

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, qui sont par ailleurs soumis aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution en vigueur. Dans cette doctrine, on entend par « GAZ MEDICINAL », tout gaz à usage médical qualifié de médicament, et devant à ce titre bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une ATU de cohorte.

I. L'établissement pharmaceutique fabricant

I.1 Configuration d'un établissement pharmaceutique

Un établissement pharmaceutique de fabrication de gaz médicinal peut comprendre, conformément à l'article R. 5124-7 du code de la santé publique, en plus du site principal de remplissage du gaz médicinal :

- Les réservoirs fixes dédiés au gaz médicinal sous forme liquide situés :
 - en amont, au sein de la centrale de production de la matière première,
 - dans des lieux dépendant des établissements ou organismes disposant d'une pharmacie à usage intérieur,
 - sur une surface appartenant ou mise à disposition d'une structure de dispensation de gaz à domicile, prévue à l'article L. 4211-5,
 - chez les distributeurs en gros de gaz à usage médical.

Il est également admis que ces réservoirs soient implantés à proximité immédiate des locaux précédemment cités.

- La (ou les) citerne(s) mobile(s) utilisée pour l'approvisionnement du site de remplissage et des réservoirs fixes situés en clientèle à partir de la centrale de production est également rattachée à un établissement pharmaceutique donné. En effet, afin d'assurer une traçabilité efficace du gaz et de limiter les risques de pénurie en cas de rappel de lot, une citerne mobile ne devrait être utilisée que pour l'approvisionnement des annexes de l'établissement pharmaceutique auquel elle est rattachée. Dans le cas où une citerne mobile approvisionnerait des annexes rattachées à un autre établissement de l'entreprise (configuration admise dans la mesure où les deux établissements sont approvisionnés à partir d'une même centrale de production), des contrôles renforcés seront réalisés sur la citerne mobile avant remplissage, afin de s'assurer que la qualité du gaz livré est acceptable.

- Les autres locaux de stockage définis par l'article R. 5124-7 du code de la santé publique sont décrits au chapitre III.3 (annexes intermédiaires de stockage).

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

Chaque année, les industriels envoient à l'Afssaps la liste des sites rattachés à chacun de leurs établissements pharmaceutiques. Celle-ci est annexée à l'autorisation d'ouverture de chaque établissement. Cette liste doit être tenue à jour afin d'être transmise le cas échéant aux services de l'inspection de l'Afssaps.

Cette liste comprend notamment :

- le type de site concerné (centrale de production de la matière première, établissement ou organisme disposant d'une pharmacie à usage intérieur, structure dispensatrice d'oxygène à domicile, distributeur en gros de gaz à usage médical, ou annexe intermédiaire),
- l'adresse précise de chaque site,
- les gaz stockés (oxygène, protoxyde d'azote...),
- le type de contenant et leur nombre (pour les réservoirs fixes).

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

II. Le circuit pharmaceutique de l'oxygène médicinal

L'oxygène liquide est produit de façon continue sur un site industriel. Une partie de cet oxygène est transférée dans un réservoir dédié à l'oxygène médicinal, situé sur le site industriel de production. Ce réservoir constitue le premier élément de l'établissement pharmaceutique dont les activités sont exercées sous la responsabilité du pharmacien responsable. Après analyse et libération, l'oxygène contenu dans ce réservoir est qualifié de produit pharmaceutique.

A partir de ce réservoir situé en centrale de production, l'oxygène médicinal est acheminé soit vers l'établissement pharmaceutique réalisant le remplissage, soit directement vers les réservoirs rattachés à l'établissement pharmaceutique. Les réservoirs rattachés à l'établissement pharmaceutique peuvent également être approvisionnés, le cas échéant, à partir du réservoir de l'établissement pharmaceutique principal. Aucune opération de remplissage (bouteilles ou réservoirs mobiles) ne peut être réalisée en dehors du site principal de l'établissement.

Un même réservoir dédié en centrale de production peut alimenter différents établissements pharmaceutiques d'une même entreprise. Par contre, le réservoir d'un établissement pharmaceutique principal ne peut être alimenté à partir de plusieurs centrales de production. En effet, la multiplication des sources d'alimentation d'un réservoir augmente les risques de pollution du gaz et rend la traçabilité plus difficile, dans la mesure où les réservoirs ne sont jamais complètement vides et sont successivement remplis de gaz de lots différents. De plus, ce schéma est cohérent avec ceux présentés jusqu'à présent dans les dossiers de demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

II.1 Remplissage et livraison du gaz conditionné

Lorsque l'oxygène est transféré du site de production de la matière première vers le site principal par l'intermédiaire d'une citerne mobile, celle-ci doit être dédiée au transport de l'oxygène médicinal.

