

Date document : 12/11/2019

Direction : GENER

Pôle : PREPOM

Personnes en charge : Pascal Vaconsin/An Lê/Valérie Salomon

## COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE

### Révision des Bonnes Pratiques de Préparation

#### N°12 / 25

Séance du mardi 15 octobre 2019 de 14h00 à 17h30, en salle 3

| Nom des participants      | Statut (mentionner si Président, /secrétaire, évaluateur) | membre, rédacteur, | Présent                             | Absent /excusé                      | Copie |
|---------------------------|---|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Marie-Laure Brandely-Piat | Membre  |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Fabien Bruno              | Membre  |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Odile Chambin             | Membre  |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Sylvie Crauste-Manciet    | Membre  |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Alain Delgutte            | Membre  |                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Valérie Godinot           | Membre  |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Jean-Philippe Poulet      | Membre  |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Thomas Storme             | Membre  |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| An Lê                     | ANSM Chef de pôle GENER PREPOM                            |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Laurence Malec            | ANSM Evalueur DPAI  |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Delphine Rousseau         | ANSM Pharmacien DAJR                                      |                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Valérie Salomon           | ANSM Directrice GENER                                     |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Pascal Vaconsin           | ANSM Evalueur GENER - PREPOM                              |                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Caroline Vilain           | ANSM Evalueur GENER - PREPOM                              |                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
|                           |   |                    |                                     |                                     |       |
|                           |   |                    |                                     |                                     |       |

Début de la séance : 14h00 / Sortie des experts : 17h30

| Points | Sujets abordés | Initiales évaluateur | Action : <i>mentionner</i> pour information, adoption discussion | ou <i>mentionner</i> | Avis nécessaire avant publication<br><i>Mentionner</i><br>Oui non | Liens DPI<br><i>Mentionner</i><br>Oui non |
|--------|----------------|----------------------|--|----------------------|---|---|
| 1.     | Introduction   |                      |  |                      |   |   |

|          |  |  |                  |  |  |
|----------|--|--|------------------|--|--|
| 1.1      | Point DPI  |  | Pour adoption    |  |  |
| 1.2      | Adoption de l'ordre du jour  |  | Pour adoption    |  |  |
| 1.3      | Adoption du compte rendu de la séance n°11/24  |  | Pour adoption    |  |  |
| <b>2</b> | <b>LD2 : Préparations de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé.</b>                     |  |                  |  |  |
| 2.1      | Présentation de la ligne directrice  |  | Pour discussion  |  |  |
| 2.2      | Présentation d'exemple d'évaluation de l'exposition  |  | Pour discussion  |  |  |
| <b>3</b> | <b>LD3 Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux</b> |  |                  |  |  |
| 3.1      | Présentation de la ligne directrice  |  | Pour discussion  |  |  |
| <b>4</b> | <b>BPP et enquête publique</b>   |  |                  |  |  |
| 4.1      | Point sur la mise en enquête publique  |  | Pour information |  |  |

## Déroulement de la séance

| Nom, Prénom | DPI > 1 an | Type de lien | Niveau lien | Période | Traitement en séance     |                          |                    |                          |                    |                          |
|-------------|------------|--------------|-------------|---------|--------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|
|             |            |              |             |         | <b>Si DPI &gt; 1 an</b>  |                          | <b>Si niveau 1</b> |                          | <b>Si niveau 2</b> |                          |
|             |            |              |             |         | Sortie                   | <input type="checkbox"/> | Sortie             | <input type="checkbox"/> | Sortie             | <input type="checkbox"/> |
|             |            |              |             |         | Absent                   | <input type="checkbox"/> | Absent             | <input type="checkbox"/> | Absent             | <input type="checkbox"/> |
|             |            |              |             |         | Présent                  | <input type="checkbox"/> | Présent            | <input type="checkbox"/> | Présent            | <input type="checkbox"/> |
|             |            |              |             |         | DPI actualisée en séance | <input type="checkbox"/> |                    |                          |                    |                          |

## 1. Introduction

### 1.1 Point DPI

Il est demandé à tous les participants d'indiquer si leur DPI est à jour et de signaler tout conflit qui n'aurait pas été répertorié.

Toutes les DPI sont à jour.

### 1.2 Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour est présenté.

| Question posée                           | Adoption du nouvel ordre du jour |                    |
|--|----------------------------------|--------------------|
| <b>Votes</b>                             |                                  |                    |
| Nombre de présents                       |                                  | 7 : quorum atteint |
| Nombre de votants sur nombre global      |                                  | 7 sur 8            |
| Nombre d'avis favorables                 |                                  | 7                  |
| Nombre d'avis défavorables               |                                  | 0                  |
| Nombre d'abstentions                     |                                  | 0                  |
|  |                                  |                    |
| <b>Avis relatifs à la question posée</b> |                                  |                    |
| <i>Avis majoritaires</i>                 |                                  |                    |
| <i>Avis minoritaires</i>                 |                                  |                    |
| <b>Propositions d'action :</b>           | <b>Par</b>                       | <b>Échéance</b>    |
|  |                                  |                    |

