

## **DISPOSITIONS RELATIVES AUX ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES DE FABRICATION ET DE DISTRIBUTION DE GAZ MEDICINAL**

Ces dispositions s'appliquent spécifiquement aux établissements fabriquant ou distribuant des gaz médicaux, tels que définis aux 1° et 12° de l'article R. 5124-2 du code de la santé publique (CSP). Ils sont par ailleurs soumis aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de distribution en gros (BPDG) en vigueur.

Dans cette doctrine, on entend par « gaz médicinal », tout gaz à usage médical qualifié de médicament selon l'article L. 5111-1 du CSP, et devant à ce titre bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

### **Table des matières**

<b>I. Les fabricants de gaz à usage médical .....</b>	<b>2</b>
I.1 Configuration d'un établissement pharmaceutique fabricant .....	2
I.2 Mise à jour de la liste des sites rattachés à l'établissement pharmaceutique.....	2
I.2.1 Cas des locaux et réservoirs mentionnés aux 1° et 2° de l'article R. 5124-7 du CSP .....	2
I.2.2 Cas des locaux mentionnés au 3° du R. 5124-7 du CSP (annexes intermédiaires de stockage) .....	3
<b>II. Le circuit pharmaceutique du gaz médicinal.....</b>	<b>4</b>
II.1 Remplissage et livraison du gaz médicinal conditionné .....	5
II.2 Livraison du gaz médicinal vrac .....	6
<b>III. Les structures dispensatrices de gaz à usage médical .....</b>	<b>6</b>
<b>IV. Le distributeur en gros de gaz à usage médical.....</b>	<b>7</b>
<b>V. Cas des annexes intermédiaires de stockage (AIS) pour les gaz médicaux conditionnés .....</b>	<b>7</b>
<b>VI. La responsabilité du pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique .....</b>	<b>8</b>
<b>Glossaire .....</b>	<b>9</b>

## I. Les fabricants de gaz à usage médical

### I.1 Configuration d'un établissement pharmaceutique fabricant

Selon l'article R. 5124-7 du CSP, les établissements pharmaceutiques se livrant à la fabrication ou à l'importation de gaz à usage médical peuvent comprendre, en plus du site principal de remplissage du gaz médicinal, sans qu'il soit besoin d'une autorisation distincte :

1° des réservoirs de stockage et équipements de contrôle associés situés dans l'enceinte de l'entreprise qui leur fournit la matière première ;

2° des réservoirs de stockage situés dans des lieux dépendant des établissements ou organismes disposant d'une pharmacie à usage intérieur ou des personnes morales mentionnées à l'article L. 4211-5 du CSP ;

3° des locaux de stockage de gaz conditionné servant de relais entre le site fabricant et les destinataires de distribution, à condition que la sécurité de ces locaux soit garantie. Ces locaux, utilisés pour des raisons liées à des difficultés logistiques, sont dénommés, dans ce document, « annexes intermédiaires de stockage » ou AIS (cf. I.2.2) et leur usage est restreint aux médicaments à usage humain de type gaz médicaux conditionnés en bouteilles, cadres de bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles.

Les locaux et réservoirs mentionnés aux 1°, 2° et 3° de l'article R. 5124-7 du CSP sont sous la responsabilité du pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique. Par délégation, ces structures sont, de manière effective, sous la surveillance du pharmacien délégué enregistré dans l'établissement pharmaceutique auquel ils sont rattachés. A ce titre, le pharmacien délégué effectue des visites régulières de ces structures et s'assure que les conditions de mise en œuvre de l'activité pharmaceutique sont conformes aux textes en vigueur (CSP, BPF, BPDG....).

