

Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques

Département de l'Evaluation des Produits Biologiques

Dossier suivi par : Jean-François LEGRAS

Tél. +33 (0)1 55 87 35 07

Fax. : +33 (0)1 55 87 34 92

Assistante : Myriam BOUCHER / 35 13

E-mail : jean-francois.legras@afssaps.sante.fr

N/Réf. : 1079_2

Courrier adressé aux
fabricants de gaz et fabricants de robinets

Saint-Denis, le 16/04/2012

Objet : Documentation sur le robinet manodétendeur intégré (RDI) à fournir dans le dossier d'AMM

Monsieur,

Par courrier du 29 septembre 2009, faisant suite aux évaluations conduites sur les incidents de coups de feu survenus avec des bouteilles d'oxygène médical munies de RDI, je vous ai fait part de la nécessité de disposer de données suffisamment précises dans le dossier d'AMM sur cette partie de l'article de conditionnement du médicament.

Sans revenir sur les différents points abordés par ce courrier, qui restent pleinement d'actualité, l'Afssaps a poursuivi depuis sa réflexion sur cette problématique, afin d'apporter un éclairage complémentaire sur ce qui relève du marquage CE au titre d'un dispositif médical et sur ce qui relève d'une AMM pour un médicament. Il est en effet nécessaire que ces deux démarches soient les plus cohérentes possibles. Il est également important que le fabricant du RDI et que le fabricant de gaz puissent travailler de manière coordonnée sur ce sujet, comme indiqué par les « Recommandations sur la Traçabilité des Bouteilles de Gaz Médicinaux » publiées par l'Afssaps.

Aussi, comme le mentionnait le courrier du 29 septembre 2009, l'évaluation du dossier de demande d'AMM n'a pas vocation à refaire l'intégralité de la démarche de marquage CE, mais elle doit la prendre en compte dans une démarche globale d'évaluation de l'adéquation de l'article de conditionnement au médicament.

Dans cette optique, la conception et l'analyse de risque du RDI, qui font déjà l'objet d'une évaluation lors de leur procédure de marquage CE au titre de l'article R.5211-12 du code de la santé publique, n'ont pas lieu d'être réévaluées en tant que telles dans le cadre du dossier d'AMM.

Il s'ensuit qu'un certain nombre d'informations techniques sur les RDI ne seront plus demandées dans la partie « article de conditionnement » du dossier d'A.M.M. Cela concerne l'analyse de risque du fabricant de RDI, les rapports complets des tests de résistance à l'inflammation et d'inflammation provoquée, la nature des matériaux de la partie haute pression, le bilan massique des matériaux combustibles, les données sur les ressorts, la nature des lubrifiants, des colles, des liquides de détection de fuites. De même, les données sur le schéma et le fonctionnement du RDI, et sur l'historique de ses évolutions, devront faire l'objet d'un descriptif commenté mais sans entrer dans le détail de la conception et de l'analyse de risque du RDI.

Dans ce contexte, un certain nombre d'informations sur le RDI doivent continuer d'être transmises dans le dossier d'AMM, à titre documentaire, et selon les termes fixés par le courrier du 29 septembre 2009, qui restent inchangés. Vous trouverez à cet effet, en annexe, la liste révisée sur la documentation sur le RDI à fournir dans le dossier d'AMM.

Le dossier d'AMM doit en revanche se focaliser davantage sur la mise en œuvre du RDI par le fabricant de gaz au regard de la fabrication de son produit fini et des recommandations d'emploi par l'utilisateur final.

Il convient par conséquent que le dossier d'AMM intègre une étude des risques du fabricant de gaz, relative à la mise en œuvre du RDI dans le contexte du conditionnement des bouteilles de gaz médicinal ainsi que de leur utilisation. Cette étude des risques doit considérer le risque d'inflammation, mais aussi tout autre aspect pertinent à développer. Elle doit être présentée sous forme d'un argumentaire détaillé dans la partie « développement pharmaceutique » du dossier d'AMM. Pour ce faire, le fabricant de gaz devra recueillir les informations nécessaires auprès du fabricant de RDI, conformément au cahier des charges techniques prévu par la recommandation n°1b des « Recommandations sur la Traçabilité des Bouteilles de Gaz Médicinaux ». Il est ainsi particulièrement important que le fabricant de gaz ait coordonné son étude des risques avec l'analyse de risque du fabricant de RDI.

