



Ministère des affaires sociales et de la santé

Direction générale de la santé
Sous-direction de la politique des
pratiques et produits de santé
Bureau du médicament

Personne chargée du dossier : Michel PORTENART
tél. : 01 40 56 50 22
fax : 01 40 56 47 92
mél. : michel.portenart@sante.gouv.fr

Le Directeur général de la santé

à

Mesdames et Messieurs les directeurs généraux des
agences régionales de santé
(pour exécution et transmission aux établissements
de santé)

INSTRUCTION N° DGS/PP2/2012/278 du 11 juillet 2012 relative à la législation applicable aux préparations magistrales et notamment aux préparations de seringues pour injection intravitréenne de la spécialité pharmaceutique AVASTIN®

Date d'application : immédiate
Classement thématique : Pharmacie

Validée par le CNP le 13 juillet 2012 - Visa CNP 2012-149

Résumé : La présente instruction a pour but de rappeler aux établissements de santé publics et privés la législation applicable aux préparations magistrales et notamment aux préparations de seringues pour injection intravitréenne de la spécialité pharmaceutique AVASTIN®
Mots-clés : Etablissements de santé – Préparation magistrale – Préparation hospitalière – AVASTIN® - injection intravitréenne
Textes de référence : Article L.5121-1 (1° et 2°) du code de la santé publique
Textes abrogés : Néant
Textes modifiés : Néant
Annexes : Néant
Diffusion : les ARS

RAPPEL LEGISLATIF

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament, a précisé la définition d'une préparation magistrale et d'une préparation hospitalière, en mentionnant explicitement qu'elles sont réalisées en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible (cf définitions ci-dessous) aux 1° et 2° de l'article L.5121-1 du code de la santé publique :

1° Préparation magistrale, tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament,, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-2 ;

2° Préparation hospitalière, tout médicament, à l'exception des produits de thérapies 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 disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 ou dans les conditions prévues à l'article L. 5126-2. 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 nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé .

MESURE A PRENDRE

Vous voudrez bien assurer la diffusion de ces dispositions et de cette instruction aux directeurs des établissements de santé publics et privés de votre région, en leur demandant d'informer les médecins et les pharmaciens chargés de la gérance des pharmacies à usage intérieur.

A cet égard, la spécialité pharmaceutique AVASTIN® (laboratoires ROCHE) a pour principe actif le bévacizumab, anticorps monoclonal humanisé recombinant s'opposant aux phénomènes de néovascularisation. Son autorisation de mise sur le marché prévoit son utilisation uniquement dans le traitement de certains cancers. Elle ne peut être prescrite que par des médecins spécialisés en oncologie et est réservée à l'usage hospitalier.

Cependant, elle serait utilisée en ophtalmologie, en particulier dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) en dehors de l'autorisation de mise sur le marché, en remplacement de la spécialité LUCENTIS® (laboratoires NOVARTIS) dont le principe actif est un anticorps monoclonal proche, le ranibizumab.

Alors que LUCENTIS® est présenté en flacon de solution injectable avec une aiguille-filtre, une aiguille pour injection et une seringue pour les injections intravitréennes, AVASTIN® est présenté en flacons de solution à diluer pour perfusion et nécessite la préparation de seringues. Cette préparation est d'autant plus délicate que la solution ne renferme pas de conservateurs et doit se faire dans les conditions les plus rigoureuses d'aseptie. Des cas

d'endophtalmie (infection de l'œil) ont été signalés dans la littérature scientifique et médicale ainsi que via le système de pharmacovigilance.

Des publications récentes ont confirmé les risques liés à l'utilisation d'AVASTIN® en ophtalmologie.

En application de ces définitions, la préparation de seringues par répartition aseptique d'une solution de bévacizumab (AVASTIN®), pour injection intravitréenne, est interdite, compte tenu de l'existence d'une spécialité adaptée (LUCENTIS®, ranibizumab) possédant une AMM pour le traitement de la DMLA et spécifiquement formulée et présentée pour les injections intravitréennes.