L'entreprise titulaire de l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique auquel sont rattachées les AIS doit être propriétaire ou locataire des locaux utilisés et donc disposer de la totale jouissance de ceux-ci. Par ailleurs, le personnel exerçant dans ces annexes doit être placé sous la responsabilité du pharmacien responsable ou du pharmacien délégué de l'établissement principal. Des contrats de prestation de service avec une société tierce (fréquemment propriétaire des locaux constituant les annexes intermédiaire de stockage) avec la mise à disposition de personnel peuvent être établis. Ces situations seront évaluées au cas par cas par l'ANSM.

Les citernes mobiles permettant l'approvisionnement du site principal de l'établissement et des réservoirs fixes situés en clientèle (utilisateurs mentionnés au 2° de l'article R. 5124-7 du CSP), à partir du réservoir situé en centrale de production (mentionné au 1° de l'article R. 5124-7 du CSP), sont rattachées à un établissement pharmaceutique. En effet, afin d'assurer une traçabilité efficace des gaz médicaux et de limiter les risques de rupture de stock en cas de rappel de lot de vrac, une citerne mobile dédiée à un type de gaz de même qualité ne doit être utilisée que pour l'approvisionnement des réservoirs de stockage dépendant de l'établissement pharmaceutique auquel elle est rattachée.

### I.2 Mise à jour de la liste des sites rattachés à l'établissement pharmaceutique

#### I.2.1 Cas des locaux et réservoirs mentionnés aux 1° et 2° de l'article R. 5124-7 du CSP

La liste des réservoirs mentionnés aux 1° et 2° de l'article R. 5124-7 du CSP, pour chaque établissement pharmaceutique auquel ils sont rattachés, doit être annexée à l'état des lieux de l'établissement qui est adressé au directeur général de l'ANSM au plus tard avant le 31 mars suivant l'année civile écoulée. Entre deux envois, cette liste doit être tenue à jour afin d'être transmise à l'ANSM en cas de demande ponctuelle. A noter qu'une seule liste spécifique doit être établie pour chaque établissement pharmaceutique concerné.

La liste comprend notamment :

- le type de site concerné (centrale de production de la matière première à usage pharmaceutique, établissement ou organisme disposant d'une pharmacie à usage intérieur, structure dispensatrice d'oxygène à domicile) ;
- l'adresse précise de chaque site ;
- le type de gaz stocké (oxygène, protoxyde d'azote...) ;
- le type de contenants et leur nombre (pour les réservoirs fixes).

Elle doit être présentée selon la trame du tableau suivant pour chaque établissement pharmaceutique :

Région	Type de site concerné	Adresse	Nature du gaz	Type de contenant et capacité
	Centrale de production			
	Etablissement ou organisme disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI)			
	Structure dispensatrice d'oxygène à domicile			

Par ailleurs, les plans permettant de situer les réservoirs fixes au sein des établissements de santé doivent être conservés dans le site principal de l'établissement pharmaceutique auquel ils sont rattachés. Ces plans doivent être tenus à la disposition de l'inspection.

A noter que cette liste n'est plus jointe aux autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques notifiées par l'ANSM.

### ***1.2.2 Cas des locaux mentionnés au 3° du R. 5124-7 du CSP (annexes intermédiaires de stockage)***

Conformément au point 10° de l'article R. 5124-10 du CSP, toute nouvelle AIS fait l'objet d'une demande de modification substantielle. La fermeture d'une AIS fait l'objet d'une déclaration auprès de l'ANSM.

Les adresses des annexes intermédiaires de stockage sont mentionnées dans l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique auxquelles elles sont rattachées.

