

DIRECTION DE L'INSPECTION
Pôle Inspection des Produits Biologiques

Code : PPB/IMC/001/M02 – FT01 / v.06

RAPPORT D'ENQUETE

Nom, adresse et coordonnées de l'opérateur	ACM PHARMA 34, avenue du 21 août 1944 45270 BELLEGARDE
Activités	X Fabricant <input type="checkbox"/> Importateur <input type="checkbox"/> Exploitant <input type="checkbox"/> Distributeur X Autres
Dates d'inspection	Les 6 et 7 janvier 2014
Inspecteurs	
Accompagnants	Sans objet
Références	Référence de la mission : 14UMB001 Date de la lettre de mission : 6 janvier 2014 Autorisation d'ouverture : Décision M 07/186 en date du 11 octobre 2007

I. RENSEIGNEMENTS GENERAUX CONCERNANT L'ETABLISSEMENT ET L'INSPECTION

I.1. Activités pharmaceutiques

L'établissement ACM Pharma est spécialisé dans le contrôle microbiologique de médicaments à usage humain et de médicaments expérimentaux pour le compte d'établissements pharmaceutiques.

I.2. Autres activités

Le site a également une activité de contrôle microbiologique de dispositifs médicaux et de produits cosmétiques et réalise entre autres des essais d'efficacité de désinfectants et d'antiseptiques.

I.3. Historique d'inspection

Dates	Objet de l'inspection	Inspecteur(s)	Suite(s) donnée(s)	Ecart(s) et Remarques
11 et 12 décembre 2012 – N° 12UMC096	BPF		Sans suite particulière	1E
28 et 29 juillet 2010	BPF		Sans suite particulière	20 E 2R

I.4. Principaux changements depuis la dernière inspection

Sans objet

I.5. Principaux changements prévus

Sans objet

I.6. Champ de l'inspection

Cette inspection intervient en complément des inspections de l'établissement pharmaceutique « Pharmacie Marette » situé à Courseulles-sur-Mer (Calvados) et du laboratoire de biologie médicale BIORIV situé à Courseulles-sur-Mer et à Douvres La Delivrande (Calvados) réalisées du 17 au 19 décembre 2013 et déclenchées à la suite du signalement reçu le 16 décembre 2014 à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), du décès par choc septique à l'hôpital de Chambéry (Savoie) de 3 nouveau-nés et de l'admission en réanimation d'un quatrième. L'inspection a porté principalement sur les conditions de réalisation des tests de stérilité confiés en sous-traitance pour le compte de l'établissement « Pharmacie Marette », ainsi que sur les contrôles associés et la traçabilité des opérations.

I.7. Prélèvements, consignation et saisie

Aucun prélèvement n'a été effectué, les échantillons transmis par la « Pharmacie Marette » étant inutilisables et détruits après le contrôle de stérilité. Un procès verbal de remise de documents a été rédigé (voir en annexe 1).

I.8. Zones et/ou domaines inspectés

Dans le cadre de l'enquête, les locaux, le matériel et les réactifs utilisés pour les contrôles de stérilité réalisés pour le compte de la Pharmacie Marette, le contrat, les données brutes de contrôle et l'historique des contrôles ont été examinés. La formation et l'habilitation des opérateurs, ainsi que la qualification des équipements et la validation de la méthode de contrôle ont également été examinées.

I.9. Personnes responsables rencontrées

Pharmacien Responsable, Directeur qualité
Technicien administratif
Responsable qualité
Responsable du laboratoire
Personnel du laboratoire
Coordination technique
Responsable qualité
Directeur scientifique
Responsable métrologie
Direction opérationnelle

I.10. Liste des annexes

1. Copie du procès verbal de remise de documents
2. Copie de la monographie 2.6.1 Stérilité de la Pharmacopée européenne

II. CONSTATIONS, ECARTS ET/OU REMARQUES RELEVES LORS DE L'INSPECTION

II.1. Référentiels utilisés

Principes et lignes directrices (LD) des bonnes pratiques de fabrication (BPF)	X
Guide des bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG)	<input type="checkbox"/>
Bonnes pratiques de Pharmacovigilance (BPPV)	<input type="checkbox"/>
Pharmacopée européenne (Ph Eur) et pharmacopée française (Ph Fr)	X
Code de la santé publique (CSP)	<input type="checkbox"/>
Intitulé(s) d'autre(s) référentiel(s)	<input type="checkbox"/>

II.2. Définition de la classification des écarts

La liste ci-après est l'énumération de tous les écarts et/ou remarques relevés, chacun faisant mention de la référence correspondant aux référentiels en vigueur le cas échéant.

