

# Magistrales “orphelines” : préparations magistrales pour les patients atteints de maladies rares

M. Dooms<sup>1</sup>

## Termes MeSH

Drug compounding ; Rare diseases ; Orphan drug production.

Préparation de médicament ; Maladies rares ; Médicament orphelin.

## Mots-clés

Préparation magistrale ; Maladie rare ; Protocole de préparation ; Matière première orpheline ; Médicament orphelin.

## Résumé

Tant en pharmacie ouverte au public qu'en pharmacie hospitalière, la préparation magistrale permet d'offrir des traitements vitaux aux patients atteints de maladies rares. Ces médicaments doivent être préparés dans les meilleures conditions possibles sur base de procédures de préparation validées. Plus de 60 protocoles de préparation validés sont disponibles sur différents sites web professionnels (étrangers) et plusieurs autres doivent encore être établis. Les matières premières utilisées doivent être autorisées ou disposer d'un certificat d'analyse fourni par un laboratoire agréé. Ces matières premières doivent être facilement disponibles auprès des grossistes pharmaceutiques classiques et être remboursées sous des conditions normales. Il est également important que des rapports de préparation soient établis pour documenter ces préparations et conservés afin d'en garantir une complète traçabilité. Enfin, le pharmacien doit disposer des moyens nécessaires pour pouvoir offrir des soins pharmaceutiques corrects à ses patients atteints de maladies rares.

## Abstract

Pharmacists have the ability to compound medicinal products for their patients with rare diseases in the hospital as well as in the community pharmacy. These medicines need to be compounded in the best possible circumstances using validated operating procedures. More than 60 validated compounding procedures were identified on several professional websites and several others still need to be developed. All ingredients used in the preparation must bear an authorization number or a certificate of analysis and clear records of the compounding must be kept for full traceability and accountability. To meet the special needs of the patients with rare diseases, the active pharmaceutical ingredients need to be available through the usual pharmaceutical suppliers and should be reimbursed as all other pharmaceutical ingredients. Finally, pharmacists need to dispose of the correct tools to offer pharmaceutical care to patients with rare disorders.

1. Pharmacien hospitalier, UZ Leuven

## 1. Introduction

Une maladie rare est une maladie potentiellement mortelle et/ou gravement invalidante dont la prévalence est inférieure à 5 sur 10 000 en Europe. Les médicaments destinés à la prévention, au diagnostic ou au traitement des maladies rares sont appelés des médicaments orphelins. Toutes les entreprises pharmaceutiques n'investissent pas dans la recherche de traitements pour des affections à faible prévalence, toutefois les entreprises qui souhaitent investir dans la recherche et le développement de médicaments orphelins y sont encouragées par diverses mesures telles que allègements fiscaux, exclusivité commerciale, enregistrement simultané dans tous les États membres de l'Union Européenne et (souvent) remboursement intégral <sup>[1]</sup>. Actuellement, 163 médicaments orphelins ont accès au marché dans tous les États membres de l'Union Européenne et des centaines font l'objet d'essais cliniques <sup>[2]</sup>.

Plusieurs milliers de maladies rares sont connues <sup>[3]</sup>. La prévention, le diagnostic et le traitement de ces maladies se font au moyen de médicaments usuels ou orphelins, d'interventions chirurgicales (fente palatine par exemple), de transplantations (surtout des poumons et du foie), de pansements (épidermolyse bulleuse), de produits diététiques (phénylcétonurie par exemple), de kinésithérapie (mucoviscidose par exemple) et de préparations magistrales. En l'absence d'enregistrement systématique (il n'y a pas de registre national tel que le Registre belge du Cancer <sup>[4]</sup>), on estime que quelques dizaines de milliers de patients vivent avec une maladie rare dans notre pays. Chaque pharmacie ouverte au public a donc au moins un patient atteint d'une maladie rare pour lequel des préparations magistrales peuvent être nécessaires.

Plusieurs traitements existaient sous forme de préparation magistrale avant

d'obtenir le statut de médicament orphelin (Cystadane®, Cystadrops®, Gliolan®, Granupas®, Jorzeva®, Pedea®, Peyona®, Wilzin®). Mais depuis quelques années, l'EMA <sup>[5]</sup> reconnaît la préparation magistrale comme une « satisfactory method authorized in the Union ». En conséquence, la firme pharmaceutique doit démontrer un « avantage significatif » de la spécialité avant que le statut de « médicament orphelin » lui soit accordé. En d'autres termes, la préparation magistrale est reconnue dans l'Union Européenne et chaque nouveau médicament (orphelin) doit démontrer qu'il est meilleur que la préparation magistrale couramment utilisée. Si aucun médicament n'est enregistré pour une maladie rare déterminée, l'utilisation « off label » de médicaments usuels est fréquente. Cette utilisation off label a conduit à la mise sur le marché de plusieurs médicaments orphelins (Afinitor®, Cayston®, Litak®, Quinsair®, Raxone®, Revatio®, Siklos®, Tepadina®, Xaludrine®). Les préparations magistrales sont aussi parfois la seule solution pour le traitement de certains effets indésirables de médicaments orphelins utilisés pour des cancers rares, par exemple pour le traitement des réactions cutanées causées par des agents anticancéreux oraux.