1. Numéro d'autorisation <i>Authorisation number</i>	<b>MM XX/XX</b>
2. Nom du titulaire de l'autorisation <i>Name of authorisation holder</i>	<b>XXXXX</b>
3. Adresse de l'établissement <i>Address of site</i>	XXXX XXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXX  Annexe intermédiaire de stockage XXXXX <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>adresse de l'AIS n°1</b></li> <li>• <b>adresse de l'AIS n°2</b></li> <li>• ...</li> </ul>
4. Siège social du titulaire de l'autorisation <i>Legally registered address of authorisation holder</i>	XXXXXXXX XXXXXXXX XXXXXXXX XXXXXXXX

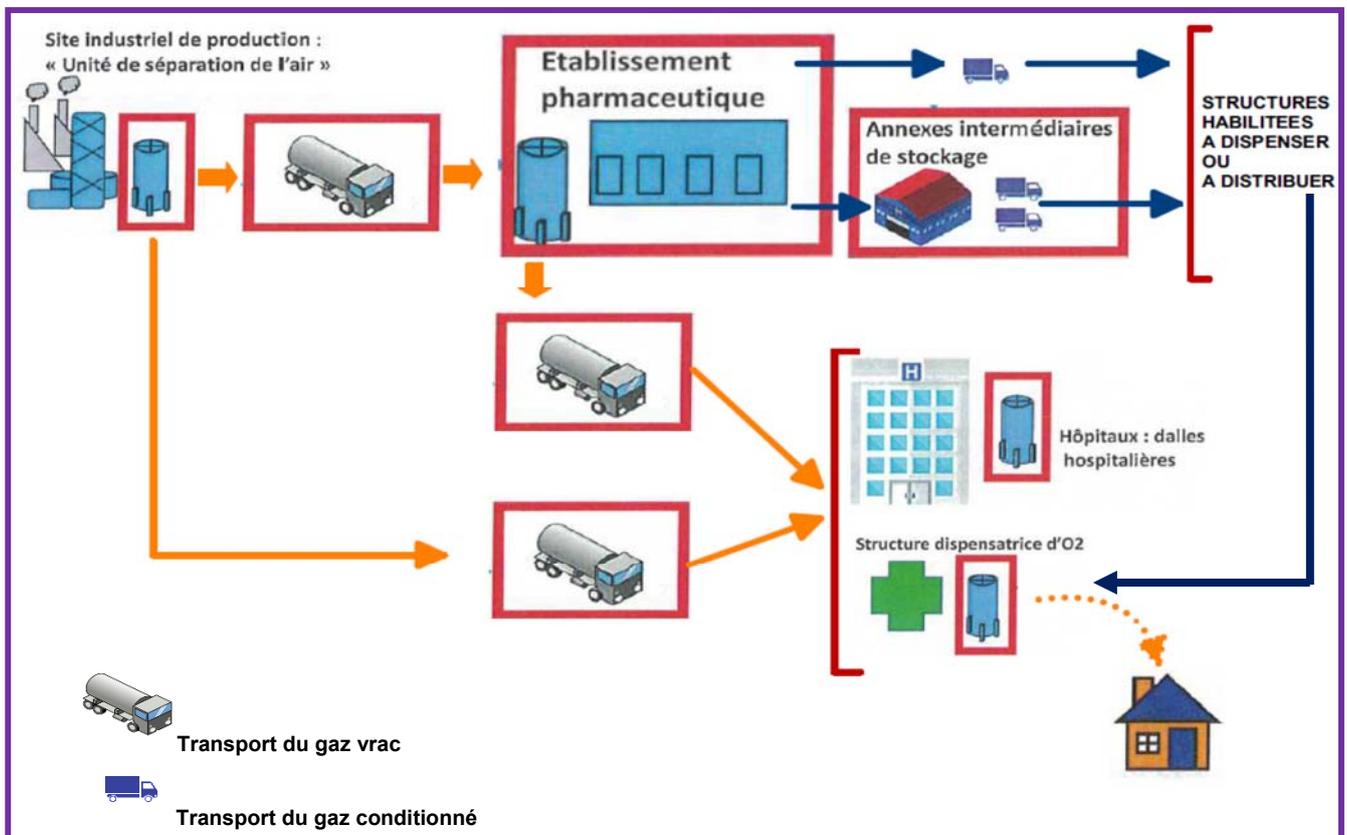
*Extrait d'une autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique de fabrication de gaz possédant des AIS*