On entend par écart toute non-conformité par rapport à des textes opposables.

On entend par remarque toute autre observation en l'absence de textes opposables ou sur la base d'un référentiel métier.

La liste comporte tous les écarts et/ou remarques, même si une action corrective a été prise immédiatement. Les écarts constatés sont identifiés par la lettre "E", suivie d'un numéro d'ordre. Le ou les numéros des paragraphes des textes applicables sont référencés entre crochets à la fin de l'écart. Cette liste intègre également les écarts ou remarques formulés lors de la dernière inspection. Lorsque l'écart mentionné avait déjà été relevé, la référence est suivie du numéro de l'écart "E" du précédent rapport. Lorsque l'écart avait également été relevé lors de l'avant-dernière inspection, la référence est suivie du numéro de l'écart "E".

D'une façon générale, les écarts sont classés comme critiques, majeurs ou autres.

- Pour les établissements ayant le statut de fabricant / importateur :

➤ Ecart critique : écart qui a provoqué ou peut entraîner un risque important de fabriquer un produit nocif pour le patient traité.

➤ Ecart majeur : écart non critique mais qui a provoqué ou peut entraîner la fabrication d'un produit non conforme à l'autorisation de mise sur le marché, ou qui indique une divergence majeure par rapport aux bonnes pratiques de fabrication, ou qui indique une divergence majeure par rapport aux conditions définies par l'autorisation de fabrication, ou qui indique la non-mise en œuvre de procédures satisfaisantes pour la libération des lots, ou qui indique la non-exécution de ses obligations légales par la personne qualifiée.

➤ Autre Ecart : écart qui ne peut être classé comme critique ou majeur mais qui indique une divergence par rapport aux référentiels en vigueur.

Des écarts, non considérés comme majeurs pris isolément, peuvent constituer une fois cumulés, un regroupement dit écart majeur.

Ce rapport est établi sans préjudice de mise en conformité à toute autre réglementation relative notamment à la sécurité des personnes et à la protection de l'environnement.

II.3. Constats et remarques relevés lors de l'inspection

Plusieurs points précis en rapport avec l'enquête ont été examinés :

- la composition des poches témoin utilisées en routine et les conditions de réalisation des essais de stérilité,
- le contrat de sous-traitance fixant les responsabilités établi avec le Laboratoire Pharmacie Marette,
- les données brutes de contrôle de la poche témoin lot se rapportant à la journée de production des poches incriminées (le 28 novembre 2013) et de la poche témoin lot n° correspondant à la journée de production du 29 novembre 2013, toutes deux reçues le 2 décembre 2013 et mises en contrôle de stérilité ensemble le 5 décembre 2013,
- la formation et l'habilitation du personnel en charge des contrôles de stérilité,
- les données brutes de contrôle du seul cas d'essai de stérilité reconnu positif correspondant à la poche témoin reçue le 13 février 2012 (lot n°) et le rapport d'enquête associé.

II.3.1 composition des poches témoin et conditions de réalisation des essais de stérilité

L'établissement pharmaceutique ACM Pharma à Bellegarde réalise en sous-traitance pour le compte du Laboratoire Pharmacie Marette à Courseulles des contrôles de stérilité de poches intitulées « TEMOIN 975G MELANGE NUTRITIF PARENTERAL », suivant la technique de la Pharmacopée européenne 7^{ème} édition, monographie 2.6.1, depuis le 23 mars 2011 et suivant un contrat de sous-traitance établi le 8 février 2011. 262 poches ont été contrôlées en 2011, 282 poches en 2012, 239 poches en 2013 et 3 depuis le début 2014. Un seul cas de contrôle positif a été détecté sur une poche reçue le 13 février 2012 (germe identifié : Bacillus sporothermodurans), sur 786 poches reçues depuis mars 2011, dont 12 sont encore en analyse.

