



## **Thériaque® Février 2009**

### **Questionnaire d'évaluation des bases de données sur les médicaments postulant à l'agrément de la HAS**

#### **Introduction**

En application des articles L. 161-38 et R. 161-75 du Code de la sécurité sociale, la Haute Autorité de Santé (HAS) a été chargée d'établir la procédure de certification des logiciels d'aide à la prescription (LAP) respectant des règles de bonne pratique.

Pour apporter un service utile et sûr aux professionnels de santé, les LAP doivent s'appuyer sur des informations de qualité sur les médicaments. C'est pourquoi la HAS a élaboré une charte de qualité des Bases de données sur les Médicaments (BdM).

Les éditeurs de BdM doivent décrire leur produit d'après ce questionnaire qui reprend les différents axes de qualité énoncés dans la charte. La HAS délivre un agrément à la BdM notamment en se basant sur les réponses au questionnaire. Seuls les LAP qui utilisent une base agréée par la HAS peuvent postuler à la certification de la HAS.

Ce questionnaire et la Charte de qualité des BdM sont susceptibles d'être modifiés, notamment en raison des progrès techniques, scientifiques, et en fonction des évolutions réglementaires du domaine.

#### **1. Etendue et complétude des informations sur les spécialités**

1.1. Quelle est l'étendue des spécialités pharmaceutiques couverte par la BdM en termes de statut administratif (AMM, ATU,...)?

L'étendue des spécialités pharmaceutiques couverte par Thériaque® est l'ensemble des spécialités pharmaceutiques disponibles en France, commercialisées ou ayant été commercialisées depuis la création de Thériaque® (1982). Ainsi la base couvre bien l'ensemble des spécialités pharmaceutiques ayant une AMM ou ayant fait l'objet d'une AMM (AMM retirée, suspendue, abrogée) et dont au moins une présentation est commercialisée ou a été commercialisée en France durant les 5 dernières années. Cela comprend les AMM (autorisation de mise sur le marché) - spécialités sur prescription médicale, prises en charge ou non par l'assurance maladie, spécialités hospitalières, spécialités d'automédication (OTC) - les AI (autorisation d'importation), les ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte et nominatives, les préparations hospitalières les plus fréquentes.

Les informations concernant l'état de commercialisation des spécialités disponibles à la prescription ou à la dispensation sont recoupées avec d'autres sources d'information, en raison des retards ou insuffisances de déclaration de commercialisation des laboratoires pharmaceutiques titulaires et/ou exploitants de l'AMM auprès de l'Afssaps.

Afin de croiser les informations relatives à l'état de commercialisation, une veille documentaire est effectuée chaque jour à partir de la presse médicale et pharmaceutique, des informations des laboratoires, du fichier du CIP, des informations des utilisateurs.

1.2. Pour une spécialité pharmaceutique précise, quelles sont toutes les informations médicales, scientifiques et réglementaires que la BdM met à disposition des utilisateurs sans connexion Internet ?

L'intégralité des informations contenues dans Thériaque® est mise à disposition des utilisateurs sans connexion Internet garantissant ainsi, toujours un accès aux informations indépendamment de la qualité de la connexion internet.

Toutes les informations citées dans la charte de qualité des BdM HAS (version juin 2008) sont reprises dans la base (cf. annexe : « Monographie type »).

Les informations sont accessibles selon 3 modalités : la monographie spécialité, la fiche d'information « interopérabilité », et l'analyse d'ordonnance.

Les informations se présentent sous 2 formes :

- information textuelle,
- information codifiée, et indexée en fonction de thesaurus provenant d'organismes officiels ou reconnus (ATC, EphMRA, CIM10, Standard Terms) ou de thesaurus propriétaires CNHIM. Ces informations codifiées sont utilisées pour les recherches ou pour la gestion des alertes (notamment l'analyse d'ordonnance décrite ci-dessous).

#### \* Monographie spécialité Thériaque®

La monographie type d'une spécialité Thériaque® comprend les informations réglementaires et officielles. Elle inclut notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP), les avis de la commission de transparence, les données provenant du Journal Officiel.

Elles sont renseignées dans les différentes rubriques composant cette monographie.

Chaque rubrique comprend :

- des informations textuelles : texte réglementaire issu du RCP de l'Afssaps ou de l'EMA,
- des informations codifiées et indexées ; ces informations sont liées soit à des thesaurus officiels ou reconnus (par ex : OMS, Standard Terms...), soit à des thesaurus propriétaires CNHIM,
- une référence : la date du dernier RCP concernant la rubrique, la date du Journal Officiel et/ou une référence bibliographique.

#### Monographie (en bref) :

→ Dénomination (RCP/EPAR)

- Libellé court, unique, explicite

- Libellé complet du RCP de l'Afssaps

→ Références

- Dernière référence officielle

Pour les spécialités avec AMM ou ATU de cohorte, il s'agit des RCP provenant de l'Afssaps ou de l'EMA ayant permis la mise à jour de la monographie de la spécialité.

- Historique des références officielles

La mention « Historique » ne signifie que ce que le terme « Historique » signifie cad, pour les spécialités avec AMM ou ATU de cohorte, la liste des RCP provenant de l'Afssaps ou de l'EMA (type de document + date + rubrique impactée) ayant permis la mise à jour de la monographie au fur et à mesure du temps depuis l'ampliation d'AMM.

→ Composition / Voie(s) d'administration

- Voie(s) d'administration

- Forme(s) pharmaceutique(s)

- Composition

- Composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s), mais aussi l'équivalent en substance active base ou anhydre

- Information sur la substance active : Numéro de CAS, Classe(s) pharmacothérapeutique(s), Classe(s) chimique(s), Classe(s) ATC, identification DCI (INN) ou DCF

- Composition qualitative en excipient(s) et dosage pour le(s) excipient(s) à effet notoire

- Information sur l'excipient : Fonction excipient, A effet notoire (OUI/NON), Classe(s) chimique(s), Nature vecteur

- pH

- Teneur en (sodium, alcool etc ...)