80% de toutes les maladies rares ont une origine génétique <sup>[6]</sup>. La plupart des patients sont diagnostiqués dans les 8 centres génétiques du pays, le plus souvent après une analyse (complète) du génome. Ces centres sont en relation avec les 7 hôpitaux universitaires et avec les réseaux de référence européens <sup>[7]</sup>. Les tests biochimiques de diagnostic (biomarqueurs) sont généralement réalisés dans les laboratoires d'un hôpital de troisième ligne ou à l'étranger. Chaque hôpital universitaire a ce que l'on appelle une « Fonction maladies rares » pour le diagnostic multidisciplinaire et l'initiation des traitements. La poursuite des traitements et le suivi peuvent être effectués par des hôpitaux régionaux ou le pédiatre et le médecin généraliste.

## 2. Rôle du pharmacien

Les médicaments pour des maladies rares sont préparés et délivrés tant en officine hospitalière qu'en officine ouverte au public. La préparation et la distribution des médicaments (orphelins) pour le diagnostic ainsi que pour le traitement par voie parentérale des patients souffrant de maladies rares est une tâche du pharmacien hospitalier. La délivrance des formes entérales et de traitements pour la prévention des maladies rares lorsqu'ils existent (par exemple, suppléments d'acide folique en cas de désir de grossesse, vaccinations contre des pathologies importées) est du ressort du pharmacien d'officine. Les restrictions de l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) limitent parfois le remboursement de ces médicaments (orphelins) coûteux à la pharmacie hospitalière. Dans des cas exceptionnels, le passage à un traitement à domicile est possible, les médicaments (orphelins), désinfectants et matériaux stériles étant délivrés par le pharmacien d'officine. Un exemple d'un tel traitement à domicile est l'« Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy » ou OPAT <sup>[8]</sup>, traitement antimicrobien parentéral administré en ambulatoire (par exemple en cas de mucoviscidose ou d'hypertension pulmonaire). Outre la préparation et la délivrance, les pharmaciens sont bien placés pour assurer un suivi optimal de l'observance thérapeutique afin d'obtenir le meilleur résultat clinique possible. Les soins transmuraux peuvent certainement encore être améliorés, par exemple les pharmaciens hospitaliers n'utilisent pas les codes CNK, ce qui ne facilite pas l'échange transmurale d'informations (par exemple, au moyen de Vitalink).

Le Cadre pluriannuel pour les patients avec les pharmaciens d'officine <sup>[9]</sup> prévoit la mise en place de mesures pour simplifier la mise à disposition de préparations magistrales pour les patients atteints d'une maladie rare par le pharmacien d'officine.

Les pistes envisagées sont d'inclure les protocoles de préparation dans le Formulaire Thérapeutique Magistral <sup>[10]</sup>, de mettre à disposition les matières premières nécessaires via les grossistes pharmaceutiques classiques, de rembourser ces matières premières orphelines et de développer des protocoles d'analyse si ceux-ci n'existent pas encore. Pour les préparations orphelines à risque (par exemple pour des cancers rares), la délégation peut être envisagée. La délégation est déjà possible dans des cas spécifiques tels que les préparations à risque, les allergènes, les céphalosporines et les pénicillines ou toutes les préparations stériles. Au Royaume-Uni, par exemple, il existe des « Special Order Manufacturers » auxquels ces préparations peuvent être déléguées.

Les préparations orphelines sont une alternative pour permettre la poursuite d'un traitement vital en cas d'éventuelles ruptures de stock de médicaments orphelins <sup>[11]</sup>. Également, lorsqu'un médicament n'est pas disponible dans notre pays et doit être importé (Ammonaps®), la préparation magistrale peut offrir une solution rapide. C'est aussi le cas lorsqu'un médicament utilisé off label pour une maladie rare est retiré (Mexitil®), la préparation magistrale peut alors permettre de poursuivre le traitement et éviter que le médicament doive être importé. Outre les préparations magistrales réalisées à partir d'une matière première, des préparations sont aussi régulièrement réalisées à partir d'une spécialité afin d'adapter la dose ou en raison de l'indisponibilité de la matière première (par exemple l'acide ursodésoxycholique).