### 1.3 Adoption du compte rendu de la séance n° 11/24

Le compte rendu de la séance n°11/24 est présenté.

| Question posée                           | Adoption du compte rendu de la séance n° 11/24 |                    |
|--|--|--------------------|
| <b>Votes</b>                             |  |                    |
| Nombre de présents                       |  | 7 : quorum atteint |
| Nombre de votants sur nombre global      |  | 7 sur 8            |
| Nombre d'avis favorables                 |  | 7                  |
| Nombre d'avis défavorables               |  | 0                  |
| Nombre d'abstentions                     |  | 0                  |
|  |  |                    |
| <b>Avis relatifs à la question posée</b> |  |                    |
| <i>Avis majoritaires</i>                 |  |                    |
| <i>Avis minoritaires</i>                 |  |                    |
| <b>Propositions d'action :</b>           | <b>Par</b>                                     | <b>Échéance</b>    |
|  |  |                    |

**Le compte-rendu est adopté à l'unanimité sans modifications.**

## **2. LD2 : Préparations de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé.**

Il est rappelé que cette ligne directrice précise des règles supplémentaires pour la préparation des médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement. Comme discuté lors du CSST 11-24, cette ligne directrice a été revue afin de proposer une démarche d'évaluation du risque.

Dans ce contexte les discussions ont porté sur :

### **PRINCIPES :**

Dans ce paragraphe, les bases d'une évaluation du risque sont définies :

Afin de s'assurer que les conditions de manipulation sont adaptées, il faut comparer (évaluer) :

- Le danger intrinsèque de la substance
- Et l'exposition du personnel ou de l'environnement

C'est cette comparaison ou évaluation qui permet de déterminer la nécessité de mettre en place des mesures de sécurité adapté par rapport aux risques évalués.

Pour clarifier ce qui est possible de faire pour protéger le personnel et / ou l'environnement, le texte indique que : « *Afin de protéger le personnel exposé et l'environnement, le niveau d'exposition aux substances peut être diminué par la mise en place de mesures de prévention sécurité. Ces mesures peuvent porte sur :*

- *Les locaux ;*
- *Les équipements de protection collectifs et individuels ;*
- *La formation et l'information du personnel ;*
- *La maîtrise des process de préparation ;*
- *La gestion des déchets et de leur évacuation*
- *L'organisation du travail (limitation du nombre de personne exposées, limitation des quantités stockées, signalisation, étiquetage, rédaction de notices d'information, ...)* »

Pour aider à l'évaluation de l'exposition 2 nouveaux paragraphes sont proposés :

- Détermination du danger intrinsèque de la substance
- Détermination de l'exposition et niveau d'exposition

### **DETERMINATION DU DANGER INTRINSEQUE DE LA SUBSTANCE :**

Ce paragraphe donne des éléments afin d'identifier le danger intrinsèque de la substance. Il est proposé d'utiliser pour les MPUP qui ne sont pas des spécialités pharmaceutiques la codification des risques chimiques, harmonisé par le règlement CLP.

Le règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging) :

- Des critères de classification des substances et mélanges dangereux
- Des règles relatives à l'étiquetage
- Des règles relatives à l'emballage
- Des procédures de notification à l'agence européenne des produits chimiques (ECHA)
- L'établissement d'un inventaire des classifications et des étiquetages.

En France, l'institut national de l'environnement industriel et des risque (Ineris) est un établissement public à caractère industriel et commercial sous tutelle du ministère chargé de l'environnement, publie des documents d'aide à l'application de ce règlement.

Il est proposé d'utiliser le tableau de classification des dangers publié par cet institut.

Exemple du tableau :

## CLASSIFICATION ET ÉTIQUETAGE SELON LE RÈGLEMENT CLP

| CLASSIFICATION                 |              |                              | ÉTIQUETAGE   |                         |                   |  |
|--------------------------------|--------------|------------------------------|--|-------------------------|-------------------|--|
| Danger                         | Catégorie    | Abréviation (sans mention H) | Pictogramme + code*  | Mention d'avertissement | Mention de danger |  |
|                                |              |                              |  |                         | Code*             | Texte  |
| Toxicité aiguë                 | Catégorie 1  | Acute Tox. 1                 | <br>GHS 06  | Danger                  | H300              | Mortel en cas d'ingestion  |
|                                | Catégorie 2  | Acute Tox. 2                 |  |                         | H310              | Mortel par contact cutané  |
|                                | Catégorie 3  | Acute Tox. 3                 |  |                         | H330              | Mortel par inhalation  |
|                                | Catégorie 4  | Acute Tox. 4                 | <br>GHS 07  | Attention               | H301              | Toxique en cas d'ingestion                                       |
|                                |              |                              |  |                         | H311              | Toxique par contact cutané                                       |
|                                |              |                              |  |                         | H331              | Toxique par inhalation   |
| Corrosion / Irritation cutanée | Catégorie 1A | Skin Corr. 1A                | <br>GHS 05  | Danger                  | H314              | Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves |
|                                | Catégorie 1B | Skin Corr. 1B                |  |                         |                   |  |
|                                | Catégorie 1C | Skin Corr. 1C                |  |                         |                   |  |
|                                | Catégorie 2  | Skin Corr. 2                 | <br>GHS 07 | Attention               | H315              | Provoque une irritation cutanée                                  |