Sur le site de remplissage, l'oxygène est stocké dans un réservoir cryogénique également dédié. Ce réservoir alimente les rampes de remplissage des bouteilles et des cadres. Il permet également le remplissage de réservoirs mobiles.

Il est autorisé que le fabricant réalise des opérations de fractionnement d'ordre et pour le compte des structures dispensatrices d'oxygène à domicile. Il remplit alors directement des réservoirs qui leur sont destinés (réservoirs ravitailleurs, réservoirs patients). Dans ce cas, le fabricant doit s'assurer que les réservoirs qu'il remplit ont été correctement entretenus par l'utilisateur.

L'utilisation à des fins non médicinales du réservoir dédié situé sur le site de production doit être évitée. Des exceptions sont envisageables à condition que le pharmacien responsable soit en mesure de démontrer l'absence de risques de contamination, conformément aux dispositions de la nouvelle version de la ligne directrice n° 8 des bonnes pratiques de fabrication, intitulée « fabrication des gaz à usage médical » (BPF, LD8, point 3.2.4).

Compte tenu des spécificités de stockage des gaz, il a été accepté qu'un établissement autorisé à produire un type de gaz médicinal puisse aussi stocker pour distribution sur le même site d'autres gaz produits par d'autres établissements de la même société. Cette mention figure dans l'autorisation d'ouverture de l'établissement.

Le pharmacien délégué du site principal est chargé, en plus du contrôle des opérations liées au remplissage du gaz, de surveiller les opérations réalisées dans les sites rattachés à l'établissement. Il est chargé notamment de la libération du vrac produit en centrale de production et de la surveillance des opérations de transfert vers les installations en clientèle.

En cas d'arrêt des opérations de remplissage sur le site principal, celui-ci peut conserver son statut d'établissement pharmaceutique pour les opérations de libération à distance du vrac ainsi que le contrôle des transferts vers les sites rattachés à l'établissement (structures disposant d'une pharmacie à usage intérieur, structures dispensatrices d'oxygène à domicile, distributeurs en gros de gaz à usage médical), à condition de maintenir une présence pharmaceutique sur le site. Dans ce cas, l'établissement peut également conserver une activité de stockage et distribution de bouteilles et réservoirs mobiles conditionnés par d'autres établissements pharmaceutiques de la même entreprise.

Après libération, le gaz conditionné est livré aux structures habilitées à le distribuer ou à le dispenser aux patients, c'est à dire :

- les pharmacies d'officine
- les distributeurs en gros de gaz à usage médical
- les organismes de dispensation de gaz à domicile
- les organismes disposant d'une pharmacie à usage intérieur (hôpitaux, cliniques, services départementaux de lutte contre l'incendie...)
- les grossistes répartiteurs
- les dépositaires.

Les conditions de transport du produit fini doivent répondre aux bonnes pratiques en vigueur. Les conditions de transport spécifiques à l'oxygène sont notamment décrites dans le chapitre 3 des bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène à usage médical et dans le résumé des caractéristiques du produit figurant dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

II . 2 Livraison de l'oxygène liquide en vrac

La livraison de l'oxygène liquide vers les structures rattachées à l'établissement pharmaceutique est réalisée directement par une citerne mobile à partir du réservoir situé en centrale de production de l'oxygène. Une même citerne peut servir à l'approvisionnement de différentes installations. Conformément aux dispositions de la ligne directrice n° 8 des BPF (point 6.11), un contrôle est réalisé sur le gaz soit au niveau de la citerne mobile avant remplissage des réservoirs des utilisateurs, soit sur chacun de ces réservoirs après approvisionnement.

L'approvisionnement des réservoirs fixes situés en clientèle est réalisé par du personnel de l'établissement pharmaceutique fabricant et sous la responsabilité du pharmacien responsable de celui-ci. La responsabilité de l'établissement pharmaceutique s'arrête au niveau de la vanne de sortie du réservoir cryogénique des structures dispensatrices et distributeurs en gros ou de l'évaporateur des établissements de santé.

En cas d'approvisionnement en oxygène liquide de clients situés en dehors du territoire national, le fabricant est en mesure de démontrer que le réservoir alimenté a fait l'objet de toutes les mesures nécessaires pour éviter sa contamination, (par exemple par un entretien efficace, la mise en place d'un système de détrompage dédié à l'oxygène médicinal ou la réalisation de contrôles renforcés en cas d'approvisionnement possible par un autre fournisseur).