- Précision(s) composition

→ Classes / Ph.Dynamie / Ph.Cinétique / Sécurité préclinique

- Classe(s) pharmaco-thérapeutique(s) propriétaire(s) CNHIM

- Classe(s) ATC (source Thériaque® d'après l'OMS)

- Dose journalière usuelle DDD (source Thériaque® d'après l'OMS)

- Nomenclature du code des marchés publics

- Classe(s) EphMRA (source Club Inter Pharmaceutique) :

- Classe gestion / APHP

- Code APHP

- Propriétés pharmacodynamiques :

- Agent étiologique / Spectre anti-infectieux

- Espèces habituellement sensibles et CMI

- Espèces habituellement sensibles

- Espèces inconstamment sensibles

- Espèces résistantes et CMI

- Propriétés pharmacocinétiques

- Sécurité préclinique

→ Génériques / Equivalents thérapeutiques

- Spécialité(s) de référence et Spécialité(s) générique(s) de l'Afssaps
- Médicament virtuel Thériaque®

→ Critères de choix : ASMR / SMR, RAPPE, EPAR, FIT, RMO, Recommandations

- Avis de la commission de la transparence avec les SMR et ASMR, et éventuellement un lien avec l'indication AMM concernée.
- Fiche de Bon Usage du Médicament (BUM)
- Fiche d'Information Thérapeutique
- Fiche de sortie de la réserve hospitalière
- Fiche de transparence
- Plan de gestion du risque (PGR)
- Rapport public d'évaluation Afssaps (RAPPE) et EMEA (EPAR)
- Recommandations Afssaps, HAS, INCa, DGS, Ministère de la Santé
  - Communiqué de presse
  - Conditions / restrictions concernant la sécurité d'emploi
  - Conseil / Education sanitaire
  - Courrier des laboratoires pharmaceutiques
  - Document de suivi
  - Information de pharmacovigilance
  - Mise au point de l'Afssaps
- Tarification à l'activité (hors GHS)
  - Protocole temporaire de traitement (PTT)
  - Situation hors AMM : rapport bénéfice/ risque défavorable
  - Situation hors AMM : insuffisance de données

→ Renseignements administratifs

- Conditions de prescription et de délivrance : liste et conditions de prescription et/ou de délivrance (prescription restreinte, rétrocession, prescription par une sage femme, vétérinaire...)

- Code UCD

- Code Identifiant Spécialité (CIS)

- Laboratoire(s) : Titulaire(s) de l'AMM ou de l'ATU ; Exploitant(s)

- Présentation

Code CIP + libellé Afssaps de la présentation

Libellé JO : pour les médicaments « rétrocession » et/ou « T2A »

Date d'octroi d'AMM

Etat de commercialisation

Agrément collectivités/ date JO

Présentation réservée à l'hôpital

Conditionnement

- Dose totale contenue dans l'unité commune de dispensation (UCD)
- Conditionnement primaire (codification en lien avec Standard Terms)
- Nb unités de prise (UCD) par conditionnement primaire
- Matériau

- Caractéristiques de l'emballage : notamment la présence ou non d'un « pictogramme conducteur »

#### Condition de délivrance

- Liste
- Statut de la présentation : par exemple AMM nationale ou européenne, ATU de cohorte ou nominative

#### Prix

- Prix en officine de ville / date JO
- Tarif forfaitaire de responsabilité / date JO (générique)
- Prix à l'hôpital (Pharmacie à usage intérieur) / date JO
- Tarif de responsabilité par UCD / date JO (Tarification à l'activité)

#### Remboursement

- Ville : Taux de remboursement/date JO + indication(s) concernée(s) si besoin
- Hôpital (rétrocession- vente au public) : Taux de remboursement/date JO + indication(s) concernée(s) si besoin

#### Statut du remboursement

- Statut par rapport aux ALD de l'assurance maladie (sans rapport / rapport indirect / rapport direct)
- Spécialité T2A hors GHS

#### SMR spécifique à la présentation

#### Modalités de dispensation

Ces informations sont déduites des conditions particulières de prescription, il s'agit notamment des règles de dispensation concernant les stupéfiants.

#### → Indication(s) / Lien(s) CIM10

- Indication(s) AMM
- Protocole(s) temporaire(s) de traitement (PTT)
- Lien avec la CIM10
- Lien avec la base des maladies orphelines ORPHANET

#### → Posologies

Les posologies sont structurées en fonction :

- de la voie d'administration et/ou de l'indication ;
- des données liées au malade : tranche d'âge, données staturo-pondérales, caractéristiques physiopathologiques (insuffisance rénale, hépatique, grossesse) ;
- du schéma posologique : posologie initiale/d'attaque, posologie usuelle, posologie d'entretien, posologie maximale, posologie cumulée (anticancéreux)

#### → Utilisation/Manipulation/Élimination/Incompatibilité/Mode d'administration

- Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination / Incompatibilités
- Mode d'administration

#### → Contre-indications / CIM10

#### → Mises en garde et précautions d'emploi / CIM 10

Pour les 3 rubriques ci-dessus, les informations sont d'une part codifiées en lien avec la CIM10, et d'autre part textuelles ; elles proviennent :

- du RCP (Afssaps ou EMEA),
- d'autres sources officielles telles que le Journal Officiel pour les excipients à effet notoire, le Ministère de la Jeunesse et des Sports pour les substances dopantes,
- de sources bibliographiques reconnues tels que le centre français des porphyries hépatiques

→ Interactions médicamenteuses

→ Grossesse / Femme en âge de procréer / Allaitement

Les informations proviennent :

- du RCP : recommandations en fonction des différents trimestres de la grossesse
- du livret « Médicaments et grossesse » de l'Afssaps,
- de données bibliographiques.

- Grossesse

Données expérimentales animales

Données cliniques humaines

Recommandations et conduites à tenir

- Femme en âge de procréer

Recommandations et conduites à tenir

- Allaitement

Données sur le passage dans le lait maternel

Données cliniques

Recommandations et conduites à tenir

→ Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les informations sont issues du RCP et éventuellement complétées par les données réglementaires du Journal Officiel du 02/08/2005.