Modalités d'échantillonnage

Il n'y a pas de contrôle de stérilité directement réalisé sur tous les produits finis sortant du Laboratoire Pharmacie Marette. Un contrôle de stérilité est réalisé sur une poche de solution nutritive de composition déclarée constante (ou « poche témoin »). La solution nutritive est passée plusieurs fois sur la ligne de remplissage à des stades précis de la production. Les fractions de cette solution correspondant aux stades de la production sont recueillies dans la poche témoin de capacité d'un litre et remplie à 900 ml. Chaque poche témoin représente une journée de production. La poche témoin est ensuite envoyée à température ambiante à ACM Pharma par la société de transport et le contrôle de stérilité doit être mis en œuvre par ACM Pharma dans les 72 heures suivant sa réception.

La poche témoin est censée être représentative des conditions d'asepsie du remplissage. Il s'agit donc d'un contrôle indirect, les poches de nutrition parentérale n'étant ni prélevées ni contrôlées, qui ne prend pas en compte les différentes matières premières utilisées en production.

Deux points sont à rappeler :

Les modalités de constitution des poches témoin par le Laboratoire Pharmacie Marette faisant l'objet du test de stérilité ne sont pas connues d'ACM Pharma : le numéro de lot de la poche témoin couvre une période de production de poches de nutrition parentérale dont les numéros de lot ne sont pas connus d'ACM Pharma ;

Compte tenu des périodes de validité très courtes des poches de nutrition parentérales produites par le Laboratoire Pharmacie Marette (14 jours pour les formules binaires avec oligoéléments et 28 jours pour les formules binaires sans oligoéléments), les résultats des contrôles de stérilité effectués sur les poches témoin couvrant les périodes de production sont obtenus après l'administration des poches aux patients, puisque l'incubation des échantillons dure 14 jours.

Détermination de la composition de la poche témoin

A l'origine, des essais de filtrabilité ont été réalisés en janvier 2011 sur 1 poche témoin de mélange ternaire constitué de lipides (), d'acides aminés (), de glucose et d'eau pour préparation injectable (eau PPI) en quantité suffisante pour (QSP) pour 900 ml :

TEMOIN 975G
MELANGE NUTRITIF PARENTERAL

AA
LIPIDE
GLUCOSE GLUCOSE – 30 %
EAU PPI QSP

Les essais de filtration réalisés sur la poche de 1 litre, en 10 fois 100 ml, ont montré une bonne filtrabilité de cette formule.

Deux essais de filtration sur 2 poches de solution nutritive exempte de lipides (« poche témoin ligne enfant », « poche témoin ligne adulte ») de composition binaire à base d'acides aminés et de glucose ont été réalisés en janvier 2011, à raison de 100 ml filtrés par poche, avec un résultat concluant.

La formule retenue était la suivante :

G-30% (glucose 30 %)	ml
	ml
Eau pour préparation injectable (PPI) QSP	ml

Cette formule binaire exempte de lipide a été retenue au motif que 90% des préparations sont exemptes d'émulsion lipidique, ce qui constitue le cas le plus représentatif de la production journalière du Laboratoire Pharmacie Marette, au moins pour la ligne de production « pédiatrique ».

Par la suite, pour les productions de routine et pour la validation de la méthode de contrôle de stérilité, une formule binaire a été adoptée. Cette formule figure sur toutes les étiquettes d'identification des poches témoin :

TEMOIN 975G
MELANGE NUTRITIF PARENTERAL

AA
GLUCOSE
EAU PPI QSP

Les courriels échangés entre ACM Pharma et le Laboratoire Pharmacie Marette entre décembre 2010 et mars 2011 tendent à montrer que la composition de la poche témoin aurait été approuvée par l'Afssaps.

Validation de la méthode

La méthode de contrôle de stérilité des poches témoin a été faite le 21 février 2011 sur le produit « Mélange nutritif parentéral témoin 937G lot _____ », suivant la technique de la Pharmacopée européenne 2.6.1, par filtration sur membrane. La validation a été réalisée sous Poste de Sécurité microbiologique (PSM) de classe A dans un laboratoire de classe équivalent à une classe D. Le rapport de validation et les données brutes correspondantes, ainsi que les tests de fertilité des milieux de culture utilisés ont été examinés et sont apparus satisfaisants. Cependant,

E.1 : ACM Pharma a validé la technique de contrôle des poches témoin sur un seul produit intitulé « Mélange nutritif parentéral témoin 937G lot _____ » dont la composition exacte n'a pas été communiquée. Il n'est donc pas possible de s'assurer que la composition de la solution utilisée pour la validation de la technique en février 2011 correspond bien à celle des poches témoin servant aux contrôles de routine (cf. Pharmacopée Européenne 2.6.1, Essai d'applicabilité de la méthode).