III . Les sites spécifiques de distribution et dispensation du gaz médicinal

Il est rappelé que tous les sites dans lesquels sont réalisées des opérations de production, de stockage et de livraison doivent être effectivement surveillés par le pharmacien responsable. Il lui appartiendra de présenter à l'inspection les documents justificatifs de ce contrôle effectif, notamment les rapports d'auto-inspection.

III.1 Les structures dispensatrices de gaz à usage médical

Ces structures sont définies à l'article L. 4211-5 du code de la santé publique. Aujourd'hui, l'activité du dispensateur se limite à l'oxygène médicinal. L'activité est régie par les bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène à usage médical. 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 le fabricant de l'oxygène médicinal. Ce réservoir est sous la responsabilité du pharmacien responsable de l'établissement fabricant qui en assure le remplissage et la maintenance.

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, réservoirs ravitailleurs...). Le dispensateur dispose également d'un stock de bouteilles ou réservoirs mobiles qui lui ont été fournis par le fabricant. Après le fractionnement, le dispensateur a en charge la dispensation au domicile du patient de l'oxygène médicinal.

L'utilisation du réservoir situé au sein des locaux d'un organisme de dispensation à domicile de gaz à usage médical doit être sous la responsabilité d'une seule structure. Plusieurs sites de rattachement d'une même société dispensatrice peuvent s'y approvisionner. L'accès à ce réservoir doit être limité au personnel de l'entreprise qui l'approvisionne en gaz (entreprise pharmaceutique fabriquant le gaz) ou de la structure utilisatrice. Le personnel de cette dernière est chargé de l'entretien des locaux où est situé le réservoir, afin d'assurer la sécurité du site (accès au personnel, ventilation, absence de matières inflammables...).

Le remplissage de bouteilles constitue une opération de fabrication. Il ne peut en aucun cas être effectué au sein d'un établissement qui ne disposerait pas du statut de fabricant.

III.2 Le distributeur en gros de gaz à usage médical

Conformément à l'article R. 5124-2 12° du code de la santé publique, le distributeur en gros de gaz à usage médical se livre à l'achat et au stockage de gaz médicinaux en vue de leur distribution en gros et en l'état.

S'agissant des gaz conditionnés, le distributeur ne peut pas disposer de sites de stockage intermédiaire entre son établissement de stockage et le site de remise de ces gaz aux personnes légalement habilitées, telles que le pharmacien gérant une pharmacie à usage intérieur ou le pharmacien d'une structure de dispensation d'oxygène à domicile. Il ne peut en aucun cas réaliser des opérations de remplissage de bouteilles qui relèvent du statut de fabricant.

S'agissant des gaz liquides, il peut disposer au sein de son établissement de réservoirs de stockage de gaz vrac qui sont placés sous la responsabilité de l'établissement pharmaceutique fabricant qui lui fournit le gaz. Dans ce cas, ces réservoirs doivent être déclarés par le fabricant selon la procédure habituelle. A partir de ces réservoirs, le distributeur en gros peut effectuer des opérations de transfert cryogénique afin de remplir des réservoirs de gaz vrac situés au sein de structures dispensatrices ou d'établissements de santé, via des citernes mobiles. Ces réservoirs situés en clientèle font alors partie de l'établissement pharmaceutique de distribution en gros, qui est chargé de leur entretien. Le pharmacien responsable doit les déclarer tous les semestres à l'Afssaps.

Le distributeur a vocation à stocker et distribuer des médicaments en gros et en l'état. Aussi, dans la mesure où le gaz est distribué sous forme liquide à la suite d'une série d'opérations de transfert, le distributeur doit être en mesure de garantir en permanence la qualité du gaz qu'il a transféré. Il doit contrôler, éventuellement par sous-traitance, la qualité du gaz. Ces contrôles doivent être conformes à ceux décrits dans le dossier d'AMM, sur chaque citerne mobile après remplissage. Pour ces opérations de transfert et de contrôle de la qualité, le distributeur doit se référer aux bonnes pratiques en vigueur (en particulier les bonnes pratiques de fabrication). Le gaz contenu dans la citerne ne doit pas être livré et transféré dans les réservoirs en clientèle avant obtention des résultats des contrôles.

III.3 Cas des annexes intermédiaires de stockage

Lors de l'ouverture des établissements pharmaceutiques de fabrication de gaz médicinal, il avait été admis que du gaz conditionné puisse être stocké dans des locaux intermédiaires entre le site fabricant et l'utilisateur. Ces locaux de stockage étaient annexés à l'établissement principal et devaient donc être déclarés à l'Afssaps.