Comme c'est le cas pour toutes les préparations magistrales et officinales, il est important que ces préparations faites en pharmacie soient réalisées dans les meilleures conditions possibles, par du personnel qualifié et suivant des protocoles de préparation validés. Un rapport de préparation doit, pour chaque préparation, toujours être établi et conservé. La qualité des préparations peut être évaluée en participant au programme de qualité des préparations, une initiative

**Tableau 1 : Points d'attention pour les préparations magistrales orphelines**

- ✓ Il est très important d'utiliser la forme chimique correcte (sel, ester, teneur en eau, énantiomère) pour la préparation.
- ✓ Étant donné qu'il s'agit le plus souvent de traitements chroniques de longue durée, les matières premières orphelines arrivent rarement à expiration.
- ✓ Pour les préparations faiblement dosées (3,4-diaminopyridine, phosphate de primaquine) et surtout pour les triturations (glycopyrrolate), une attention particulière doit être accordée à l'uniformité de masse et au contenu (pour les gélules) ainsi qu'à l'homogénéité des triturations.
- ✓ Une seringue-doseuse est jointe aux formes orales liquides lors de la délivrance afin de garantir l'administration d'une dose correcte.
- ✓ Toute conversion des « unités internationales » (comme pour les vitamines) en milligrammes doit être vérifiée.

du secteur pharmaceutique. Grâce à ce programme d'autocontrôle, le pharmacien peut faire évaluer la qualité de ses propres préparations. Cela fait partie du système de qualité de la pharmacie. Jusqu'à présent, aucune préparation orpheline n'a encore fait l'objet de ce programme.

### 3. Protocoles de préparation validés

Beaucoup de pharmacies conservent leurs propres protocoles de préparation non-validés, souvent copiés de prescriptions médicales ou de formulaires édités par des associations professionnelles de médecins et de pharmaciens, sur des fiches ou des cahiers. On trouve également des formules de préparations dans des ouvrages officiels (Pharmacopée Belge 5<sup>ème</sup> édition, Formulaire National 6<sup>ème</sup> édition). Certaines formules anciennes (solution de Joulie PB V, solution de Shohl <sup>[12]</sup>) restent encore très utiles. Progressivement, ces anciens documents sont remplacés par des protocoles de préparation validés (Figure 1). Une analyse de plusieurs sites web étrangers a permis de rassembler des dizaines de modes opératoires validés de préparations magistrales prescrites et préparées pour des patients atteints de maladies rares <sup>[13]</sup> (Tableau 2). Ces protocoles sont disponibles sur Internet et établis par des organismes officiels (FTM), des associations professionnelles (QMP),

des revues (Compounding Today, International Journal of Pharmaceutical Compounding) ou de grands hôpitaux.

Parmi les procédures publiées sur ces sites, au moins une soixantaine de protocoles de préparation validés disponibles gratuitement peuvent être utilisés pour la réalisation de préparations magistrales pour des patients atteints de maladies rares <sup>[13]</sup> et également pour la fabrication industrielle de médicaments orphelins. En Belgique, les protocoles manquants peuvent être développés par des laboratoires et des associations professionnelles, testés dans la pratique quotidienne et publiés dans le Formulaire Thérapeutique Magistral. Différentes organisations ont mis en place des « boîtes à questions » en ligne <sup>[14]</sup> via lesquelles des formules de toutes sortes sont partagées et les difficultés de mise en œuvre discutées.

L'European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM) a établi des directives pour les médicaments préparés à l'avance en petits lots. Celles-ci stipulent que l'assurance-qualité de ces préparations doit être supérieure à celle des préparations magistrales réalisées *ex tempore* <sup>[15]</sup>. Des firmes externes peuvent être engagées pour effectuer ces préparations, sur place, dans l'officine ou la pharmacie hospitalière, avec leurs propres appareils, bien sûr toujours sous la responsabilité du pharmacien titulaire.

## Citric Acid, Potassium Citrate, and Sodium Citrate Solution

## Rx

For 100 mL		
	Per 100 mL	Per 5 mL
Citric acid	6.7 g	334 mg
Sodium citrate	10 g	500 mg
Potassium citrate	11 g	550 mg
Purified water	qs 50 mL	
Simple syrup	qs 100 mL	

## METHOD OF PREPARATION

1. Calculate the required quantity of each ingredient for the total amount to be prepared.
2. Weigh and/or measure each ingredient accurately.
3. Add the citric acid, sodium citrate, and potassium citrate to sufficient purified water to make 50 mL.
4. Add sufficient simple syrup to final volume and mix well.
5. Package and label.

## PACKAGING

Package in tight, light-resistant containers.<sup>1</sup>

## LABELING

Keep out of reach of children. Use only as directed.

## STABILITY

A beyond-use date of 14 days in a refrigerator can be used for this preparation.<sup>1</sup>

## USE

This preparation has been used in the treatment of metabolic acidosis and as an alkalizing agent in conditions where long-term maintenance of an alkaline urine is desirable.