Contrôle de stérilité

Les conditions de réalisation des contrôles de stérilité des poches témoin ont été examinées.

Locaux, équipements, flux

Les points suivants ont été vérifiés en suivant le circuit d'une poche témoin reçue le 6 janvier 2014 :

- La réception, l'enregistrement des poches,
- La planification des essais,
- Les locaux, les milieux utilisés, l'équipement, la qualification de l'isolateur notamment les validations périodiques de la décontamination de l'isolateur par le peroxyde d'hydrogène en fonction des plans de charge,
- Les tests de fertilité et de stérilité des milieux utilisés,
- Les conditions d'incubation et les qualifications périodiques des incubateurs à 20°C-25°C et à 30°C-35°C,
- Le flux des échantillons.

Ces points appellent les observations suivantes :

R. 1 : Les poches témoin sont reçues avec une feuille mentionnant « Contrôle de stérilité du Laboratoire Pharmacie Marette pour le laboratoire ACM » sans aucune autre mention. Or, cette feuille vaut bon de commande. ACM Pharma appose les données de réception sur cette feuille (date et heure de réception, état de l'échantillon, N° d'enregistrement, mode de stockage, N° de lot) et procède au contrôle de routine selon la technique de la Pharmacopée européenne qu'il a validée, sans que celle-ci soit formellement mentionnée dans un véritable bon de commande (BPF 7.4).

R. 2 : Le bon de « Transmission d'échantillons biologiques » de la société _____ mentionne comme expéditeur le _____, 14470 Courseulles sur Mer » et non la société BIORIV, alors que c'est cette société qui a été identifiée comme expéditeur des produits.

E.2 : Une étude préliminaire d'interaction du peroxyde d'hydrogène a été effectuée avec les milieux de culture introduits dans l'isolateur _____, afin de démontrer l'absence de pénétration de cet agent désinfectant dans les flacons de milieux. Par contre, une telle étude n'a pas été faite avec les poches témoin introduites dans l'isolateur _____ et désinfectées avec tout le matériel. Il n'est pas établi que les poches donnent toutes les garanties d'étanchéité et d'imperméabilité vis-à-vis du peroxyde d'hydrogène ce qui, dans le cas contraire, conférerait une activité antimicrobienne au produit à tester (Pharmacopée européenne 2.6.1, Essai d'applicabilité de la méthode).

E.3 : Les consommables utilisés pour les tests de stérilité sont stockés dans deux pièces non suivies en température, alors que les produits comme les solutions de rinçage, les milieux de culture et les dispositifs de filtration Stéritest doivent être maintenus entre 2°C et 25°C (BPF 6.5, 6.19, 3.19).

II.3.2 contrat de sous-traitance établi avec le Laboratoire Pharmacie Marette

Le contrat signé le 8 février 2011 a été examiné. Il précise bien au chapitre 6. Responsabilité que « le donneur d'ordre est responsable du prélèvement et de l'échantillonnage de l'échantillon et de sa représentativité ». Les dispositions prises en cas d'obtention d'un résultat positif précisent qu'ACM Pharma doit avertir le Laboratoire Pharmacie Marette par téléphone ou par télécopie. Le contrat renvoie à la procédure de « gestion des résultats d'analyse hors spécifications » qui a été examinée et qui prend bien en compte les critères de validation ou d'invalidation d'un résultat de contrôle de stérilité positif de la Pharmacopée européenne. Par contre, il n'est pas prévu qu'ACM conserve la (ou les) souche(s) bactérienne(s) isolée(s) en cas de contrôle positif. En pratique, il a été constaté qu'ACM Pharma envoie le dossier complet d'investigation au Laboratoire Pharmacie Marette : certificat d'analyse, identification du germe, rapport d'enquête interne (voir en II.3.4).

Enfin, le contrat prévoit que « les échantillons sont conservés pendant deux mois après l'analyse avant d'être détruits ou retournés au donneur d'ordre s'il en fait la demande et à ses frais ». Or, dans le cas du contrôle de stérilité des poches témoin, il est déclaré qu'aucun échantillon n'est conservé dans la mesure où la stérilité des poches n'est plus garantie après leur prélèvement et qu'un deuxième contrôle de stérilité n'est normalement pas envisageable sur la même poche, même en cas de contrôle positif invalidé (cf. Pharmacopée Européenne 2.6.1).