## II. Le circuit pharmaceutique du gaz médicinal

Les gaz médicinaux sont produits de façon continue sur un site industriel. Une partie de ces gaz est transférée dans un réservoir qui leur est dédié, situé sur le site industriel de production, et constitue un lot de matière première. Ce réservoir, situé dans l'enceinte du site industriel, constitue le premier élément de l'établissement pharmaceutique dont les activités sont exercées sous la responsabilité du pharmacien responsable. Après le contrôle qualité (analyse) et la libération du lot de la matière première, le gaz contenu dans ce réservoir est qualifié de produit pharmaceutique (gaz dit « *médicalisé* »). Toutefois, il est admis que la médicalisation du gaz puisse se faire directement au niveau de la citerne mobile sans passage intermédiaire dans un réservoir fixe situé sur le site industriel, sous réserve de la validation de cette pratique et dans le respect des BPF et le cas échéant des exigences du dossier d'AMM.

L'utilisation du réservoir fixe, situé sur le site industriel et dédié à un type de gaz, à des fins non médicales doit être évitée. Toutefois, dans des cas exceptionnels, le remplissage sur des rampes de gaz médicinaux de gaz destinés à d'autres usages médicaux peut être acceptable à condition que cela soit justifié et effectué sous contrôle. Dans ce cas, la qualité du gaz destiné à d'autres usages médicaux doit être au moins égale à celle du gaz médicinal et les BPF doivent être appliquées. Les remplissages doivent être alors effectués par campagnes [point 14 de l'annexe 6 des BPF].

A partir de ce réservoir fixe situé sur le site industriel, le gaz médicinal est acheminé soit vers le réservoir fixe situé sur le site principal de l'établissement pharmaceutique en vue du remplissage de bouteilles ou réservoirs mobiles, soit directement vers les réservoirs de stockage implantés en clientèle qui sont rattachés au site principal de l'établissement pharmaceutique. Ces réservoirs peuvent également être approvisionnés, le cas échéant, à partir des réservoirs du site principal de l'établissement pharmaceutique. Aucune opération de remplissage (bouteilles, cadres de bouteilles ou réservoirs cryogéniques mobiles) ne peut être réalisée en dehors de l'établissement pharmaceutique principal (il est notamment interdit dans les annexes mentionnées au 1°, 2° et 3° de l'article R. 5124-7 du CSP).



### Schéma récapitulatif du circuit des gaz médicinaux

Périmètre de l'établissement pharmaceutique comprenant les structures mentionnées aux 1°, 2° et 3° de l'article R. 5124-7 du CSP

## II.1 Remplissage et livraison du gaz médicinal conditionné

Lorsque le gaz médicinal est transféré du site industriel vers le site principal de l'établissement pharmaceutique par l'intermédiaire d'une citerne mobile, celle-ci doit être dédiée à son transport. Sur le site de l'établissement pharmaceutique, le gaz médicinal est stocké dans un réservoir fixe dédié. Ce réservoir alimente les rampes de remplissage des bouteilles et des cadres. Il permet également le remplissage de réservoirs cryogéniques mobiles.

Compte tenu des spécificités du stockage des gaz, il a été accepté que le site principal d'un établissement pharmaceutique, autorisé à remplir un ou des type(s) de gaz médicaux, puisse aussi stocker pour distribution d'autres gaz fabriqués et conditionnés par d'autres établissements pharmaceutiques de la même entreprise. Cette mention figure dans l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique.