## QUALITY CONTROL

Quality-control assessment can include weight/volume, pH, specific gravity, active drug assay, color, rheological properties/pourability, physical observation, and physical stability (discoloration, foreign materials, gas formation, mold growth).<sup>2</sup>

## DISCUSSION

No longer commercially available, Polycitra Syrup contained (Per teaspoonful [5 mL]) potassium citrate monohydrate 550 mg, sodium citrate dehydrate 500 mg, and citric acid monohydrate 334 mg. Each mL contains 1 mEq potassium and 1 mEq sodium ion and is equivalent to 2 mEq bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ).<sup>3</sup>

**Citric acid** ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , MW 210.14, citric acid monohydrate) occurs as colorless or translucent crystals, or as a white crystalline, efflorescent powder that is odorless and has a strong, tart, acidic

taste. One gram is soluble in less than 1 mL of water and 1.5 mL of ethanol.<sup>4</sup>

**Sodium citrate** ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$ , MW 258.07, trisodium citrate, anhydrous; dihydrate, MW 294.10) occurs as colorless crystals or as a white, crystalline powder. The hydrous form is freely soluble in water (1 g in 1.5 mL) and very soluble in boiling water (1 g in 0.6 mL); it is insoluble in alcohol. Sodium citrate is used in food products to adjust the pH of solutions and also as a sequestering agent. The bulk material should be stored in an airtight container in a cool dry place. Each gram of the dehydrate represents approximately 10.2 mmol of sodium and 3.4 mmol of citrate; each gram of the anhydrous represents approximately 11.6 mmol of sodium and 3.9 mmol of the citrate.<sup>5</sup>

**Potassium citrate** ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{K}_3\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , MW 324.41) occurs as transparent crystals or as a white, granular powder. It is odorless, has a cooling, saline taste, and is deliquescent when exposed to moist air. It is freely soluble in water and almost insoluble in alcohol. It is used in the treatment of metabolic acidosis and as an alkalizing agent in conditions where long-term maintenance of an alkaline urine is desirable.<sup>1,6</sup>

**Purified water** is water that is obtained by distillation, ion exchange, reverse osmosis, or some other suitable process. Water has a specific gravity of 0.9971 at room temperature, a melting point at 0°C, and a boiling point at 100°C. It is miscible with most polar solvents and is chemically stable in all physical states (ice, liquid, steam).<sup>7</sup>

**Syrup** (simple syrup) is a clear, sweet vehicle used as a sweetening agent and the base for many flavored and medicated syrups. It contains 85% w/v sucrose in water and has a specific gravity of not less than 1.30. It should be stored in tight containers, preferably in a cool place.<sup>1</sup>

## REFERENCES

1. United States Pharmacopeial Convention, Inc. *USP Pharmacists' Pharmacopeia*. 2nd ed. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention, Inc.; 2008: 388, 775–779, 797–831, 1456.
2. Allen LV Jr. Standard operating procedure for quality assessment of oral and topical liquids. *IJPC* 1999; 3(2): 146–147.
3. [No author listed.] *Physicians' Desk Reference*. 48th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Data Production Company; 1994: 575.
4. Amidon GE. Citric acid monohydrate. In: Rowe RC, Sheskey PJ, and Quinn ME, eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2009: 181–183.
5. Amidon GE. Sodium citrate dihydrate. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2009: 640–642.
6. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP et al. *Lexi-Comp's Drug Information Handbook*. 13th ed. Hudson, OH: Lexi-Comp, Inc.; 2005: 1226–1227.
7. Dubash D, Shah U. Water. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2009: 766–770.