Cette étude des risques du fabricant de gaz doit s'appuyer, en tant que de besoin, sur tous les aspects liés à la mise en œuvre du RDI et pouvant impacter sur le risque d'inflammation. Une liste est donnée en annexe, à titre indicatif, de tous les points qui peuvent être abordés dans la partie « développement pharmaceutique » du dossier d'AMM sur cette étude des risques.

Je laisse le soin à vos adhérents de répercuter la teneur de ce courrier auprès de leurs fournisseurs de RDI.

Mes services restent à votre disposition pour toute observation sur ce sujet.

Veillez agréer, Monsieur, en l'expression de ma considération distinguée.

Annexe

a) Partie « article de conditionnement » du dossier d'AMM : documentation sur le RDI à fournir

- adresse du fabricant du RDI
- référence et version exactes du RDI faisant l'objet de la demande
- options attachées à la version demandée
- explication de la numérotation de la référence et des différences avec les références apparentées
- historique de la référence et de ses versions, et explication des évolutions d'une version à l'autre (explication générale sans entrer dans le détail de la conception et de l'analyse de risque)
- recul de commercialisation des références et des versions antérieures apparentées (nombre d'années de mise sur le marché, nombre d'unités mises en service, etc.)
- commercialisation à l'étranger de la référence et de la version faisant l'objet de la demande (pays de commercialisation)
- retour d'incidents sur la référence et ses versions
- copie de l'attestation de marquage CE au titre de la réglementation des dispositifs médicaux
- tests de résistance à l'inflammation pratiqués selon la norme NF EN ISO 10524-3, et le cas échéant tests d'inflammation provoquée selon par exemple la norme ASTM G 175-03 (phase 2 adaptée aux RDI selon le projet de NWI) : nature des tests effectués et résultats, en précisant les conditions de pression et de température des tests ; les rapports ne sont pas exigés.
- copie de l'attestation de marquage π au titre de la TPED
- copie de la notice technique d'utilisation
- schéma de principe du RDI, avec un descriptif commenté des principales pièces et de leur fonctionnement, en remplissage comme en utilisation, notamment :
 - o vanne de fermeture (indépendante ou couplée, tout ou rien ou progressive,...)
 - o détenteur (simple ou double détente, à piston ou à clapet-membrane,...)
 - o débitmètre
 - o sélecteur de débit (positions, butées,...)
 - o prise de remplissage (obturation, ..)
 - o clapet de retenue
 - o manomètre (actif ou non,...)
 - o soupape de sécurité (pressions d'ouverture et de fermeture, position,...)
 - o tétine et prise médicale
 - o autres pièces particulières (tube plongeur interne, restricteur de débit...)il s'agit d'une représentation schématique simplifiée des pièces principales, et non de figures détaillées de l'ensemble des pièces avec leurs cotes techniques et leur composition
- filtres au sein du RDI, avec leurs caractéristiques (porosité en μm , surface en mm^2 , matériaux,...) : à documenter en lien avec l'analyse de risque du fabricant de gaz
- durée de vie revendiquée, date de la maintenance préventive, nature des opérations effectuées, liste des pièces changées et non changées, sous-traitant, etc.
- modalités de traçabilité à l'unité
- description de l'outil de remplissage (car il s'agit d'un équipement et non d'un dispositif médical)
- indication de l'existence d'une filtration dans la ligne de conditionnement et/ou dans l'outil de remplissage: s'adresse au fabricant de gaz ; à documenter en lien avec l'analyse de risque du fabricant de gaz.
- référence, fabricant, configuration, matériaux, tenue au feu du chapeau, et test de chute du RDI avec le chapeau
- vérification du fonctionnement du RDI en débit ; exactitude du débit en fin d'utilisation de la bouteille en regard de la pression résiduelle
- validation du procédé de fabrication pour les bouteilles munies du RDI concerné
- résultats d'analyse de 3 lots de produit fini, en production, pour les bouteilles munies du RDI concerné
- le cas échéant, en fonction du gaz, études de stabilité des bouteilles munies du RDI concerné
- proposition de RCP modifié, et d'un mode d'emploi avec schéma pour l'annexe étiquetage