Il est possible de libérer le gaz en provenance de plusieurs centrales de production à partir d'un unique établissement pharmaceutique (site principal). Les lots de gaz médicinal vrac d'un même site industriel doivent être livrés sur le territoire déclaré dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché. Cette disposition permet d'éviter le mélange de gaz médicaux vrac de différentes origines au niveau des réservoirs de livraison et diminue l'impact d'un éventuel retrait de lot (conséquences pour les patients). Il est à noter qu'un établissement pharmaceutique s'approvisionne auprès de centrales de production spécifiques qui doivent être mentionnées dans le dossier d'AMM du gaz médicinal. Toutefois, des modes dérogatoires exceptionnels pour l'approvisionnement auprès de centrales de productions, autres que celles mentionnées dans le dossier d'AMM, peuvent être mis en place après information préalable de l'ANSM. Ceux-ci sont à transmettre à la direction produit de l'ANSM ayant en charge l'AMM du médicament.

Après libération du lot, le gaz médicinal conditionné est livré aux structures habilitées :

- à le distribuer, c'est-à-dire aux :
  - distributeurs en gros de gaz à usage médical ;
  - grossistes répartiteurs ;
  - dépositaires ;
  
- ou à le dispenser aux patients, c'est-à-dire aux :
  - pharmacies d'officine ;
  - organismes de dispensation de gaz à domicile ;
  - organismes disposant d'une pharmacie à usage intérieur (hôpitaux, cliniques, services départementaux de lutte contre l'incendie...) ;
  - praticiens habilités à utiliser des gaz médicaux pour leur usage professionnel selon les modalités de l'article R. 5124-43 du CSP ;
  - organismes et personnes listés dans l'article R. 5124-45 du CSP, si les gaz médicaux concernés sont strictement utilisés dans le cadre de leurs missions.

Les conditions de transport du médicament gaz médicinal doivent respecter les BPDG. Les conditions de transport spécifiques sont par ailleurs décrites dans les dossiers d'AMM.

## II.2 Livraison du gaz médicinal vrac

La livraison du gaz médicinal vrac vers les réservoirs rattachés à l'établissement pharmaceutique, est réalisée par l'intermédiaire d'une citerne mobile dédiée à un type de gaz de même qualité à partir du réservoir situé sur le site industriel. Cette même citerne peut servir à l'approvisionnement de différentes installations. Selon les dispositions du point 21° de l'annexe 6 des BPF, des livraisons de gaz peuvent être ajoutées à des réservoirs cryogéniques fixes contenant la même qualité définie de gaz, à condition que l'analyse d'un échantillon montre que la qualité du gaz livré est satisfaisante. Sauf dispositions différentes requises par les autorisations de mise sur le marché, le prélèvement peut être fait sur le gaz devant être livré ou dans les réservoirs cryogéniques fixes après livraison. Conformément au point 41° de cette même annexe, les contrôles de la qualité du gaz contenus dans les réservoirs cryogéniques mobiles doivent comporter l'identité et le dosage sur chacun des réservoirs. Toutefois, selon les dispositions du point 42°, il n'est pas nécessaire que les réservoirs cryogéniques conservés par les clients qui sont remplis sur place à partir de citernes mobiles dédiées, soient échantillonnés après remplissage si la livraison est accompagnée d'un certificat d'analyse du contenu de la citerne mobile. Toutefois, il doit être démontré que les spécifications du gaz du réservoir sont conservées tout au long des remplissages successifs.

En cas d'approvisionnement en gaz médicinal vrac, le fabricant est en mesure de démontrer que le réservoir alimenté a fait l'objet de mesures suffisantes pour éviter sa contamination (par exemple, par un entretien efficace et la mise en place d'un système de détrompage dédié à un type de gaz). Durant le transport, toutes les sécurités doivent être mises en place afin d'assurer le respect de l'intégrité de la cuve contenant les gaz médicaux vrac (citerne mobile ou « *isocontainers* ») et ce, depuis la zone de chargement située au niveau du site industriel jusqu'au site de dépotage situé en clientèle.

L'approvisionnement des réservoirs fixes en gaz médicinal vrac situés en clientèle est réalisé par du personnel placé sous la responsabilité du pharmacien responsable. La responsabilité de l'établissement pharmaceutique s'arrête au niveau de la vanne de sortie du réservoir cryogénique des structures dispensatrices ou des réservoirs fixes des établissements de santé.