**Tableau 2 :** Modes opératoires validés de préparations magistrales pour des patients atteints de maladies rares

Préparation magistrale	Monographie	Protocole de préparation	DDD	Indication	Autorisation
Citrate de potassium/citrate de sodium solution orale	Ph. Eur.	FNA (prep), IJPC		Acidose tubulaire rénale	*
Dapsone 2 mg/ml solution orale	Ph. Eur.	USP Compounding Compendium	50 mg	Dermatite herpétiforme	*
Glycopyrrolate 0,5 mg/ml solution orale	USP	CT, Fagron, IJPC, IWK, NZ	3 mg		*
Lévodopamine 200 mg/ml solution orale <sup>1</sup>	Ph. Eur.	CT	2000 mg	Déficit du cycle de l'urée	*
Midazolam 0,5% spray nasal <sup>2</sup>	Ph. Eur.	FFP	15 mg		
Midazolam 2,5% spray nasal <sup>2</sup>	Ph. Eur.	OpenAPO	15 mg		
Pénicillamine 50 mg/ml solution orale <sup>1</sup>	Ph. Eur.	Fagron	500 mg	Maladie de Wilson	*
Phénylbutyrate de sodium 200 mg/ml solution orale <sup>3</sup>	Ph. Eur.	IJPC, USP40	20 000 mg	Hyperammoniémie	
Phosphate monosodique dihydraté 156 mg/ml solution orale	Ph. Eur.	CT,FNA			*
Potion de Joulie (phosphate disodique)	Ph. Eur.	HUG, IJPC			*
Primaquine phosphate 6 mg/5 ml solution orale	Ph. Eur.	MPA	30 mg	Hypnozoïtes	
Propranolol 1 mg/ml solution orale	Ph. Eur.	Fagron, FFP, IJPC, IWK, SEFH	(3 mg/kg)	Hémangiome	*
Propranolol 5 mg/ml solution orale	Ph. Eur.	CHEO, FPP, NZ	(3 mg/kg)	Hémangiome	*
Pyridoxal phosphate 25 mg/ml solution orale		NC	30 mg	Déficit en pyridoxamine 5'-oxidase	
Riboflavine 10 mg/ml solution orale	Ph. Eur.	CRI, Fagron		Déficit en acyl-CoA déshydrogénase	*
Shohl solution	Ph. Eur.	FN V		Acidose tubulaire rénale	
Sildénafil citrate 2,5 mg/ml solution orale	Ph. Eur.	CHEO, IWK, MPA, NZ, SEFH, USP40		Hypertension artérielle pulmonaire	*
Ursodésoxycholique acide 15 mg/ml solution orale	Ph. Eur.	FFP	750 mg	Anomalie de la glycosylation	
Ursodésoxycholique acide 20 mg/ml solution orale	Ph. Eur.	IWK, MPA, NC	750 mg	Anomalie de la glycosylation	
Ursodésoxycholique acide 50 mg/ml solution orale	Ph. Eur.	CHEO, CRI, NZ, USP40	750 mg	Anomalie de la glycosylation	
Zinc sulfate solution orale	Ph. Eur.	FNA	600 mg	Maladie de Wilson	*

1. Hygroscopique 2. Stupéfiant 3. Frigo

**Tableau 3 :** Exemples de sites web proposant des protocoles pour la réalisation de préparations à base de matières premières orphelines

**Children's Hospital of Eastern Ontario :** [www.cheo.on.ca/en/healthcareprofessionalsforpharmacists](http://www.cheo.on.ca/en/healthcareprofessionalsforpharmacists)

**Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC) :** <http://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/>

**Formulacion en Farmacia Pediatrica :** [www.manuelaatienza.es/03\\_formulacion.htm](http://www.manuelaatienza.es/03_formulacion.htm)

**Formulaire Nationale de France :** <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Formulaire-national>

**Formularium Nederlandse Apothekers :** [www.knmp.nl/producten-en-diensten/fna-boek](http://www.knmp.nl/producten-en-diensten/fna-boek)

**United States Pharmacopoeia (USP) – National Formulary (NF) :** [www.usp.org/store/products/usp-nf](http://www.usp.org/store/products/usp-nf)



## 4. Matières premières (orphelines)

L'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) distingue trois sortes de matières premières destinées à la réalisation de préparations :

1/ les matières premières autorisées, 2/ les matières premières (orphelines) avec un certificat d'analyse fourni par un laboratoire agréé et livrées par un fournisseur de matières premières autorisé (éventuellement importées de l'étranger), 3/ les matières premières avec un certificat d'analyse fourni par un laboratoire agréé, non livrées par un fournisseur de matières premières autorisé mais demandées par un pharmacien (hospitalier) pour le traitement de patients ayant des besoins particuliers (rares). Au moment de la publication de cet article (septembre 2018), l'arrêté royal pour confirmer ce dernier statut est encore en préparation. Les matières premières de la première catégorie peuvent être utilisées pour la réalisation de préparations magistrales et officinales ; celle de la deuxième catégorie uniquement pour des préparations magistrales et celles de la troisième catégorie uniquement dans des circonstances exceptionnelles et donc certainement pas pour des préparations officinales <sup>[16]</sup>.

**Tableau 4 :** Exemples de matières premières orphelines sans numéro d'autorisation

Acide chénodésoxycholique (Ph. Eur.)
Acide cholique (pas de monographie)
L-citrulline (USP/dietary supplements)
Créatine (pas de monographie)
3,4-diaminopyridine (DAC)
Diphencyprone (pas de monographie)
Glycine (Ph. Eur.)
Hydroxocobalamine (Ph. Eur.)
Phosphate de primaquine (Ph. Eur.)
Phosphate de pyridoxal (pas de monographie)

L'INAMI rembourse plusieurs matières premières autorisées, actuellement aucune matière première (orpheline) de la deuxième catégorie (mais vraisemblablement bien après mise en œuvre du Cadre pluriannuel pour

les patients avec les pharmaciens d'officine <sup>[10]</sup>) et les matières premières de la troisième catégorie - espérons-le - après reconnaissance de leur statut par l'AFMPS.