b) Partie « développement pharmaceutique » du dossier d'AMM : points qui peuvent être abordés dans l'étude des risques du fabricant de gaz sur la mise en œuvre du RDI (à titre indicatif)

- maîtrise des fournisseurs et des prestataires (fabricant du RDI, prestataire effectuant la maintenance du RDI, prestataire qui effectue le montage du RDI sur la bouteille, fabricant de l'outil (connecteur) de remplissage, etc).
- maîtrise de la traçabilité aux différents niveaux.
- spécificités de la référence du RDI, historique et raison des évolutions, des versions et des options.
- retour d'expérience sur la commercialisation et d'éventuels incidents.
- normes prises en compte pour le marquage CE (NF EN ISO 10524-3, etc.) et pour la compatibilité des matériaux avec l'oxygène (NF EN ISO 15001, NF EN ISO 11114-1, NF EN 11114-2, etc.).
- caractéristiques et rôle des principales pièces du RDI ; impact du fonctionnement en mode remplissage et en mode utilisation.
- respect des instructions du fabricant de RDI.
- résultats des tests de résistance à l'inflammation et des tests d'inflammation provoquée ; particularités attachées aux conditions de réalisation de ces tests.
- éléments pris en compte issus de la conception et de l'analyse de risque du RDI.
- analyse globale de la filtration : localisation, caractéristiques et rôle des filtres dans le RDI, l'outil de remplissage, la ligne de remplissage.
- nature et bilan massique des matériaux de la zone haute pression du RDI.
- caractéristiques de la soupape de sécurité (pressions d'ouverture et de fermeture, trous d'évents).
- qualité de fabrication du RDI : locaux et équipements, qualité et contrôle des pièces constitutives, qualité de l'assemblage, traçabilité, etc.
- maintenance préventive et maintenance corrective du RDI : opérations effectuées, modalités, sous-traitance, etc.
- articulation de la durée de vie du RDI avec celle du médicament.
- contamination liée aux bouteilles (caractéristiques et qualité de fabrication des bouteilles, réépreuve et changement de service, pré-traitement des bouteilles avant remplissage, etc.).
- possibilité de propagation de l'inflammation aux peintures, étiquetages, systèmes de garantie d'inviolabilité, films de protection.
- montage et démontage du RDI sur la bouteille (sous-traitant, modalités).
- capacité du chapeau à contenir l'inflammation et à protéger l'utilisateur (configuration, localisation des sorties basse pression et des évents, matériaux et tenue au feu, poignée d'arrimage, etc.).
- contamination particulière du gaz (liée à sa production, aux transferts, etc.).
- outil de remplissage : analyse de risque propre à l'outil de remplissage, caractéristiques techniques, matériau du pointeau, présence d'un filtre, montage sur la rampe, maintenance, etc.
- remplissage des bouteilles : respect des BPF, conception des lignes de remplissage, de purge et de mise sous vide, choix de l'équipement, maintenance des locaux et des équipements, opérations obturation de la prise de remplissage du RDI, pression du gaz conditionné, contrôles après remplissage, nombre de remplissage auquel est soumis le RDI, transport et stockage après remplissage, etc.
- recommandations d'utilisation de la bouteille de gaz par l'utilisateur final.
- capacité à identifier et expertiser un retour d'incident, actualisation de l'étude des risques en fonction des résultats des investigations.