement, coûts entretien équipements, contrôles qualité (physico-chimiques et microbiologiques), coût personnels, coûts envois

Les conventions interhospitalières :

18 conventions en 2006

Cas d'une convention entre 2 hôpitaux de l'AP-HP :
contrat avec prestation inter-hospitalière

Prix

	Concentration En %	Prix (€)	Type de préparation
Amikacine	3,0	40,60	Hospitalière
Amphotéricine B liposomale	0,5	172,20	Hospitalière
Ciclosporine	2	42,20	Hospitalière
Ciclosporine	0,5	37,30	Hospitalière
Colistine	160 000 UI/ml	44,80	Magistrale
EDTA	2,2	24,30	Magistrale
Erythromycine	0,5	57,50	Magistrale
Mitomycine C	0,02	60,50	Magistrale
Mitomycine C	0,04	60,50	Magistrale
PHMB	0,02	37,50	Hospitalière
Ticarcilline	0,66	40,20	Hospitalière
Vancomycine	5,0	41,20	Hospitalière
Voriconazole	1,0	123,00	Magistrale

Flacons de 10 mL

Convention relative à l'achat par le Service de pharmacie du CHU de Nice de collyres fabriqués par le Service de Pharmacie de l'Hôtel-Dieu

Il est convenu entre : d'une part, le CHU de Nice, "**établissement donneur d'ordre**", sis 4, avenue Victoria – 06000 Nice, représenté par son directeur,

Et d'autre part, l'Hôtel-Dieu, "**établissement prestataire**", sis 1 place du Parvis Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04, représenté par sa directrice, ce qui suit :

Article premier : Objet de la convention

définir les modalités de sous-traitance de la préparation des collyres nécessaires aux activités du service de pharmacie le CHU de Nice, par le service de pharmacie de l'Hôtel Dieu.

Article 2 : Durée de la convention

La présente convention prendra effet le 1^{er} janvier 2005 pour une durée de 5 ans reconductible. Elle pourra être révisée à la demande de l'une ou l'autre des parties sous réserve d'une période de 3 mois d'information préalable (préavis de résiliation ou de révision de la convention).

Article 3 : Qualité des préparations objet de la convention

Les préparations sous-traitées sont fabriquées par l'établissement prestataire selon les procédures propres aux **Bonnes Pratiques de Préparations Hospitalières**.

Les procédures de l'établissement prestataire font l'objet d'une information à l'établissement donneur d'ordre à la demande de celui-ci chaque fois que l'établissement prestataire est sollicité.

Une **copie du bulletin d'analyse** sera fourni par l'établissement prestataire sur demande de l'établissement donneur d'ordre.

Article 4 : Modalités de commande et de livraison

Un bon de commande comportant la date, la (les) préparation(s) désirée(s) ainsi que les quantités nécessaires et la signature lisible d'un pharmacien est faxé par l'établissement donneur d'ordre à l'établissement prestataire, après accord téléphonique entre les deux services. Ceci afin de permettre un accord sur les quantités disponibles et l'urgence de la demande.

L'estimation des besoins est la suivante :

1 unité par mois	1 à 5 unités par mois	Plus de 5 unités par mois

L'acheminement des préparations entre les deux service de pharmacie est pris en charge par le transporteur mandaté par l'établissement donneur d'ordre.

Article 5 : Modalités de facturation

Le prix unitaire de chaque collyre est fixé, au 1^{er} juillet 2005, selon le tarif suivant : **diapo prix**

Il est modifié une fois par an en fonction des volumes de lots fabriqués et du coût des matières et des frais de fabrication et de contrôle.

La direction des services économiques de l'établissement prestataire adresse une facture à la direction des services économiques de l'établissement donneur d'ordre.

Le paiement devra intervenir dans un délai maximum de 50 jours à compter de la réception de l'avis des sommes à payer. Il sera effectué à l'ordre

M le Trésorier Payeur Général de l'AP-HP

- **Article 6 : Dispositions Annexes.**

- Les coordonnées des deux services de pharmacie sont les suivantes :

Service de Pharmacie	Hotel-Dieu, 1 place du Parvis Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04,	CHU de Nice, 4, avenue Victoria – 06000 Nice
Pharmacien gérant de la Pharmacie à usage intérieur	François CHAST	
Praticien responsable de l'activité	Marie-Laure BRANDELY	
Téléphone	01 42 34 82 93 (secrétariat) 01 42 34 89 46 (pharmacien) 01 42 34 82 34 bip 1116 (interne de garde)	01 (secrétariat) 01 (pharmacien) 01 bip (interne de garde)
Télécopie	01 42 34 85 90	