Je vous remercie de me tenir informé de toute difficulté rencontrée dans la mise en œuvre de cette instruction.

Le Directeur Général de la Santé

signé

Jean-Yves Grall



Ministère des affaires sociales et de la santé

Direction générale de la santé
Sous-direction de la politique des
pratiques et produits de santé
Bureau du médicament

Personne chargée du dossier : Michel PORTENART
tél. : 01 40 56 50 22
fax : 01 40 56 47 92
mél. : michel.portenart@sante.gouv.fr

Le Directeur général de la santé

à

Mesdames et Messieurs les directeurs généraux des
agences régionales de santé
(pour exécution et transmission aux établissements
de santé)

INSTRUCTION DGS/PP2/2012 du 10 août 2012 relative à la législation applicable aux préparations magistrales pour injection intravitréenne de la spécialité pharmaceutique AVASTIN® dans les situations où aucun médicament n'a d'AMM.

Date d'application : immédiate

Résumé : La présente instruction a pour objet de préciser et de compléter l'instruction DGS/PP2/2012/278 du 11 juillet 2012 1 relative à la législation applicable aux préparations magistrales et notamment aux préparations de seringues pour injection intravitréenne de la spécialité pharmaceutique AVASTIN®
--

Mots-clés : Etablissements de santé – Préparation magistrale – Préparation hospitalière – AVASTIN® - injection intravitréenne
--

Textes de référence : Article L.5121-1 du code de la santé publique
--

Textes abrogés : Néant

Textes modifiés : Néant

Annexes : Néant

Diffusion : les ARS

L'instruction DGS/PP2/2012/278 du 11 juillet 2012 relative à la législation applicable aux préparations magistrales et notamment aux préparations de seringues pour injection intravitréenne de la spécialité pharmaceutique AVASTIN® a indiqué que la préparation de seringues par répartition aseptique d'une solution d'AVASTIN®, pour injection intravitréenne, est interdite dans des indications (forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), dans l'oedème maculaire diabétique (OMD), et dans l'oedème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)) où il existe une spécialité adaptée (LUCENTIS®), spécifiquement formulée et présentée pour les injections intravitréennes, et possédant une AMM

L'objet de la présente instruction est d'apporter un complément d'informations pour ce qui concerne les autres indications oculaires pour lesquelles LUCENTIS® ni aucun autre médicament n'a d'AMM.

RAPPEL LEGISLATIF

La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament a introduit dans le code de la santé publique un article L. 5121-12-1 qui prévoit notamment que :

« I- Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve :

1° Que l'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, cette recommandation ne pouvant excéder trois ans ;

2° Ou que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

II. – Les recommandations temporaires d'utilisation mentionnées au I sont mises à disposition des prescripteurs.

III. – Le prescripteur informe le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament et porte sur l'ordonnance la mention : "Prescription hors autorisation de mise sur le marché".

Il informe le patient sur les conditions de prise en charge, par l'assurance maladie, de la spécialité pharmaceutique prescrite.

Il motive sa prescription dans le dossier médical du patient. »

J'ai saisi l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM) afin qu'elle élabore une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), en application du I de l'article L. 5121-12-1 précité, pour ce qui concerne les autres indications oculaires pour lesquelles LUCENTIS® ni aucun autre médicament n'ont l'AMM.

Dans l'attente de cette RTU, la prescription d'AVASTIN® est possible dans le respect des conditions du 2° du I et du III de l'article L. 5121-12-1 précité.

MESURE A PRENDRE

Vous voudrez bien assurer la diffusion de ces dispositions et de cette instruction aux directeurs des établissements de santé publics et privés de votre région, en leur demandant d'informer les médecins et les pharmaciens chargés de la gérance des pharmacies à usage intérieur.

Je vous remercie de me tenir informé de toute difficulté rencontrée dans la mise en œuvre de cette instruction.

Le Directeur Général de la Santé



Dr Jean-Yves Grall