Pour la plupart des matières premières utilisées pour des préparations orphelines, une monographie est disponible dans une Pharmacopée européenne (PB, Ph. Eur.) ou non (NF, USP), laquelle peut être utilisée pour établir le certificat d'analyse. Ce n'est pas le cas pour un petit nombre de matières premières (par exemple le phosphate de pyridoxal). Toutefois, ces monographies pourraient être établies par nos laboratoires d'analyse, un certificat d'analyse étant obligatoire pour l'utilisation d'une matière première dans une préparation magistrale.

Si la matière première n'est pas disponible dans notre pays, elle doit être importée avec notification auprès de l'AFMPS et être à nouveau analysée dans un laboratoire agréé <sup>[17]</sup>. Les certificats émis par des entreprises chimiques connues ne sont pas valables ici. Une autorisation d'importation et de fabrication n'est pas nécessaire tant que la préparation est réalisée dans la pharmacie pour un patient déterminé sur base d'une prescription (mais bien pour les stupéfiants et les psychotropes). Dans des cas exceptionnels, des obligations particulières peuvent être d'application. Par exemple, lorsque l'utilisation de la matière première est uniquement autorisée sous des conditions très strictes (fenfluramine) et qu'il a été démontré qu'elle peut être utilisée pour le traitement d'une maladie rare (épilepsie réfractaire), la préparation magistrale doit être réalisée dans une pharmacie hospitalière <sup>[18]</sup> sous réserve de l'approbation du comité d'éthique de l'hôpital et de la notification à l'AFMPS. Dans les pays voisins, une « déclaration du médecin » est parfois demandée ou un « consentement éclairé » du patient pour éviter d'éventuels problèmes juridiques.

Parfois, la matière première n'est pas commercialisée et doit être synthétisée, par exemple pour les patients atteints de cystinose. Afin de masquer le très mauvais goût/odeur de la cystéamine, la phosphocystéamine est synthétisée à la

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de la KULeuven. La matière première peut y être commandée, mais la préparation et la matière première doivent être payées intégralement. Le remboursement est dans ce cas bien entendu exclu.

Certaines matières premières orphelines ne figurent toujours pas sur la liste des matières premières admises au remboursement par l'INAMI (par exemples, le phénylbutyrate de sodium, le phosphate de primaquine, le phosphate de pyridoxal), mais on peut espérer que les négociations du Cadre pluriannuel pour le patient avec les pharmaciens aboutiront à les faire figurer sur cette liste et à leur remboursement.

## 5. Problèmes liés aux médicaments

Les causes de problèmes liés aux médicaments sont multiples et peuvent survenir à chaque étape de la chaîne du médicament : synthèse, production, conservation, prescription, préparation, délivrance et administration par des aidants proches ou prise par le patient lui-même. Des protocoles de préparation validés ne peuvent pas exclure les erreurs de prescription et de préparation, mais peuvent les réduire considérablement. En outre, les rapports de préparation peuvent fournir plus de transparence sur le déroulement du processus de préparation, ce qui peut être utilisé pour adapter la procédure afin d'éviter des erreurs similaires dans le futur. Une notice pour le patient accompagnant une préparation magistrale avec des instructions claires concernant les modalités d'administration, ainsi que des informations sur les effets indésirables, peut être utile au patient. Des effets indésirables inconnus concernant des préparations magistrales peuvent toujours être signalés aux autorités compétentes (EudraVigilance, AFMPS) par toute personne impliquée, que ce soit le médecin, le pharmacien ou le patient.

Exceptionnellement, des effets indésirables peuvent se manifester chez le préparateur même par contact avec la peau ou par inhalation (réactions allergiques aux matières premières), mais par le port de vêtements appropriés et la

prise d'autres mesures, ceux-ci peuvent généralement être évités. Lorsque des produits cytotoxiques sont manipulés, il est indispensable de prendre les mesures de protection adéquates.

## 6. Remboursement des préparations magistrales

Si la matière première figure sur la liste des matières premières autorisées de l'AFMPS et la liste positive des produits remboursables par l'INAMI, le remboursement suit la voie normale. S'il n'y a pas de remboursement, le patient doit payer lui-même le montant total. En cas d'importation de la matière première, des coûts supplémentaires d'importation et d'analyse par un laboratoire agréé sont à prendre en compte. Exceptionnellement, le Fonds Spécial de Solidarité (FSS) octroie aux patients souffrant d'une affection très grave une intervention financière pour certaines prestations médicales qui ne sont pas remboursées par la couverture « régulière » de l'assurance maladie obligatoire (Tableau 5).