## III. Les structures dispensatrices de gaz à usage médical

Ces structures sont définies à l'article L. 4211-5 du CSP et leur activité se limite à l'oxygène médical. L'activité est régie par les bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène à usage médical (BPDOM). Elle est exercée sous la responsabilité du pharmacien de la structure assurant cette responsabilité pharmaceutique. Le dispensateur peut disposer au sein de sa structure d'un réservoir mis à sa disposition par l'établissement pharmaceutique de fabrication de l'oxygène médical. Ce réservoir fait partie de l'établissement pharmaceutique de fabrication et demeure sous la responsabilité du pharmacien responsable de cet établissement qui en assure le remplissage et la maintenance.

Les opérations de fractionnement sont réalisées à partir du réservoir fixe d'oxygène liquide ou des réservoirs cryogéniques mobiles remplis par le fabricant sous la responsabilité du pharmacien de la structure dispensatrice de gaz à usage médical. A partir de ce réservoir, le dispensateur effectue des opérations de fractionnement de l'oxygène, afin de remplir des réservoirs de plus faible volume (réservoirs patients). Après le fractionnement, le dispensateur a en charge la dispensation au domicile du patient de l'oxygène médical.

Le dispensateur dispose également d'un stock de bouteilles et de réservoirs cryogéniques mobiles remplis qui lui ont été fournis par l'établissement pharmaceutique de fabrication. La dispensation est effectuée par le dispensateur conformément aux BPDOM.

Le remplissage de bouteilles et de réservoirs cryogéniques mobiles constitue une opération de fabrication. A ce titre, cette opération ne peut être réalisée qu'au sein d'un établissement possédant une autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique de fabrication.

#### **IV. Le distributeur en gros de gaz à usage médical**

Conformément au point 12° de l'article R. 5124-2 du CSP, le distributeur en gros de gaz à usage médical se livre à l'achat et au stockage de gaz médicaux conditionnés en vue de leur distribution en gros et en l'état. Il ne peut donc distribuer que des gaz conditionnés en vertu des dispositions du décret n°2017-20 du 9 janvier 2017.

Le distributeur ne peut pas disposer d'AIS entre son établissement et le site situé en clientèle. Il ne peut en aucun cas réaliser des opérations de remplissage de bouteilles, cadres ou réservoirs cryogéniques fixes ou mobiles qui relèvent du statut d'établissement pharmaceutique de fabrication ni d'opération de fractionnement relevant du statut de dispensateur d'oxygène à domicile.

#### **V. Cas des Annexes intermédiaires de stockage (AIS) pour les gaz médicaux conditionnés**

Selon le point 3° de l'article R. 5124-7 du CSP, l'utilisation d'AIS de gaz conditionné (bouteilles, cadres de bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles), servant de relais entre le site principal de l'établissement fabricant et les destinataires de distribution, est possible, à condition que les dispositions fixées dans les dossiers d'AMM ainsi que celles définies dans les BPDG soient respectées pour garantir la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité des gaz médicaux stockés.

L'ouverture d'une nouvelle annexe nécessite une demande de modification substantielle des éléments figurant au dossier d'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique selon les dispositions de l'article R. 5124-10 du CSP. Un établissement pharmaceutique de fabrication peut disposer de plusieurs AIS. Elles font parties intégrantes du périmètre pharmaceutique de l'établissement auquel elles sont rattachées et bénéficient, en conséquence, du système d'assurance de la qualité mis en place au sein de ce dernier.

Un contrôle pharmaceutique des AIS est effectué par le pharmacien ayant la responsabilité de l'établissement pharmaceutique principal. Il se traduit notamment par la formation du personnel aux BPF et BPDG, la réalisation d'auto-inspections et l'implication de ces structures dans la gestion des anomalies et le traitement des réclamations.