→ Effets indésirables à dose thérapeutique

Les informations sont issues du RCP et/ou des références bibliographiques, et peuvent être en relation avec des mises au point de l'Afssaps.

L'ordonnancement se fait par organe cible

Effet classe / Effet spécialité

Nature(s) des EI cliniques

Nature(s) des EI paracliniques

Degré(s) de sévérité

Fréquence

Terrain(s) favorisant(s)

Moment(s) de survenue

Conduite à tenir

→ Effets indésirables en cas de surdosage

Les informations sont issues du RCP et/ou des références bibliographiques, et peuvent être en relation avec des mises au point de l'Afssaps.  
L'ordonnancement se fait par organe cible

Effet classe / Effet spécialité  
Nature(s) des EI cliniques  
Nature(s) des EI paracliniques  
Degré(s) de sévérité  
Commentaire(s) conduite à tenir

➔ Dernière mise à jour : dernière date à laquelle la monographie de la spécialité a été traitée ou modifiée dans Thériaque.

#### Interactions – Analyse d'ordonnance

Cette rubrique se base sur le dernier thésaurus de l'Afssaps sur les interactions médicamenteuses.

- Niveau
  
- Classe Thésaurus Afssaps
- Spécialité(s)
- Dose(s) et voie(s) d'administration
  
- Sens de l'interaction
- Mécanisme(s) l'interaction

#### (In)compatibilités physicochimiques

Les (in)compatibilités physicochimiques ne concernent que les médicaments administrés par voie intraveineuse.

Compatibilité / Incompatibilité  
Médicament / Concentration(s) / Vecteur(s)

Durée(s), Délai(s)  
Nature(s) de la compatibilité  
Température(s)  
Lumière(s)  
Matériau(x)  
Contenant(s)

#### \* Fiche d'identité interopérable conforme à la norme AFNOR NF S 97-555

- Spécialité
- Libellé spécialité Afssaps
  - Code identifiant spécialité CIS
  - Code UCD

- Présentation
- Libellé présentation Afssaps
  - Code CIP
  - N° d'AMM européenne

### \* Analyse d'ordonnance

- Interactions entre spécialités basées sur le Thesaurus des interactions médicamenteuses publiées par l'AFSSAPS. Elles sont structurées en 4 niveaux de contrainte : contre-indication ; association déconseillée ; précaution d'emploi ; à prendre en compte, et complétées par des recommandations générales.
- Incompatibilités et compatibilités physicochimiques des spécialités administrées par voie intraveineuse.
- Contrôle des redondances entre spécialités : identification des spécialités contenant la même substance active (indépendamment de la forme saline).
- Analyse d'ordonnance en fonction du profil patient :
  - sexe
  - âge
  - allergies
  - pathologies
  - alimentation
  - grossesse et allaitement
- Analyse d'ordonnance en fonction des posologies : usuelle ; maximale ; par indication.

1.3. Quelles sources sont utilisées pour l'élaboration des informations constituant la réponse 1.2 ?

L'ensemble des informations présentes dans les différentes rubriques sont référencées, soit à partir de sources officielles et réglementaires, soit à partir de sources bibliographiques. Lorsqu'il y a cohabitation de sources officielles et de sources bibliographiques, celles-ci sont distinctes permettant à l'utilisateur de connaître précisément l'origine de l'information.

### **Sources d'informations**

#### **\* Informations réglementaires - officielles**

##### **→ Afssaps**

- RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit) pour les spécialités ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) relevant d'une procédure nationale ou d'une procédure de reconnaissance mutuelle, ou ayant une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte.
- RAPPE (RAPport Public d'Evaluation)
- Spécialités autorisées dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives.
- Plans de gestion du risque (PGR).
- Référentiels de bon usage des médicaments de la liste hors GHS (tarification à l'activité) avec, en plus de l'AMM, les situations temporairement acceptables, donnant lieu à des Protocoles Thérapeutiques Temporaires (PTT) ; les situations non

acceptables, pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable en l'état actuel des données scientifiques. De même, sont mentionnées les situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance des données scientifiques actuelles ne permet pas l'évaluation du rapport bénéfice/risque ; ces référentiels sont réalisés en collaboration par l'Afssaps, l'HAS et l'INCa.

- Recommandations de bonne pratique.
- Communiqués de presse pour les alertes de pharmacovigilance notamment.
- Thésaurus : Référentiel national des interactions médicamenteuses ; les interactions décrites dans le thésaurus doivent avoir une traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave.
- Livret « Médicaments et grossesse »
- Livret « Médicaments et G6PD »

→ **EMEA** (European Medicines Agency)

- RCP et EPAR (European Public Assessment Reports).
- Relevés des médicaments orphelins.
- Recommandations.
- Communiqués de presse pour les alertes de pharmacovigilance notamment.

→ **Journal Officiel et Bulletin Officiel du Ministère de la santé et de la protection sociale**

- Taux et prix de remboursement,
- Agrément aux collectivités,
- Date d'octroi de l'AMM,
- Répertoire des médicaments génériques et excipients à effet notoire,
- Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) des génériques,
- Liste des spécialités autorisées à la rétrocession : date d'inscription sur la liste, taux de remboursement, prix HT à l'UCD et date d'application,
- Liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation : date d'inscription sur la liste, prix HT à l'UCD et date d'application,
- Fiche d'Information Thérapeutique (FIT) pour les médicaments d'exception,
- Recommandations Médicales Opposables (RMO).

→ **HAS**

- Avis de la commission de la transparence avec les ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) et les SMR (Service Médical Rendu).
- Fiches de Bon Usage du Médicament concernant de nouveaux médicaments ou des spécialités sorties de la réserve hospitalière.
- Recommandations.

→ **Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative.**

- Substances et médicaments dopants.

→ **Assurance maladie**

- Médicaments pouvant être prescrits dans le cadre d'affections de longue durée (ALD).

