

ANNEXE 4

Neuilly, le 23 novembre 2006

Objet :

Herceptin 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Fissures ou cassures des flacons – Risque de non stérilité

Cher Confrère,

Nous souhaitons vous informer que depuis Juillet 2006 Roche a reçu environ 20 réclamations concernant **Herceptin 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**, provenant de divers hôpitaux en Angleterre, Irlande, France et Allemagne. Dans la plupart des cas, la réclamation portait sur une cassure du col du flacon lorsque la capsule d'inviolabilité était retirée. Dans deux cas, seules des fissures au niveau de la base du col du flacon ont été rapportées.

Une enquête et une analyse de l'origine de ces anomalies ont révélé que les fissures au niveau du col sont liées à un problème technique sur la ligne de conditionnement secondaire, en particulier lié à la pièce de format en métal qui positionne les flacons dans l'étui en carton.

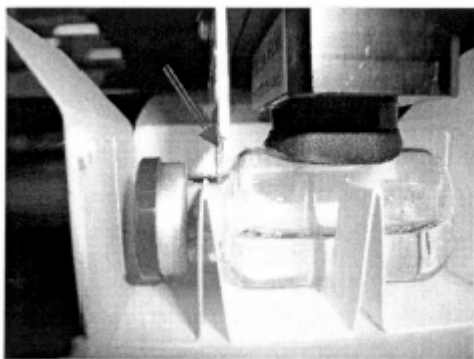


Image : « Pièce qui positionne les flacons dans l'étui en carton marqué par la flèche rouge »

Roche a mis en place des mesures correctives immédiates sur les lignes de conditionnement, et depuis Novembre 2006, plus aucun flacon d'Herceptin 150 mg susceptible de présenter des fissures n'a été distribué.

Roche

SAS
Capital social : 38 168 895,55 €
SIREN 552 012 031
RCS Nanterre

Direction Médicale
52, boulevard du Parc
92521 Neuilly sur Seine Cedex

Tel. 33+(0)-46-40-51-27
Fax 33+(0)-46-40-27-63
Internet :
bernard.bonvoisin@roche.com

Dans le cadre de l'investigation menée, 13 000 flacons environ ont fait l'objet d'un contrôle visuel à 100%. Cette inspection visuelle a révélé une incidence des fissures d'environ 1 sur 1000. Ceci nous permet d'estimer que sur le marché mondial, il resterait 50 à 60 flacons affectés par ce défaut et qui sont identifiables par les professionnels de santé qui les manipulent.

Le risque pour le patient du fait de la présence de ces fissures, pourrait conduire à une non stérilité entraînant potentiellement une infection sévère. Les contrôles de stérilité sont en cours, mais tous les tests réalisés jusqu'à présent attestent du maintien de la stérilité des flacons présentant ce défaut. De plus, les conditions de conservation des flacons (entre + 2°C et + 8 °C), de même que l'environnement au sein des flacons lyophilisés, qui est très sec, ne contribue pas au développement microbologique.

Herceptin a montré un bénéfice en terme de survie dans le cancer du sein HER2 positif à la fois en situation adjuvante et en situation métastatique. Herceptin est le seul traitement approuvé spécifiquement pour les patients ayant ce type de maladie.

