


Livraison journalière de F-18 trop élevée

 Fiche issue d'un incident français

Circonstances

Une société fabricante de molécules pharmaceutiques a livré à deux reprises une activité de F-18 (dans une préparation radiopharmaceutique) trop élevée à un hôpital.

Un hôpital a reçu deux fois à un mois d'écart des livraisons de F-18 trop élevées par le même expéditeur.

La première livraison qui a été reçue contenait un flacon avec 9,57 mL de produit pour une activité de 28,67 GBq à 9h, heure de calibration, afin de répondre à la commande du client de 9 doses de 500 MBq chacune, à injecter entre 10h00 et 16h00. La livraison est acceptée et le produit est utilisé.

L'activité livrée à l'hôpital dépassait la valeur limite d'activité en F-18 qui lui est autorisée de détenir (18 GBq), le Conseiller en radioprotection de l'hôpital alerte l'expéditeur et déclare l'évènement à l'Autorité Sûreté Nucléaire (ASN).

Un mois plus tard, une deuxième livraison trop élevée est reçue par le même hôpital. L'hôpital reçoit à 9h25 un colis contenant un flacon qui contient 7,86 mL de produit pour une activité de 23,509 GBq à 9h20, heure de calibration, afin de répondre à la commande du client de 8 doses de 500 MBq chacune, à injecter entre 10h45 et 16h15.

La livraison est acceptée et le produit est utilisé.

L'activité livrée dépassant la valeur limite d'activité en F-18 qui lui est autorisée de détenir (18 GBq), le Conseiller en radioprotection de l'hôpital alerte l'expéditeur et déclare l'évènement à l'Autorité Sûreté Nucléaire (ASN).

Dans les deux cas, la réception du colis a été effectuée par le préparateur en pharmacie, conformément aux procédures du service. Après avoir constaté que les activités livrées étaient supérieures à l'autorisation de détention de 18 GBq, le préparateur a immédiatement alerté le conseiller en radioprotection (CRP) de l'hôpital ainsi que le radiopharmacien. Le CRP de l'hôpital a immédiatement alerté le CRP de la société fabricante de molécules radiopharmaceutique 10 min plus tard et en a informé le cadre de santé du service in fine.

Actions mises en place chez l'expéditeur

Plusieurs actions ont été mises en œuvre chez l'expéditeur pour éviter le renouvellement de ce type d'évènements suite au deuxième incident de livraison.

En réunion de production, rappel aux personnels en charge des replanifications de lots de vérifier les limites d'activités autorisées au sein des établissements clients avant de décider d'augmenter le volume d'activité à envoyer sur un lot et de la redondance de l'évènement avec le premier évènement.

Il a été décidé de modifier le fichier de planification et de suivi de la production sous un délai d'un mois après l'incident afin qu'il intègre une alerte si l'activité prévue, à heure de départ induit, dépasse l'atteinte de sa limite d'activité autorisée à la livraison sur le site du destinataire.

Dans les jours qui ont suivi l'évènement, diffusion d'un "Training Mémo" aux Pharmaciens et Superviseurs au sujet de la prise en compte de la limite d'activité autorisée pour l'hôpital en question et sur les modalités de replanification applicables à ce site. Un rappel avait été effectué après la première erreur de livraison.

Causes

L'analyse des causes a été réalisée par l'expéditeur avec une analyse par utilisation de la méthode des 5 pourquoi. La première constatation a été que les colis contenaient une activité supérieure à celle autorisée sur l'établissement. Deux réponses ont été apportées au premier pourquoi et les deux paragraphes suivants présentent les successions de réponses qui contribuent à l'analyse.

1. L'activité dans le colis à l'heure de départ chez l'expéditeur était trop importante.
 - ⇒ Le flacon a été rempli avec plus d'activité qu'initialement planifié.
 - ⇒ Le pharmacien en charge du lot de production a décidé d'ajouter de l'activité disponible sur ce lot à celle initialement prévue pour le flacon pour ne pas reporter la livraison de doses sur le lot suivant.
 - ⇒ Il n'a pas pris en compte la limite d'activité autorisée à la détention pour l'établissement destinataire.
 - ⇒ Il n'a pas consulté au sein de son fichier de planification et de suivi de la production (Dossier de lot) le registre client dans lequel figure les limites d'activité attribuées à chacun d'eux.