II.3.3 Données de contrôle des poches témoin des lots n° _____ production du 28/11/2013) et n° _____ (production du 29/11/2013)

Les données brutes de contrôle des poches témoin des lots _____ et _____ reçues le 2/12/2013, mises en contrôle le 5/12/2013, correspondant pour la poche témoin lot n° _____ à la journée de production du 28 novembre 2013 au cours de laquelle ont été produites les poches incriminées dans l'accident du centre hospitalier de Chambéry, ont été examinées et ne présentent aucune anomalie (tests négatifs obtenus le 19 décembre 2013). Les tests de fertilité des deux milieux de culture (milieu caséine soja et thioglycolate) ont bien été effectués préalablement aux tests (résultats obtenus le 13/11/2013), selon les indications de la Pharmacopée européenne 2.6.1, et sont conformes.

II.3.4 Formation et habilitation du personnel en charge des contrôles de stérilité

Les conditions de formation et d'habilitation du personnel en charge des contrôles de stérilité ont été examinées. La formation pratique des techniciens de contrôle comprend des démonstrations, la réalisation d'analyses en double avec un tuteur habilité et l'évaluation finale des résultats. Au terme du processus de formation, une habilitation valable 3 ans sans interruption de pratique est délivrée. La réhabilitation est faite à l'issue d'un audit technique par un technicien confirmé.

L'opérateur en charge des contrôles réalisés le 2 décembre 2013 sur la poche témoin (lot n°) correspondant à la journée de production du 28 novembre 2013 des poches incriminées, est expérimenté et a pratiqué un grand nombre de tests de stérilité avec succès (1300 tests en 6 mois). Il est entré dans la société début juillet 2011 et a été habilité fin septembre 2011. Sa réhabilitation est prévue en 2014.

Ce chapitre n'appelle pas de remarque particulière

II.3.5 Données de contrôle de la poche témoin reconnue positive ()

Les données brutes de contrôle de la poche témoin reçue le 13 février 2012 reconnue positive () et le rapport d'enquête associé ont été examinés. Comme vu précédemment en II.3.3, les conditions de réalisation du test sont conformes à la Pharmacopée européenne. Le germe identifié est *Bacillus sporothermodurans* dont aucune souche n'a été conservée, cette disposition n'étant pas prévue dans le contrat passé avec le Laboratoire Pharmacie Marette. Les conditions de validation de ce résultat positif ainsi que le rapport d'enquête interne transmis au Laboratoire Pharmacie Marette ont été examinés et n'appellent pas de remarque particulière. Cependant ACM Pharma déclare ne pas connaître les suites données par le Laboratoire Pharmacie Marette suite à ce contrôle positif.

III. SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS PROVISOIRES AVANT RÉPONSE DE L'ÉTABLISSEMENT

L'enquête n'a mis en évidence aucun écart majeur par rapport aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Les conditions de réalisation des contrôles de stérilité par filtration sur membrane des « poches témoin » envoyées par le Laboratoire Pharmacie Marette sont apparues satisfaisantes et répondent aux exigences de la Pharmacopée européenne, monographie n° 2.6.1. D'autres aspects associés à ces contrôles, notamment le contrat établi avec le laboratoire Pharmacie Marette, la formation des opérateurs d'ACM Pharma, la validation de la technique de contrôle de stérilité, la qualification des équipements et la procédure de validation ou d'invalidation d'un contrôle de stérilité positif, sont apparus globalement satisfaisants.

Cependant deux incertitudes demeurent :

- Il n'est pas établi que la composition de la solution utilisée pour la validation de la technique de contrôle soit identique à celle des poches témoin utilisées en routine (voir **E1**),
- Il n'est pas démontré que le processus de désinfection externe des poches introduites sous l'isolateur ne confère pas d'activité antimicrobienne au produit à tester (voir **E2**).

Des réponses aux 3 écarts et aux 2 remarques relevés doivent être apportées en réponse au présent rapport.

Le rapport est communiqué au pharmacien responsable de l'entreprise à laquelle l'établissement pharmaceutique inspecté appartient en application des articles L.5124-2 et R.5124-36 du code de la santé publique.