Les AIS sont approvisionnés depuis l'établissement pharmaceutique de fabrication (site principal), à une fréquence garantissant l'absence de risque de rupture d'approvisionnement de la clientèle. La traçabilité de l'approvisionnement des AIS et de la clientèle, en emballages pleins, et du retour des emballages vides ou défectueux, doit être assurée. D'une manière générale, il doit être possible de localiser les emballages à tout moment, dans le cadre d'une opération de rappel de lot.

L'ensemble de la documentation concernant les AIS (dossiers de formation du personnel, contrats/cahiers des charges, rapports d'auto-inspections, etc.) doit être tenu à la disposition de l'ANSM.

Par ailleurs, le transport de gaz conditionnés depuis l'établissement pharmaceutique jusqu'à la clientèle via des plateformes sur lesquelles sont uniquement réalisées, sans stockage, des opérations de déchargement et de chargement de camions, est possible, à condition que les dispositions fixées dans les dossiers d'AMM ainsi que celles définies dans les BPDG soient respectées pour garantir la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité des gaz médicaux transportés.

## VI. La responsabilité du pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique

Le pharmacien responsable est responsable notamment :

- du réservoir de gaz médicinal dédié du site industriel ;
- de la certification des lots de gaz médicinal vrac ;
- du contrôle effectif des opérations liées au remplissage du gaz (cadres, bouteilles ou réservoirs cryogéniques mobiles) ;
- de la libération des lots de gaz médicaux conditionnés (cadres, bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles) ;
- du transport du gaz médicinal vrac et conditionné ;
- de la surveillance des opérations réalisées dans les annexes intermédiaires de stockage rattachées à un établissement pharmaceutique ;
- de la surveillance de l'approvisionnement et de la maintenance des réservoirs fixes situés en clientèle (hôpitaux et structure de dispensation à domicile).

## Glossaire

### **Bouteille**

Réceptacle généralement cylindrique, adapté aux gaz comprimés, liquéfiés ou dissous, muni d'un dispositif de régulation de la sortie spontanée du gaz, à pression atmosphérique et température ambiante.

### **Cadre de bouteilles**

Ensemble de bouteilles maintenues entre elles, reliées par une tubulure multivoies, et qui sont transportées et utilisées en tant qu'unité.

### **Centrale de production par distillation fractionnée de l'air : « unité de séparation de l'air »**

Installation qui permet la séparation de l'air atmosphérique en ses constituants gazeux (oxygène, azote, argon) par distillation fractionnée à températures cryogéniques.

### **Citerne mobile**

Réceptacle isolé thermiquement, fixé sur un véhicule pour le transport de gaz liquéfié ou cryogénique.

### **Fractionnement d'un lot**

Reconditionnement d'oxygène médicinal liquide dans plusieurs réservoirs de taille inférieure.

### **Gaz**

Toute substance se trouvant entièrement à l'état gazeux à 1,013 bar et +20°C ou dont la pression de vapeur excède 3 bar à + 50°C.

### **Gaz médicinal**

Tout gaz ou mélange de gaz à usage médical répondant à la définition du médicament selon la directive 2001/83/EC.

### **Gaz en vrac**

Tout gaz destiné à être utilisé en tant que médicament, ayant passé tous les stades de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

### **Gaz médicaux conditionnés**

Tout gaz médicinal conditionné en bouteilles, cadres ou en réceptacles cryogéniques mobiles.

### **Lot**

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

### **Réservoir cryogénique fixe**

Réceptacle fixe isolé thermiquement, conçu pour le stockage de gaz liquéfié ou cryogénique.

### **Réservoir cryogénique mobile (≠Réservoir cryogénique ravitailleur)**

Réceptacle mobile isolé thermiquement conçu pour maintenir son contenu à l'état liquide. Ce terme n'inclut pas les citernes mobiles.

### **Réservoir patient**

Réservoir cryogénique mobile conçu pour contenir de l'oxygène liquide et dispenser de l'oxygène gazeux au domicile des patients.