2. L'erreur s'est reproduite après la première livraison.
 - ⇒ Le rappel effectué auprès des Pharmaciens et Superviseurs de production lors de la réunion de production suite au premier incident de livraison a été oublié.
 - ⇒ Le Dossier de lot était encore en cours de modification pour intégrer les alertes nécessaires.
 - ⇒ Il est complexe à modifier, doit être testé avant mise en service pour être certain que les modifications effectuées n'engendreront pas de conflits en son sein et parce qu'il doit être enregistré et validé dans le système d'assurance qualité avant de pouvoir être utilisé en production.
 - ⇒ Pour répondre aux exigences réglementaires pharmaceutiques liées aux modifications documentaires.

Suite à cette analyse, deux causes racines ont été identifiées pour la survenue de ces incidents :

- Absence d'alerte automatisée sur le fichier de planification et de suivi de la production « Dossier de lot »
- Non vérification de la valeur limite d'activité autorisée au sein de l'établissement client lors de la replanification

Des actions à mener ont été identifiées suite à l'analyse des causes ayant menées aux deux incidents de livraison.

- Lors des réunions de productions, rappeler aux personnels en charge des replanifications de lots de vérifier les limites d'activités autorisées au sein des établissements client avant de décider d'augmenter le volume d'activité à envoyer sur un lot. => action déjà réalisée suite aux 2 incidents.

- Modifier le fichier « Dossier de lot » afin qu'il intègre une alerte si l'activité prévue, à heure de départ induit, à la livraison sur le site destinataire, l'atteinte de sa limite d'activité autorisée

De manière spécifique pour l'hôpital concerné, diffuser un Training Mémo aux Pharmaciens et Superviseurs au sujet de la prise en compte de la limite d'activité autorisée pour l'hôpital et sur les modalités de replanification applicables à ce site.

Conséquences radiologiques estimées par les acteurs

=> Aucune conséquence sur des personnes ou sur l'environnement

=> Non-respect de la valeur limite d'activité en 18F autorisée à la détention au sein de l'établissement destinataire à l'heure de livraison

Éléments de calcul

Le F-18 est utilisé plusieurs heures après sa réception, cette fiche propose des éléments pour définir l'activité qui devrait être livrée à 9h pour assurer l'ensemble des injections jusqu'à 16h (8 injections).

Les hypothèses suivantes sont prises pour les calculs réalisés :

- Période physique 110 min
- Dose par injection 500 MBq
- Activité volumique initiale 2,2 GBq/mL

	Activité nécessaire à la livraison à 9h	Volume à prélever (mL)	Nouvelle Avol (GBq/mL)
1ere injection - 9h	0,5 GBq	0,23 mL	2,25
2e injection - 10h	0,73 GBq	0,33 mL	1,51
3e injection - 11h	1,07 GBq	0,48 mL	1,03
4e injection - 12h	1,56 GBq	0,71 mL	0,71
5e injection - 13h	2,28 GBq	1,03 mL	0,49
6e injection - 14h	3,33 GBq	1,50 mL	0,33
7e injection - 15h	4,86 GBq	2,20 mL	0,23
8e injection - 16h	7,10 GBq	3,20 mL	0,16
Total	21,43 GBq	9,68 mL	

En considérant ces éléments, pour assurer l'ensemble des injections de 500 MBq, l'activité livrée à 9h doit être au minimum de 22 GBq. Le volume de 10 mL livré, permet tout juste de réaliser l'ensemble des injections.

Il est à noter que les heures de livraison et les volumes prélevés sont sujet à des incertitudes élevées. Ces incertitudes mènent donc à prendre des marges lors de la préparation de la solution de F-18 par le fabricant.

Ces calculs montrent également que l'autorisation de détention de l'établissement n'est pas dimensionnée correctement au vu des activités réalisées.

Leçons à tirer

Expéditeur

1. Lors de la réalisation d'un rappel suite à une anomalie, il doit faire l'objet d'une fiche écrite et réceptionnée. En effet, lors de cet incident le rappel effectué auprès des Pharmaciens et Superviseurs lors de la réunion de production suite au premier incident de livraison a été oublié.
2. L'expéditeur doit prendre en compte la limite de détention du site destinataire lors du calcul de l'activité à expédier.
3. Lors de l'utilisation d'un fichier de planification et de suivi de la production, intégrer une alerte automatique en cas de dépassement prévu de la limite de détention du site destinataire à la réception.

Destinataire

1. Lors du contrôle de l'activité livrée à la réception, vérifier l'accord avec la limite de détention.
2. Définir une activité appropriée pour l'autorisation de détention en fonction des besoins et des marges nécessaires. Prendre en compte les incertitudes associées au volume prélevé et à l'heure de préparation avant la livraison.