**- Les informations provenant d'organismes internationaux et/ou nationaux officiels :**

→ **CIP (Club InterPharmaceutique)**

Les fichiers UCD (Unité Commune de Dispensation)

→ **OMS**

- Classification ATC (Anatomical Therapeutical Chemical) et les DDD (Defined Daily Dose).
- Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> édition (CIM-10).
- Les DCI (Dénomination Commune Internationale) des substances actives ainsi que les numéros de CAS (Chemical Abstracts Service Registry) des substances actives.

→ **European Pharmaceutical Marketing Research Association**

- Classification EphMRA (version CIP).

→ **Pharmacopée européenne et/ou pharmacopée française**

- Standard Terms : voie d'administration, forme pharmaceutique et contenant.
- Monographies des substances actives et excipients provenant de la pharmacopée européenne ou à défaut de la pharmacopée française.

**\* Informations bibliographiques reconnues par la communauté médicale et pharmaceutique :**

Le périmètre d'utilisation des sources bibliographiques est défini et limité à 3 fonctions :

-> Structurer les informations à partir des thesaurus et classifications officiels, dans les rubriques :

- nomenclature médicament, substances actives et excipients
- indications
- contre-indications et précautions d'emploi, non contre-indications, non indications.

Ces sources, lorsqu'elles aident uniquement à construire et structurer les thesaurus Thériaque®, ne sont pas toutes référencées.

-> Compléter les informations réglementaires (mécanismes d'action, conduites à tenir) dans les rubriques :

- grossesse et allaitement
  - effets indésirables
  - interactions médicamenteuses identifiées lors de l'analyse d'ordonnance
- Ces sources sont systématiquement référencées.

-> Renseigner la rubrique (in)compatibilités physicochimiques.  
Ces sources sont systématiquement référencées.

**Les sources bibliographiques sont les suivantes :**

-> Répertoire des maladies rares provenant d'Orphanet.

-> Médicaments autorisés ou contre-indiqués en cas de porphyrie provenant du centre français des porphyries [www.porphyrrie.net](http://www.porphyrrie.net).

-> Ouvrages de référence :

- Martindale - The complete drugs reference, permettant de renseigner les nomenclatures des substances actives et excipients, compléter les informations des effets indésirables et des interactions médicamenteuses,
- Merck Index, permettant de renseigner les nomenclatures des substances actives et excipients.
- Index Nominum permettant de renseigner les nomenclatures des substances actives et excipients.
- Meyler's side effect of drugs pour les effets indésirables.
- Drugs interaction, Ivan H Stockley pour les interactions médicamenteuses.
- Drug interactions clinical significance of drug-drug interactions, Philip D. Hansten, John R. Horn pour les interactions médicamenteuses,
- Drugs in pregnancy and lactation, Gerald G Brigs, Roger K Freeman, Summer J Yaffe pour la rubrique grossesse et allaitement,
- Drug Safety in pregnancy, Peter I Fold, M.N Graham Dukes pour la rubrique grossesse et allaitement.
- Handbook on injectable drugs, Lawrence A Trissel pour les (in)compatibilités.

-> Revues spécialisées.

1.4. Parmi les informations constituant la réponse 1.2, lesquelles sont accessibles par le biais de requêtes documentées par l'éditeur de BdM afin d'être utilisées par un LAP client ?

L'intégralité des données décrites en 1.2. sont disponibles et accessibles aux éditeurs de LAP *via* les fichiers de la base (8 formats) et *via* une bibliothèque de fonctions API (3 formats).

1.5. Du point de vue des informations sur le médicament, les informations constituant la réponse 1.4 sont-elles suffisantes pour permettre à un LAP d'offrir les fonctionnalités décrites par la HAS dans le référentiel de certification des LAP en médecine ambulatoire de juin 2008 ?

Oui. L'utilisation conforme des API et des données de la base de données Thériaque® apporte tous les éléments suffisants pour permettre au LAP d'offrir des fonctionnalités décrites par l'HAS dans le référentiel de certification des LAP en médecine ambulatoire de juin 2008.

1.6. Pour une spécialité pharmaceutique précise, vers quelles ressources documentaires disponibles via Internet la BdM met-elle à disposition des utilisateurs les liens hypertextes ?

Hyperliens avec le site Orphanet : lien hypertexte des spécialités qui ont pour indication une maladie rare vers le site <http://www.orpha.net>.

L'ensemble des sources est disponible directement dans la base sans avoir recours à un lien hypertexte.

Le code CIS de chaque spécialité est fourni dans Thériaque® et mis à disposition aux éditeurs de LAP permettant de compléter l'adresse url dont la syntaxe est : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=<code CIS>>. Cette adresse url intégrant le code CIS permet d'accéder à l'information de référence du répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'Afssaps.

## **2. Etendue et complétude des informations permettant une prescription en Dénominations Communes**

2.1. En termes de spécialités pharmaceutiques correspondantes, quelle est l'étendue des situations dans lesquelles la BdM permet la prescription en Dénominations Communes ?

Toutes les spécialités pharmaceutiques présentes dans Thériaque® peuvent être prescrites en dénominations communes via le « médicament virtuel Thériaque® », à l'exception de celles qui pourraient être exclues pour des raisons de sécurisation de la prescription. Les spécialités exclues sont les suivantes :

- spécialités pharmaceutiques non éligibles selon les recommandations HAS :
  - o spécialité comportant plus de trois principes actifs ; exemple : les solutions d'électrolytes (ex : IONITAN®), les solutions de nutrition parentérale (ex : MEDNUTRIFLEX®) ou les solutions de dialyse (ex : EXTRANEAL®) ;
  - o spécialité comportant plusieurs éléments pharmaceutiques de composition différente ; exemple : contraceptifs biphasiques (ex : ADEPAL®) ou triphasiques (ex : TRIELLA®) ;
  - o spécialité dont le RCP déconseille l'utilisation de la DC (ex : ciclosporine / SANDIMMUN® et NEORAL®) ;
  - o spécialité radio-pharmaceutique à visée diagnostique (ATC : V09 ; ex : CARDIOLITE®) ou thérapeutique (ATC : V10 ; ex : ZEVALIN®) ;
  - o spécialité homéopathique (ex : AFTOSIUM®) ;
  - o spécialité de phytothérapie (ex : BOLCITOL®) ;
  - o vaccin (ex : INFANRIXQUINTA®) ;
  - o autre spécialité d'origine biologique ; exemple : les colles biologiques (ex : TISSUCOL®) ;
- spécialités suivant la législation des stupéfiants

Ces spécialités pouvant altérer la lisibilité et la précision de la prescription, et de la dispensation, risqueraient si elles étaient prescrites en dénominations communes d'entraîner un risque iatrogène.