Chaque danger est donc précisé par un code :

Détermination du danger intrinsèque de la substance

CLASSIFICATION ET ÉTIQUETAGE SELON LE RÈGLEMENT CLP

| CLASSIFICATION |             | ÉTIQUETAGE                   |   |                         |                   |                            |
|----------------|-------------|------------------------------|---|-------------------------|-------------------|----------------------------|
| Danger         | Catégorie   | Abréviation (sans mention H) | Pictogramme + code*   | Mention d'avertissement | Mention de danger |                            |
|                |             |                              |   |                         | Code*             | Texte                      |
|                | Catégorie 1 | Acute Tox. 1                 | <br>GHS 06 | Danger                  | H300              | Mortel en cas d'ingestion  |
|                | Catégorie 2 | Acute Tox. 2                 |   |                         | H310              | Mortel par contact cutané  |
|                | Catégorie 3 | Acute Tox. 3                 |   |                         | H330              | Mortel par inhalation      |
|                |             |                              |   |                         | H301              | Toxique en cas d'ingestion |

H 3 10

Phrase H : mention de danger  
Phrase P : conseil de prudence

2 : dangers physiques  
3 : dangers pour la santé  
4 : dangers pour l'environnement

décrit la nature du danger

ansm

C'est l'utilisation de ce code (mention de « danger ») qui permet de déterminer le danger intrinsèque de la substance.

Dans le cas où la mention de « danger » peut ne pas être disponible, le Résumé des Caractéristiques Produits (RCP)<sup>1</sup> est étudié pour recueillir les informations utiles (effet pharmacologique et indésirables, dose usuelle, toxicité aiguë, toxicité chronique, mutagénicité,...)

#### DETERMINATION DE L'EXPOSITION A LA SUBSTANCE ET NIVEAU D'EXPOSITION

Ce paragraphe précise que :

- Les valeurs limites d'exposition professionnelles sont utilisées lorsqu'elles sont connues.
- L'exposition est fonction des caractéristiques physico-chimiques de la substance, de la quantité manipulée, de la fréquence, de la durée de manipulation et également des conditions de mise en œuvre.
- L'exposition varie en fonction notamment de l'utilisation :
  - o d'équipements de protection collective permettant un confinement
  - o d'équipement de protection individuelle adapté à la substance manipulée

L'évaluation de l'exposition prend en compte tous les éléments cités ci-dessus.

Ce paragraphe précise également que :

- Le niveau d'exposition au danger devra être défini et réévalué annuellement pour chaque groupe de personnel ayant la même exposition (préparateur en pharmacie, personnel chargé de l'entretien, personnel chargé du contrôle de qualité). Le cas échéant, le niveau d'exposition permet de définir des mesures de sécurité supplémentaires à mettre en œuvre afin de pouvoir manipuler les substances étudiées ou de décider de l'arrêt de la préparation.
- Qu'en cas de recherche de substances dangereuse ou de leurs métabolites sur le personnel intervenant dans la réalisation de préparation, l'interprétation des résultats se fait en lien avec la médecine du travail et le cas échéant, avec des spécialistes en toxicologie.

#### MATERIELS ET EQUIPEMENT

Ce paragraphe a été divisé en deux :

- une partie discutant des équipements de protection collective
- une partie discutant des équipements individuels

Les critères de choix pour ces équipements sont également discutés. Pour les préparations pulvérulentes non stériles (comme la réalisation de gélules), l'utilisation d'enceintes ventilées aspirantes, d'isolateurs (ou boîte à gant) est adaptée. L'environnement immédiat à cet équipement peut être non classé.

#### EXEMPLE D'EVALUATION :

Une présentation d'exemple d'évaluation est faite (Cf diaporama).

Il est proposé d'utiliser ces exemples pour illustrer la ligne directrice 2 dans une FAQ qui serait publiée sur le site de l'ANSM.

### **3. LD3 Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux**

Cette ligne directrice est mise à disposition des membres du CSST. Il est convenu qu'ils proposent des commentaires qui seront étudiés lors du prochain CSST.

---

<sup>1</sup> <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

#### **4. BPP édition 2019 et enquête publique »**

##### **Enquête publique : présentation de « Modalisa®»**

Pour la réalisation et le suivi des commentaires liés à l'enquête publique du texte discuté, l'ANSM a utilisé l'outil MODALISA®.

Un formulaire de connexion est à compléter par les personnes souhaitant faire des commentaires sur le texte.

Au 15 octobre 2019, 612 inscriptions ont été enregistrées dans l'outil :

- 528 officines
- 51 PUI
- 6 administrations
- 28 « autres »

##### **Agenda :**

La prochaine réunion du CSST est fixée au 21 novembre 2019 de 14h à 17h30 et aura notamment pour objectif la fin de l'examen de la LD2 et LD3.

L'ANSM rappelle que tous les documents de travail soumis aux membres sont confidentiels, que leur usage reste limité aux membres de ce CSST et que ces derniers ne doivent en aucun cas les diffuser en dehors de ce cadre restreint.