En cas d'hospitalisation, les coûts de la préparation magistrale sont inclus dans les frais d'hospitalisation et sont donc gratuits pour les patients hospitalisés. Si le patient n'est pas hospitalisé et que la préparation magistrale doit être effectuée par la pharmacie hospitalière, des frais fixes sont facturés à ce patient ambulatoire. Si la préparation magistrale est réalisée à base d'une spécialité pharmaceutique enregistrée, le remboursement éventuel de cette spécialité s'applique en plus du ticket modérateur de la préparation, à condition cependant que la voie d'administration ne soit pas modifiée et qu'il ne s'agisse pas d'une forme à libération modifiée : les gélules/comprimés utilisés pour réaliser une forme orale liquide restent remboursés. Ces préparations sont souvent nécessaires pour des patients très jeunes ou des patients ayant des problèmes de déglutition ou dans un contexte palliatif. Lorsque la forme d'administration est modifiée, il n'y a pas de remboursement (par exemple, utilisation d'une poudre orale pour une forme topique ou d'une poudre pour usage parentéral pour une gélule).

Pour les médicaments orphelins enregistrés intégralement remboursés, la préparation magistrale n'offre pas d'avantage financier pour le patient <sup>[19]</sup>. Pour un médicament orphelin non remboursable (Firdapse®, Kolbam®, Orphacol®, Pedea®, Peyona®, Wilzin®), la préparation magistrale est toujours plus avantageuse pour le patient <sup>[20]</sup>, de même pour des médicaments partiellement remboursés pour lesquels la différence peut encore être significative (Hemangiol®). De même en utilisant une matière première déjà remboursée, le prix pour les autorités peut être beaucoup plus bas que le prix de la spécialité (Figure 2). Compte tenu de la faible prévalence des maladies rares et des économies potentielles, le remboursement des préparations orphelines devrait avoir la préférence. L'Academisch Medisch Centrum d'Amsterdam va maintenant se charger de préparer lui-même des gélules d'acide chénodésoxycholique pour tous les patients (+/- 50) atteints de xanthomatose cérébrotendineuse aux Pays-Bas, la firme ayant quintuplé le prix du médicament orphelin ce qui a eu pour conséquence l'arrêt de son remboursement par le gouvernement. La préparation officinale de gélules est maintenant remboursée à un prix correct aux Pays-Bas <sup>[21]</sup>. Cette préparation est également réalisée depuis une dizaine d'années par la pharmacie hospitalière de l'UZ Leuven pour leurs propres patients avec de très bons résultats cliniques.

**Tableau 5 :** Exemples de matières premières orphelines non-remboursées pour lesquelles le Fonds Spécial de Solidarité intervient

Substance pharmaceutique	Indication
3,4-diaminopyridine	Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton
Acide chénodésoxycholique	Xanthomatose cérébrotendineuse
Benzoate de sodium	Hyperammoniémie
Cidofovir	Off label - Multiple
Citrate de potassium	Affections rénales avec lithiase rénale telles que cystinurie, hyperoxalurie primitive, syndrome de Fanconi, syndrome de Gitelman, déficit en ornithine transcarbamylase, ...
D,L-3-hydroxybutyrate de sodium	Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases
L-citrulline	Déficit en carbamoyl-phosphate synthétase et déficit en ornithine transcarbamylase
L-hydroxytryptophane	Troubles métaboliques
Magnésium	Syndrome de Gitelman
Oxybutinine intravésicale	Spina bifida
Phosphore/phosphate (Potion de Joulie)	Néphrocalcinose, syndrome de Fanconi avec rachitisme, acidose tubulaire rénale avec perte de phosphates, Rachitisme hypophosphatémique, syndrome de Bartter, ...
Thiosulfate de sodium	Calciphylaxie

## 7. Suivi et qualité des soins

Depuis les années 70, le nombre de préparations magistrales réalisées tant dans les pharmacies ouvertes au public que dans les hôpitaux régionaux a fortement diminué. Les hôpitaux universitaires réalisent eux toujours beaucoup de préparations stériles et non-stériles.

Parallèlement, la qualité des préparations magistrales s'est améliorée grâce à diverses initiatives telles que les Good Manufacturing Practice (GMP) <sup>[22]</sup> et le Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S) <sup>[23]</sup>. La législation européenne <sup>[24]</sup> réglemente les préparations

**Figure 2 :** Différence de prix entre la spécialité et la préparation magistrale A/ propranolol, B/ 3,4-diaminopyridine, C/ lévocarnitine





magistrales et officinales dans l'Union Européenne. Tous les États membres ont mis en œuvre ces directives et les ont parfois légèrement adaptées sur base d'analyses de risques. Diverses associations professionnelles régionales et nationales ont également pris des initiatives pour améliorer la qualité, telle que la Charte sur les préparations magistrales de l'ASBL QMP (Qualité Médico-Pharmaceutique).