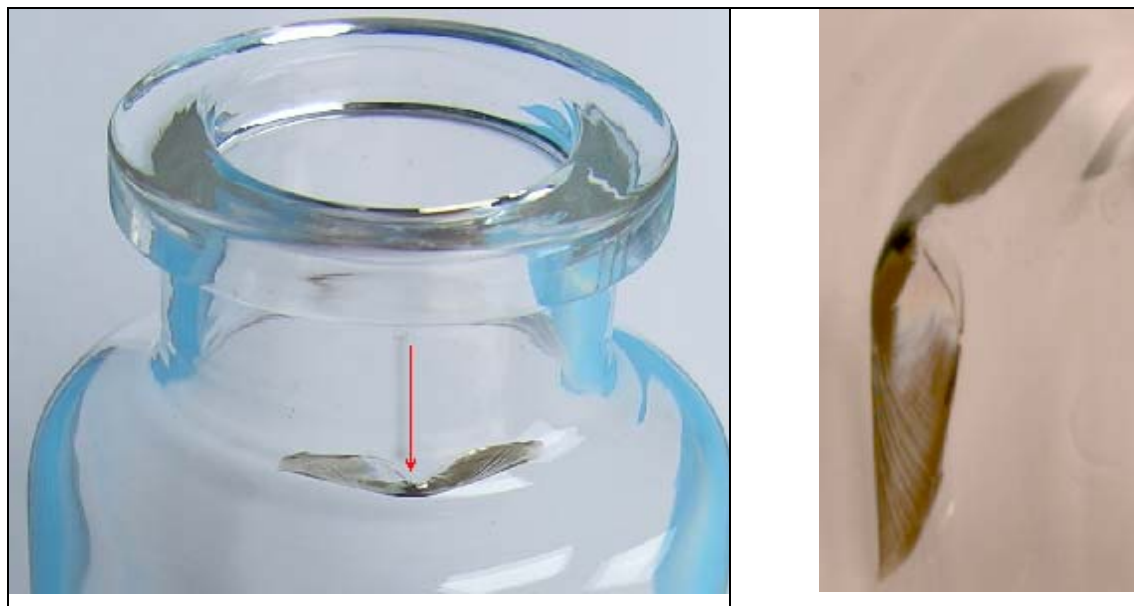
En raison de l'avantage en survie significatif apporté par le traitement par Herceptin, une interruption dans l'approvisionnement et donc dans le traitement conduirait à une augmentation du risque de progression de la maladie ou de rechute.

C'est la raison pour laquelle, conformément aux recommandations de l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments (EMA), et en accord avec l'Afssaps, nous ne procédons pas au rappel de lots mais nous sollicitons les Pharmaciens Hospitaliers pour effectuer une inspection visuelle des tous les flacons d'Herceptin issus des lots mentionnés.

Dans les pharmacies hospitalières et les services concernés, nous avons demandé de procéder à une vérification immédiate de tous les stocks existants en prenant les mesures suivantes pour tous les flacons correspondants aux numéros de lots dont la liste est jointe (annexe 1). Cet examen peut être réalisé en dehors de la chambre froide pendant une durée maximum autorisée d'1 heure.

- Mettre des gants afin de vous protéger de tout risque de blessure en cas de flacon cassé.
- Retirer le flacon de son étui.
- Placer chaque flacon sous une source de lumière blanche et vive de type néons, et si possible utiliser une loupe grossissante.
- Examiner minutieusement chaque base du col du flacon en le maintenant incliné et en faisant des mouvements de va et vient, en regardant tout particulièrement la zone située à la base du col.
- Rechercher la présence d'une fissure au niveau du col, le plus souvent en forme de papillon (cf. les photos ci-dessous).
- Vérifier que le contenu de chaque flacon est sec, blanc et ne montre pas une trace quelconque d'humidité (ex : apparence fondue du contenu).

- Conserver les flacons inspectés et sans défaut dans leur étui d'origine, entre + 2°C et + 8°C jusqu'à leur utilisation avant péremption.
- Ne pas utiliser les flacons qui présentent des fissures et les retourner auprès de votre pharmacien hospitalier.



Par mesure de précaution supplémentaire, nous vous recommandons, au moment de la reconstitution des flacons inspectés de **Herceptin 150 mg**, de vérifier l'existence d'un signe de dépression dans le flacon (transmise automatiquement via le piston de la seringue lors de la percée du bouchon en caoutchouc). En cas de doute, le flacon ne devra pas être utilisé.

L'information ci-dessus a également été adressée aux pharmaciens hospitaliers de votre établissement et doit être fournie au personnel qui effectuera les contrôles.

Roche reste à votre disposition si vous souhaitez des précisions sur la réalisation de ce contrôle et met en place une permanence téléphonique de 8h30 à 18h30 du lundi au vendredi (numéro vert suivant : 0 800 881 215) pour répondre aux questions que vous vous poseriez

Nous vous remercions vivement pour votre coopération et nous nous excusons pour les inconvénients que cela peut présenter.

Nous vous prions de croire, Cher Confrère, en l'assurance de notre considération distinguée.

Dr Bernard Bonvoisin
Directeur Médical