2.2. Pour une prescription en Dénomination Commune (principe actif, posologie, forme galénique et voie d'administration), quelles informations médicales, scientifiques et réglementaires la BdM met-elle à disposition des utilisateurs sans connexion Internet ?

La prescription en Dénomination Commune repose sur les « médicaments virtuels Thériaque® ». Un médicament virtuel est l'association d'une DC (ou d'une association de DC), d'un dosage, d'une forme pharmaceutique et d'une voie d'administration, sans préjuger de noms de marque.

A ce médicament virtuel sont reliés tous les médicaments correspondants avec AMM indexés sur le code CIS (mêmes compositions qualitative et quantitative, même forme pharmaceutique, même voie d'administration), commercialisés, éligibles pour la prescription en DC.

Les dénominations des « médicaments virtuels Thériaque® » sont intégralement rédigés par des pharmaciens- rédacteurs ce qui leur permet d'intégrer tous les cas particuliers et d'homogénéiser certains libellés entre eux sur des critères scientifiques.

Afin de répondre aux exigences de la HAS en DC, nous avons construit un modèle de données du médicament virtuel permettant de répondre aux fonctions de sécurisation et d'aide à la prescription équivalent au modèle mis en place pour les médicaments commercialisés.

La prescription en DC via le « médicament virtuel Thériaque® » met à disposition :

- . une dénomination en DC pouvant être inscrite sur une ordonnance conforme à la définition de la charte LAP- HAS : principe actif + dosage + forme pharmaceutique + voie d'administration ; dénomination suffisamment précise pour pouvoir prescrire sans ambiguïté et permettre au pharmacien de dispenser une spécialité en dénomination commerciale ; cette dénomination du « médicament virtuel Thériaque® » peut être complétée de précisions indispensables à la prescription et à la dispensation (périmètre de l'indication, de la posologie, conditionnement, type de patient...).

- . un message de mise en garde permettant d'alerter le prescripteur et le dispensateur sur des réserves quant à la prescription en DC. Par exemple, forme pharmaceutique nécessitant l'apprentissage du patient (inhalateurs anti-asthmatiques), dispositifs de mesure différents d'une spécialité à l'autre (cuillère mesure – seringue), présence d'excipients à effet notoire différents selon les spécialités pharmaceutiques ;

- . des liens vers toutes les spécialités équivalentes au médicament virtuel et pouvant donc être prescrites, dispensées et administrées dans le cadre de la prescription en DC ;

- . une monographie sans signe distinctif de nom commercial dont le format est identique à celui des spécialités pharmaceutiques ; cette monographie est le fruit d'un travail de rédaction d'auteur-pharmacien compilant et homogénéisant les informations issues des spécialités pharmaceutiques rattachées à ce médicament virtuel. Cette monographie est référencée comme étant 'Monographie virtuelle Thériaque®' avec sa date de rédaction et, en cas d'évolution, avec sa date de modification.

Les monographies virtuelles sont validées par le comité d'orientation, de développement et d'évaluation de Thériaque®.

- . une analyse d'ordonnance (interaction, redondance de substance active, contrôle des terrains physiopathologiques à partir de données issues du dossier patient, analyse des posologies, incompatibilités.....).

## Monographie 'médicament virtuel'

Cf. monographie spécialité (chapitre 1.2).

### → Dénomination

- Libellé court, unique, explicite
- Libellé complet

### → Références

### → Composition / Voie(s) d'administration

- Voie(s) d'administration
- Forme(s) pharmaceutique(s)
- Composition
  - Composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s), mais aussi l'équivalent en substance active base ou anhydre
  - Information sur la substance active : Numéro de CAS, Classe(s) pharmacothérapeutique(s), Classe(s) chimique(s), Codes et classe(s) ATC (tous les codes attribués à cette substance active par l'OMS), identification DCI (INN) ou DCF
  - Composition qualitative en excipient(s) à effet notoire : il s'agit de la liste des Excipients à Effet Notaires (EEI) pouvant être retrouvés dans les différentes spécialités pharmaceutiques correspondant à un médicament virtuel.
- Information sur l'excipient : Fonction excipient, A effet notoire (OUI/NON), Classe(s) chimique(s), Nature vecteur

### → Classes / Ph.Dynamie / Ph.Cinétique / Sécurité préclinique

- Classe(s) pharmaco-thérapeutique(s) propriétaire CNHIM
- Classe(s) ATC (source Thériaque d'après l'OMS)
- Nomenclature du code des marchés publics
- Classe(s) EphMRA (source Club Inter Pharmaceutique) :

#### - Propriétés pharmacodynamiques :

- Agent étiologique / Spectre anti-infectieux
  - Espèces habituellement sensibles et CMI
  - Espèces habituellement sensibles
  - Espèces inconstamment sensibles
  - Espèces résistantes et CMI

#### - Propriétés pharmacocinétiques

#### - Sécurité préclinique

### → Renseignements administratifs

- Conditions de prescription et de délivrance : liste et conditions de prescription et/ou de délivrance (prescription restreinte, rétrocession, prescription par une sage femme, vétérinaire...)

## - Présentation

### Conditionnement

Nous mentionnons dans ce champ « conditionnement », pour des spécialités ayant la même DC et le même médicament virtuel, la distinction de conditionnements qui peut éventuellement exister (par exemple : collyre en flacon multidose ou monodose).

### Condition de délivrance

- Liste
- Statut de la présentation : MEDICAMENT VIRTUEL

### Remboursement

- Ville : Taux de remboursement + indication(s) concernée(s) si besoin
- Hôpital (rétrocession- vente au public) : Taux de remboursement + indication(s) concernée(s) si besoin

### Statut du remboursement

- Statut par rapport aux ALD de l'assurance maladie (sans rapport / rapport indirect / rapport direct)
- Spécialité T2A hors GHS

Modalités de dispensation : officine de ville ou hôpital.