Au vu des résultats des enquêtes réalisées par les inspections régionales de la pharmacie, dans le cadre des autorisations de dispensation d'oxygène à domicile, il s'avère que les conditions de stockage du gaz dans ces annexes ne sont pas satisfaisantes et ne permettent pas de garantir la sécurité des utilisateurs. Il a notamment été constaté un stockage de bouteilles dans des locaux non sécurisés, non entretenus, dans lesquels les utilisateurs venaient se servir parfois sans aucun contrôle de leur habilitation à disposer de gaz médicinal.

La multiplicité des annexes intermédiaires de stockage et les pratiques de distribution constatées sont de nature à entraîner des risques de santé publique, de par l'absence de surveillance pharmaceutique de ces sites et leur libre accès.

Afin d'éviter tout risque aux patients, ces locaux de stockage doivent être limités aux seules annexes prévues par le code de la santé publique. Une attention particulière doit être portée à leur nombre, leur surface, leur configuration, leur localisation ainsi qu'à la sécurisation de leur accès.

Ainsi, conformément aux dispositions de l'article R. 5124-7 du code de la santé publique, les fabricants sont autorisés à ouvrir des annexes intermédiaires de stockage de gaz médicinal situées soit au sein de la centrale de production de la matière première, soit dans l'enceinte ou à proximité immédiate des établissements de santé, des distributeurs en gros de gaz ou des dispensateurs de gaz à domicile. Ces annexes ne peuvent servir qu'à approvisionner les structures utilisatrices sus-mentionnées situées à proximité immédiate de celles-ci. La distribution doit toujours être assurée par du personnel relevant de l'autorité du fabricant, et sous le contrôle effectif d'un pharmacien de l'établissement pharmaceutique, conformément aux dispositions de l'article R. 5124-19 du code de la santé publique. Le personnel affecté à ces opérations de stockage et de livraison de gaz médicinal doit être formé aux bonnes pratiques en vigueur.

Si le site de stockage n'est pas la propriété du fabricant, les locaux utilisés doivent être occupés légalement. De plus, si ce local n'est pas réservé au stockage des seuls gaz médicaux, aucun produit autre qu'un gaz ne peut y être stocké.

Par ailleurs, les gaz en bouteilles disposant d'une autorisation de mise sur le marché peuvent être stockés et distribués par les distributeurs en gros de gaz à usage médical, les dépositaires d'ordre et pour le compte des exploitants de gaz médicinal ainsi que par les grossistes répartiteurs. Enfin, le stockage intermédiaire des bouteilles ou réservoirs de gaz médicinal entre l'établissement de fabrication d'une entreprise et les utilisateurs peut être réalisé dans des établissements pharmaceutiques de la même entreprise disposant du statut de fabricant limité au stockage, sous la responsabilité d'un pharmacien délégué.

GLOSSAIRE

BOUTEILLE

Réceptif transportable et sous pression, dont la capacité n'excède pas 150 litres.

CADRE DE BOUTEILLES

Ensemble de bouteilles maintenues dans une armature et reliées par une tubulure multivoies, transportées et utilisées en tant qu'unité.

CITERNE MOBILE

Réceptif fixé sur un véhicule pour le transport de gaz liquéfié ou cryogénique.

EVAPORATEUR FIXE

Réceptif fixe isolé thermiquement, conçu pour contenir des gaz liquéfiés ou cryogéniques. Le gaz est soutiré sous forme gazeuse. Il est rempli sur le site d'utilisation.

EVAPORATEUR MOBILE

Réceptif mobile isolé thermiquement, conçu pour contenir des gaz liquéfiés ou cryogéniques. Le gaz est soutiré sous forme gazeuse. Il est rempli sur le site de remplissage de l'établissement pharmaceutique, puis transporté sur le site d'utilisation.

RESERVOIR CRYOGENIQUE FIXE

Réceptif fixe isolé thermiquement, conçu pour contenir des gaz liquéfiés ou cryogéniques, servant au stockage de gaz sous forme liquide. Le gaz est soutiré sous forme liquide. Il est rempli sur le site d'utilisation.

RESERVOIR CRYOGENIQUE MOBILE

Au sens de l'AMM : Réceptif mobile isolé thermiquement, conçu pour contenir des gaz liquéfiés ou cryogéniques. Il est rempli sur le site de remplissage de l'établissement pharmaceutique, puis transporté sur le site d'utilisation. Le gaz est prélevé sous forme liquide.

RESERVOIR RAVITAILLEUR : mobile, transportable et de capacité moyenne, il est utilisé pour l'approvisionnement des réservoirs patients et/ou d'un autre réservoir ravitailleur.

RESERVOIR PATIENT : mobile et d'une capacité inférieure à 50 litres, il est utilisé à domicile pour l'approvisionnement du patient, directement ou par l'intermédiaire d'un réservoir portable de faible capacité.