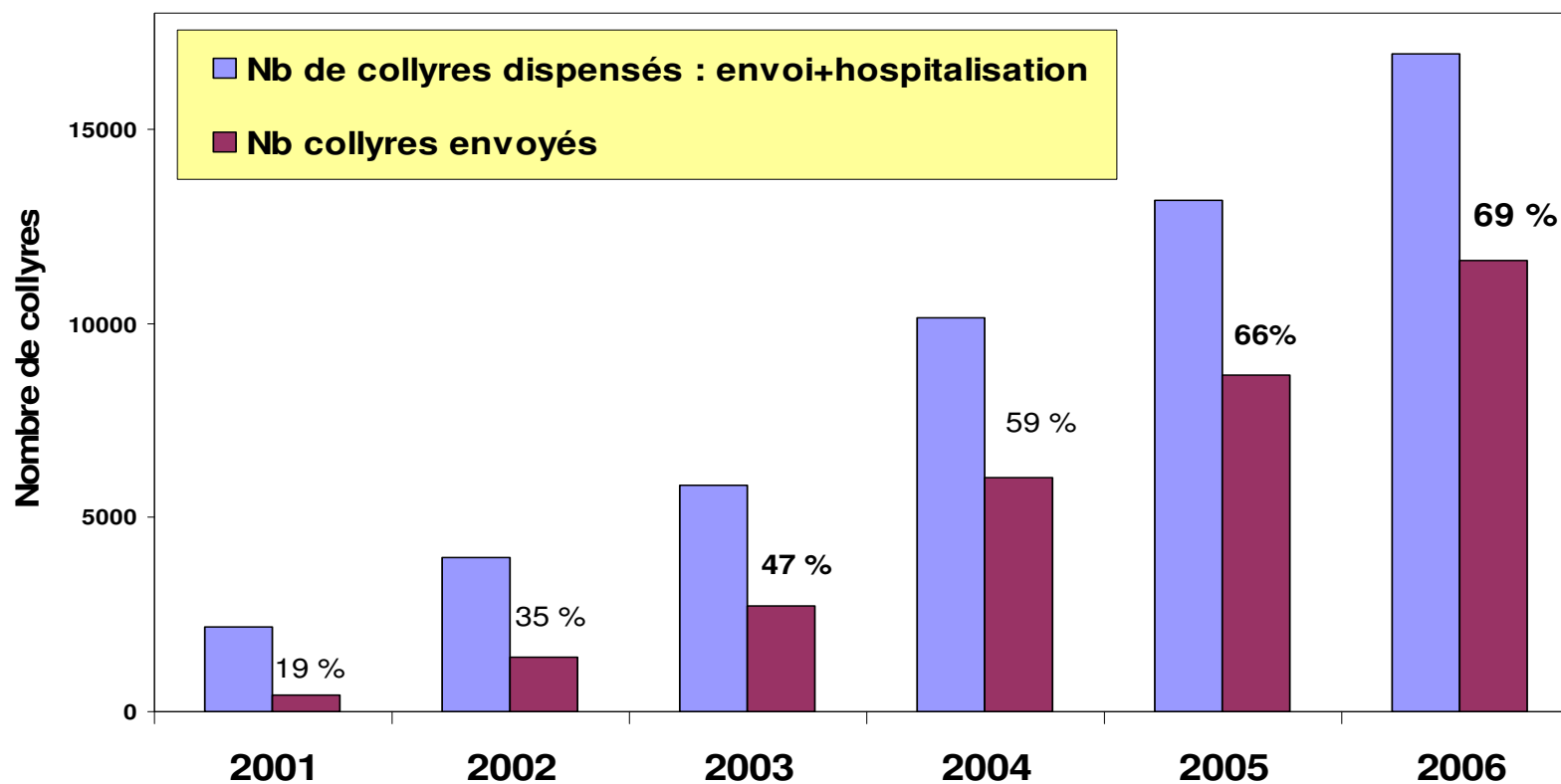
Le Directrice de l'Hôtel Dieu :	Le Directeur du CHU de Nice :
Le Chef du service de Pharmacie de l'Hôtel Dieu :	Le Chef du service de Pharmacie du CHU de Nice :

•Le directeur du CHU de Nice et la directrice de l'Hôtel-Dieu sont chargés de l'exécution de cette convention inter-hospitalière.

•FAIT à PARIS

•le 15 juin 2005

EVOLUTION DU NOMBRE DE COLLYRES DISPENSES ET ENVOYES
rétrocession patients ++++
conventions interhospitalières +
hospitalisation +



Aspects logistiques

Rétrocession aux patients (envoi des collyres au domicile patients) ou sous-traitance aux hôpitaux :

- Point de départ :
 - Ordonnance + attestation de prise en charge (rétrocession patients)
 - Bon de commande (sous-traitance)
- Préparation des colis (*envois dans toute la France*)
 - Système Colissimo[®] suivi (envois standards): 48 h
 - Ou Chronopost[®] (12h) pour collyres à 4°C ou envois urgents
 - Ou transporteurs type DHL (DOM-TOM)
- Logiciel de suivi des envois : appels téléphoniques, dossiers patients, créations étiquettes....
- Contrôle qualité par pharmacien des « colis » : vérification identification collyre
- Gestion des appels téléphoniques des patients pour les renouvellements (collyres de ciclosporine)