### → Conservation

- Condition(s) de conservation
- Conditions de conservation après reconstitution, dilution ou ouverture

### → Indication(s) / Lien(s) CIM10

Nous répertorions ici les indications communes aux différentes spécialités agrégées sous le médicament virtuel.

Si des indications sont différentes entre spécialités agrégées, mais ne justifient cependant pas la création d'un autre médicament virtuel, nous précisons ces différences dans un message au prescripteur émettant des réserves quant à la prescription en DC.

### → Posologies

### → Utilisation/Manipulation/Élimination/Incompatibilité/Mode d'administration

### → Contre-indications / CIM10

Nous listons les contre-indications communes aux différentes spécialités agrégées sous le médicament virtuel, et nous les complétons avec des contre-indications spécifiques à telle ou telle spécialité si elles sont justifiées (travail d'auteur).

### → Mises en garde et précautions d'emploi / CIM 10

### → Non contre-indications / CIM10

### → Interactions médicamenteuses

→ Grossesse / Femme en âge de procréer / Allaitement

Nous listons les alertes et recommandations communes aux différentes spécialités agrégées sous le médicament virtuel, et nous les complétons avec d'éventuelles alertes et recommandations spécifiques à telle ou telle spécialité si elles sont justifiées (travail d'auteur).

→ Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

→ Effets indésirables à dose thérapeutique

→ Effets indésirables en cas de surdosage

→ Dernière mise à jour : dernière date à laquelle la monographie de la spécialité a été traitée ou modifiée dans Thériaque®.

Le travail d'homogénéisation peut concerner :

- la composition qualitative en excipients : compilation des excipients à effet notoire pouvant être éventuellement présents dans les spécialités pharmaceutiques.
- la posologie lorsque celle-ci est exprimée par des dispositifs de mesures hétérogènes : la posologie est rédigée de façon à permettre les contrôles de posologie mais de façon indépendante des dispositifs de mesure (ex : cuillère à café).
- L'intégralité de la monographie lors de la cohabitation de spécialités issues d'une AMM nationale et d'une procédure de reconnaissance mutuelle et dont les RCP sont très divergents. Les rubriques 'Contre-indications précautions d'emploi – mises en garde' et 'effets indésirables' sont particulièrement concernées. Le travail d'homogénéisation aboutit à une monographie de sécurité maximale.

La dénomination « médicament virtuel Thériaque® » est suffisamment précise pour pouvoir prescrire sans ambiguïté et permettre au pharmacien de dispenser une spécialité en dénomination commerciale ; en effet, la dénomination du « médicament virtuel Thériaque® » peut être complétée de précisions indispensables à la prescription et à la dispensation (périmètre de l'indication, posologie, conditionnement, type de patient...). Cela justifie alors la création de plusieurs médicaments virtuels.

Cette situation concerne environ 1% des médicaments virtuels.

Par exemple, lors d'une prescription en DC « bisoprolol 10 mg comprimé voie orale », il est nécessaire de connaître le périmètre de l'indication « insuffisance cardiaque » ou « HTA ou angor ». En effet, il existe deux catégories de médicaments répondant à la même DC mais dont les RCP et les notices sont très différents. Le malade bénéficie ainsi du médicament et de l'information de bon usage présente dans la notice adaptée à sa situation clinique.

Lors d'une prescription en DC d'ofloxacine 200 mg comprimé il est nécessaire de préciser s'il s'agit d'une prescription monodose pour traiter une cystite aiguë chez la femme adulte ou d'une prescription pour traiter d'autres indications notamment les infections bronchiques.

Une prescription de lidocaïne solution injectable doit préciser pour une même concentration, le volume 5 ml ou 20 ml car les indications diffèrent.

Le « médicament virtuel Thériaque® » bénéficie ainsi des mêmes fonctionnalités et des mêmes sources d'information (agrégées et validées scientifiquement par les auteurs-pharmaciens) que s'il s'agissait d'un médicament en dénomination commerciale. La prescription en DC via le « médicament virtuel Thériaque® » avec le niveau de précision qu'il apporte permet de sécuriser toute la chaîne du circuit du médicament : la prescription, la dispensation et l'administration au malade.

2.3. Quelles sources sont utilisées pour l'élaboration des informations constituant la réponse 2.2 ?

Les mêmes sources que celles identifiées au point 1.3 sont utilisées.

Les différences entre spécialités équivalentes éligibles à une même prescription en DC doivent être analysées de façon approfondie afin de prendre en compte les informations communes et les informations différentes propres à certaines spécialités (travail d'auteur). Les différences justifiées sont à l'origine de la rédaction de différents « médicaments virtuels Thériaque® » ; si elles ne sont pas justifiées, la rédaction est homogénéisée comme décrit en 2.2.

Certaines informations différentes sont liées à la fraîcheur du RCP et doivent être interprétées comme telles ; ces informations sont actualisées dans les monographies virtuelles Thériaque®.

L'exploitation des sources d'information est soumise à différentes règles permettant au prescripteur et au dispensateur d'interpréter l'information sans ambiguïté, et au malade sans confusion.

2.4. Parmi les informations constituant la réponse 2.2, lesquelles sont accessibles par le biais de requêtes documentées par l'éditeur de BdM afin d'être utilisées par un LAP client pour éditer une prescription en Dénomination Commune ?

Les informations décrites en 2.2 sont disponibles et accessibles aux éditeurs de LAP *via* les fichiers de la base (8 formats) et *via* une bibliothèque de fonctions API (3 formats).

2.5. Du point de vue des informations sur le médicament et de la prescription en Dénomination Commune, les informations constituant la réponse 2.4 sont-elles suffisantes pour permettre à un LAP d'offrir les fonctionnalités décrites par la HAS dans le référentiel de certification des LAP en médecine ambulatoire de juin 2008 ?