Le développement d'un module de prescription magistrale dans Recip-e se fait attendre, mais on peut espérer que la qualité s'améliorera encore lorsque les éventuelles incompatibilités, les pénuries de matières premières (pénicillamine) et les doses maximales pourront être vérifiées au moment de la prescription. Le développement d'un tel module de prescription magistrale ne sera certainement pas « intelligent » dès le départ.

La prescription et l'étiquette ne peuvent pas mentionner un « nom de fantaisie » mais toujours indiquer une description claire du médicament, éventuellement avec une référence à l'ouvrage de référence mentionnant la formulation correcte.

## 8. Conclusion

Les préparations magistrales pour les patients atteints de maladies rares sont vitales, certainement si aucun médicament (orphelin) n'est disponible. Elles doivent être réalisées dans les meilleures conditions possibles selon des protocoles de préparation validés et traçables au moyen des rapports de préparation. Les matières premières (orphelines) nécessaires doivent être facilement disponibles pour les pharmaciens par le biais des grossistes pharmaceutiques classiques et être remboursées sous des conditions normales.

## Remerciements

L'auteur souhaite remercier tous les collaborateurs de l'Association Pharmaceutique Belge pour leur collaboration et leurs remarques constructives.

## Correspondance

Phn. Marc Dooms  
UZ Leuven  
marc.dooms@uzleuven.be

## Références

- [1] Dooms M. Weesgeneesmiddelen. Farmaceutisch Tijdschrift voor België 2009; 1: 9-13.
- [2] <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>
- [3] [www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php)
- [4] [www.kankerregister.org/](http://www.kankerregister.org/)
- [5] EU Commission Report 2016/C 424/03 of 18 November 2016 via [https://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines/developments\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines/developments_en)
- [6] [www.erfelijkheid.nl/content/over-ons](http://www.erfelijkheid.nl/content/over-ons)
- [7] <https://static1.squarespace.com/static/54ca03ede4b08650fec973a2/t/58c6bbfb3a0411cbb3c6e9fe/1489419261218/Belgium.pdf>
- [8] Smismans A, Vantrappen A, Verbiest F, Indevuyst C, Van den Poel B, Von Winckelmann S, Peeters A, Ombelet S, Lybeert P, Heremans A, Frans E, Ho E, Frans J. OPAT: proof of concept in a peripheral Belgian hospital after review of the literature. Acta Clin Belg 2018; Jan 31: 1-11.
- [9] Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid, Maggie De Block. Meerjarencader voor de patiënt met de officina-apothekers, 2017 maart 15.
- [10] [www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/distributie\\_aflevering/Therapeutisch\\_Magistraal\\_Formularium](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/distributie_aflevering/Therapeutisch_Magistraal_Formularium)
- [11] De Weerd E. Drug Shortages. Doctoral thesis in Biomedical Sciences, KULeuven, 2018.
- [12] Shohl's solution, Sodium citrate and citric acid oral solution; USPD 23 p. 1421.
- [13] Dooms M, Carvalho M. Compounded Medication for Patients with Rare Diseases. Orphanet Journal of Rare Diseases 2018; 13 (1).
- [14] <http://qualenica.be/vraagbox>
- [15] EDQM. EU Resolutie CM/ResAP (2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients.
- [16] [www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/Omzendbrief\\_590\\_PUB.pdf](http://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/Omzendbrief_590_PUB.pdf)
- [17] KB 19 DECEMBER 1997. - Koninklijk besluit betreffende de controle en de analyse van de grondstoffen die door de officina-apothekers gebruikt worden.
- [18] KB 11 JULI 2001. - Koninklijk besluit houdende verbod van de aflevering van geneesmiddelen die fenfluramine en/of dexfenfluramine bevatten.
- [19] Dooms M, Pincé H, Simoens S. Do we need authorized orphan drugs when compounded medications are available? J Clin Pharm Ther. 2013 Feb;38(1):1-2. doi: 10.1111/jcpt.12006. Epub 2012 Sep 14.
- [20] Simoens S, Cassiman D, Picavet E, Dooms M. Are some Orphan Drug for Rare Diseases too Expensive: a Study of purchasing versus compounding cost. Drugs and Therapy Perspectives 2011, 27 (10): 24-26.
- [21] Scheldon T. Dutch hospital makes own drug for rare condition after manufacturer hikes price to € 170 000. BMJ 2018; 361: k2103 doi: 10.1136/bmj.k2103.
- [22] WHO Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles; 2014.
- [23] Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC Scheme) via [www.picscheme.org/](http://www.picscheme.org/)
- [24] Directive 2004/27/EC als amendement van Directive 2001/83/EC over geneesmiddelen voor menselijk gebruik.