Oui. L'utilisation conforme des API et des données de la base de données Thériaque® apporte tous les éléments suffisants pour permettre au LAP d'offrir des fonctionnalités décrites par l'HAS dans le référentiel de certification des LAP en médecine ambulatoire de juin 2008.

2.6. Pour un principe actif précis, vers quelles ressources documentaires disponibles via Internet la BdM met-elle à disposition des utilisateurs les liens hypertextes ?

L'ensemble des informations attachées aux principes actifs est disponible directement dans la base sans avoir recours à des liens hypertextes, notamment les interactions du thésaurus Afssaps, les fichiers des substances actives publiées par l'Afssaps, les recommandations aux conducteurs de véhicules/machine, et les substances dopantes.

NB : Si des liens hypertextes s'avéraient nécessaires à partir des substances actives, Thériaque mentionne pour chacune d'elle des codifications internationales spécifiques (N° CAS, codes ATC) qui rendront aisée la mise en place de ces liens.

### **3. Fraîcheur et actualisation des informations**

3.1. Comment les utilisateurs de la BdM peuvent-ils apprécier la fraîcheur des informations mises à leur disposition ?

Les utilisateurs ont accès à différentes dates aisément lisibles :

- Date de la version des données de la base ainsi que son numéro de version (ex : actuellement version 11.0).
- Date de mise à jour par les pharmaciens-rédacteurs de chaque monographie.
- Date des références officielles de toutes les informations, issues de RCP complets et de RCP partiels.
- Date des références de rédaction et de modification par les pharmaciens-rédacteurs de la 'monographie virtuelle Thériaque®'.

Ces deux dernières références sont mentionnées spécifiquement au niveau de chaque rubrique, voire au niveau de l'information modifiée ou ajoutée. Par exemple RCP partiel concernant la rubrique « Interactions médicamenteuses », RCP partiel concernant uniquement le changement du laboratoire titulaire de l'AMM ou la durée de conservation...

3.2. Comment les utilisateurs de la BdM à travers un LAP peuvent-ils apprécier la fraîcheur des informations mises à leur disposition ?

Les dates citées en 3.1 sont des attributs de la BdM et donc intégrés dans les LAP.

Les références officielles sont des attributs spécifiques de chaque rubrique. Ainsi même si la consultation est parcellaire, par exemple une contre-indication ou une indication, la référence officielle correspondante est toujours mentionnée.

Il est également possible de consulter l'historique des références officielles qui ont modifié la monographie depuis l'ampliation jusqu'au dernier rectificatif d'AMM actif.

3.3. Quels sont les délais maximaux entre la publication d'une information sur le médicament par l'Afssaps ou les autres organismes publics de référence et la disponibilité des mises à jour selon leurs différentes modalités ?

Traitement des informations officielles et réglementaires :

- Dans les 24 à 48 heures : Journal Officiel. Informations sur le remboursement, et/ou l'agrément aux collectivités, et/ou l'inscription au Répertoire des Génériques.
- Dans les 15 jours :
  - Créations de spécialités : nouvelles substances actives, innovations thérapeutiques.
  - Modifications importantes des RCP pouvant avoir des conséquences cliniques : notamment nouvelles indications, nouvelles contre-indications.
  - Avis de la commission de transparence suivant leurs publications sur le site de la HAS
- Dans le mois :
  - Créations de spécialités : substances actives existantes, génériques.
  - Interactions du Thesaurus Afssaps suivant leur publication sur le site de l'Afssaps.
- Dans les 3 mois :
  - Modifications de moindre importance sans conséquence clinique : notamment prolongation des conditions de conservation, certaines données administratives
  - Médicaments d'automédication.

#### **4. Neutralité et conflits d'intérêts**

4.1. Comment sont effectuées la sélection, l'ordre, la présentation et les signes distinctifs des médicaments dans les résultats des requêtes pratiquées sur la BdM ?

Chaque médicament (réfèrent ou générique) bénéficie des mêmes modalités de sélection, d'ordre et de présentation. De nombreux critères de sélection sont disponibles (Cf 5.2). Il n'existe aucun signe distinctif entre les médicaments, les affichages se font par ordre alphabétique de noms de DC ou de spécialités.

4.2. Quelle est la politique de l'éditeur de BdM concernant les délais et les modes de mises à disposition des éditeurs de logiciels métier de la documentation des requêtes et sous-routine permettant l'utilisation de la BdM comme serveur ?

#### Fichiers Thériaque® et API (Interface de Programmation d'Applications)

Il existe deux modalités de mises à disposition de la BdM Thériaque® aux éditeurs de logiciels.

- chaque éditeur a un accès à un site de téléchargement contenant les différents formats de fichiers Thériaque® (Oracle, ASCII, PostgreSQL, SQL, PostgreSQL, XML, MySQL, Firebord) ainsi que les API (Oracle, SQL, postgresQL).

La BdM est actualisée quotidiennement garantissant une fraîcheur des données utilisées lors des téléchargements par les éditeurs de logiciel.

- chaque éditeur peut recevoir des CD Rom trimestriellement ou plus fréquemment à sa demande.

Le CNHIM fournit toute la documentation nécessaire à l'utilisation de Thériaque®. Chaque nouvelle version de Thériaque® fait l'objet de mise à niveau de la documentation. Les nouvelles documentations sont alors adressées aux éditeurs de logiciels.

4.3. Quels sont les liens (en particulier capitalistiques, commerciaux et juridiques) et les modalités d'éventuels partenariats de l'éditeur de la BdM avec d'autres structures (professionnelles, industrielles, commerciales ou associatives) actives dans le domaine de la santé ?

Le CNHIM est une association loi 1901, entièrement financée par les ventes de ses produits (Thériaque® et Dossier du CNHIM) et par les cotisations de ses adhérents.

- Travail collaboratif avec la base de données 'Orphanet' [www.orphanet.com](http://www.orphanet.com)

- Lien avec un réseau de professionnels de la santé et de sociétés savantes telles que la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) permettant :

\* une aide pour la définition des besoins des professionnels de santé dans leur exercice professionnel quotidien

\* la réalisation d'une assurance qualité externe.

4.4. La BdM permet-elle l'affichage en français des éléments constituant la réponse 4.3 ?

Oui.

## **5. Interopérabilité**

5.1. La BdM permet-elle une identification des spécialités pharmaceutiques selon la norme NF S 97-555 ?

Oui. La norme NF S 97-555 « Informatique de santé – Règles permettant un contrôle de cohérence entre différents identifiants des spécialités pharmaceutiques et/ou leurs présentations lors des échanges d'information entre systèmes différents » ( 5 critères d'interopérabilité : CIS, UCD, CIP, libellé spécialité Afssaps, libellé présentation ) est essentielle en terme d'interopérabilité. La contribution du CNHIM à cette norme a été importante.

5.2. Quelles sont les nomenclatures, classifications et codifications qui permettent l'interrogation de la BdM ?

Thériaque® contient de nombreux thesaurus à partir desquels il est possible d'interroger la BdM.

- Interrogation simple :

- à partir d'une substance active, d'un nom commercial, d'un code CIS, UCD ou CIP, d'un excipient, d'un code ATC ou d'une classe

pharmacothérapeutique. Cette recherche permet d'accéder à la monographie d'une spécialité.

- à partir d'un référent ou d'un générique
- liste pré-établie à partir de renseignements administratifs et/ou conditions de prescription et de délivrance

- Interrogation complexe : recherche monocritère ou recherche multicritère avec utilisation d'opérateurs booléens (et, ou, sauf) selon les critères d'interrogation disponibles sur le site Internet [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org).

- Recherche multicritère : à partir de critères pharmacologiques, techniques et/ou administratifs cités ci-dessous, il est possible d'obtenir la liste des spécialités répondant aux critères puis à la monographie d'une spécialité sélectionnée :
  - o Spécialité, substance active, excipient
  - o Classification ATC
  - o Classification EphMRA
  - o Classe pharmacothérapeutique ou chimique Thériaque®
  - o Forme pharmaceutique ; Complément de forme pharmaceutique
  - o Voie d'administration
  - o Contenant de la présentation
  - o Matériau du contenant
  - o Solvant aqueux / non aqueux
  - o Conditions de prescription et de délivrance : il est notamment possible d'obtenir la liste des spécialités autorisées à la rétrocession, les spécialités hors GHS ou encore les spécialités disponibles en accès direct dans les officines de pharmacie
  - o Listes des substances vénéneuses
  - o Taux de remboursement Sécurité Sociale pour les spécialités en officine ou les spécialités autorisées à la rétrocession
  - o Agrément aux collectivités
  - o Usage strictement hospitalier
  - o PUM, présentation unitaire médicamenteuse
  - o Condition de conservation
  - o Laboratoire
  - o Année de commercialisation
  - o Année de suppression
- Recherche monocritère : à partir de critères cliniques listés ci-dessous, il est possible d'obtenir la liste de spécialités concernées puis d'accéder à la rubrique spécifique pour une spécialité sélectionnée.
  - o Indication
  - o Spectre antimicrobien le cas échéant
  - o Contre-indication et/ou précaution d'emploi, mise en garde
  - o Non contre-indication, notamment les médicaments pouvant être utilisés en cas de porphyrie hépatique
  - o Effet indésirable
  - o Grossesse : il est possible d'associer une période de la grossesse (trimestre) et une recommandation.
  - o Allaitement

- Conduite de véhicule / Utilisation de machine : existence d'une recommandation et son niveau pour les substances actives identifiées au JO de 2005 sur le pictogramme.
- Génériques / Equivalents thérapeutiques / médicament virtuel : à partir de critères listés ci-dessous, il est possible d'obtenir la liste de spécialités concernées puis d'accéder à la rubrique spécifique pour une spécialité sélectionnée.
  - Génériques Afssaps : à partir de
    - Une spécialité de référence
    - Une spécialité générique
    - Une dénomination commune
    - Tous les termes
  - Médicaments virtuels Thériaque® : à partir de
    - Un médicament virtuel
    - Une spécialité générique
    - Une substance active
    - Tous les termes
  - Comparatif prix des génériques : à partir de
    - Une spécialité générique Thériaque®
- Médicaments à statut particulier : à partir de critères listés ci-dessous, il est possible d'obtenir la liste de spécialités concernées puis d'accéder à la monographie de la spécialité sélectionnée.
  - Avec AMM
    - Toutes les AMM
    - AMM européenne
    - AMM nationale
  - Avec ATU
    - Toutes les ATU
    - ATU de cohorte
    - ATU nominative
  - Préparations hospitalières
  - Agréés aux collectivités
    - Oui
    - Non
  - Conditions de prescription et de délivrance
    - Prescription restreinte
    - Réserve hospitalière
    - Prescription hospitalière
    - Prescription initiale hospitalière
    - Réservée à certains spécialistes
    - Surveillance particulière
  - Médication officinale (sans liste)
    - Oui
    - Non
  - Médicaments autorisés à la rétrocession / Vente au public par les PUI
  - Conditions de remboursement
    - Médicaments d'exception coûteux
    - Médicaments onéreux « T2A » (prise en charge hors GHS)

- Critères de choix : à partir de critères listés ci-dessous, il est possible d'obtenir la liste de spécialités concernées puis d'accéder à la rubrique spécifique pour une spécialité sélectionnée.
  - o Avis de la commission d'évaluation des médicaments - ASMR/SMR - recherche multicritère
    - Niveau de SMR (service médical rendu)
    - Niveau d'ASMR (Amélioration du Service Médical rendu)
    - Motif de demande et avis de la commission d'évaluation des médicaments
    - Indication Thériaque® (RCP)
    - Année d'obtention de l'avis
  - o Recommandations et protocoles thérapeutiques Afssaps, HAS, INCa
  - o Rapports public d'évaluation Afssaps (RAPPE) et EMEA (EPAR)
  - o Fiches d'information thérapeutique
  - o Conseils aux patients
  - o Fiches de transparence Afssaps
  - o Références médicales opposables (RMO)

5.3. Les documentations commerciales et techniques de la BdM comportent-elles les éléments de la réponse 5.2 ?

Oui