A Saint-Denis le 10 janvier 2014

Inspecteur de l'Agence nationale de sécurité
du médicament et des produits de santé

Inspecteur de l'Agence nationale de sécurité
du médicament et des produits de santé



Page 1

PGF
 Courrier arrivé le
21 JAN. 2014

ANSM / DI / INSBIO
 Courrier arrivé le
23 JAN. 2014
20140118300065

ANSM
 DIRECTION DE L'INSPECTION
 Pôle Inspection des Produits Biologiques
 143-147, Bd Anatole France
 93 285 SAINT DENIS CEDEX

ANSM	
Courrier arrivé à la DI	
Le 22 JAN. 2014	
Initiales préparateur de courrier	Attribution : A Copie : C Information : I
Directeur	
#	
1	
2	
3	
4	
Conseiller spécial	
INSMAP	
IPPLF1	
IPPLF2	
INSBIO	A
INSEVI	
INSMAR	
INSMMI	
Commentaires	
Echéance signalée	

Bellegarde, le 20 Janvier 2014

Monsieur le Directeur,

Veuillez trouver ci-joint les réponses apportées par le laboratoire ACM PHARMA aux écarts stipulés dans le rapport d'enquête émis par _____ et _____ suite à l'audit effectué dans nos locaux les 06 et 07 Janvier 2014 dans le cadre de la Référence de mission : 14UMB001.



E1 : ACM PHARMA a validé la technique de contrôle des poches témoin sur un seul produit intitulé « Mélange nutritif parentéral témoin 937G lot », dont la composition exacte n'a pas été communiquée. Il n'est donc pas possible de s'assurer que la composition de la solution utilisée pour la validation de la technique en février 2011 correspond bien à celle des poches témoin servant aux contrôles de routine (cf. Pharmacopée Européenne 2.6.1, Essai d'applicabilité de la méthode).

REPONSE E1 : Il a été défini au cours des essais préliminaires avec le Laboratoire Marette que le produit intitulé « poche témoin » serait utilisé pour la validation de l'essai de stérilité. Sa composition a été définie par le donneur d'ordre sans qu'ACM Pharma n'ait eu à intervenir dans cette composition. L'intervention d'ACM Pharma a consisté à vérifier l'aptitude du produit à la filtrabilité dans les conditions du test et à la vérification de la fertilité des milieux de culture dans le cadre de la validation conformément aux exigences du chapitre 2.6.1 de la PE. L'objet même de ces opérations consistait à valider l'essai qui serait réalisé en routine sur ledit produit, conformément aux accords définis avec le donneur d'ordre. La composition exacte des produits qui sont adressés pour contrôle n'est pas systématiquement connue par ACM Pharma ni au cours des opérations de validation ni au cours des contrôles de routine.

Dans ce contexte, il est stipulé dans le contrat type établi entre ACM Pharma et son donneur d'ordre « que des dispositions spécifiques et techniques communiquées par le donneur d'ordre doivent être mises en application par le prestataire et que le donneur d'ordre s'engage à communiquer tous les éléments nécessaires à la réalisation correcte des contrôles microbiologiques » (pour le contrat Marette janvier 2011 page 4/15 chap. 4.2 et page 5/15 4.3.1). Le cas de la « poche témoin » relève donc clairement de ce cas contractuel ou aucune information relative à la modification éventuelle n'a été communiquée au laboratoire ACM Pharma au cours de la période janvier 2011 – décembre 2013.

R1 : Les poches témoin sont reçues avec une feuille mentionnant « Contrôle de stérilité du Laboratoire Pharmacie Marette pour le laboratoire ACM » sans aucune autre mention. Or, cette feuille vaut bon de commande. ACM Pharma appose les données de réception sur cette feuille (date et heure de réception, état de l'échantillon, N° d'enregistrement, mode de stockage, N° de lot) et procède au contrôle de routine selon la technique de la Pharmacopée européenne qu'il a validée, sans que celle-ci soit formellement mentionnée dans un véritable bon de commande (BPF 7.4).

REPONSE R1 : Les bons d'expédition du laboratoire Marette ne font pas explicitement référence aux contrôles à effectuer sur le produit reçu. Cependant les relations entre ACM Pharma et le Laboratoire Marette concernent exclusivement la mise en œuvre des essais de stérilité des poches témoins comme défini au démarrage de la prestation en 2011 sans qu'aucune autre analyse n'ait eu à être mise en œuvre pour ce client depuis cette date.



R2 : Le bon de « Transmission d'échantillons biologiques » de la société mentionne comme expéditeur le 14470 Courseulles sur Mer » et non la société BIORIV, alors que c'est cette société qui a été identifiée comme expéditeur des produits.

REPONSE R2 : ACM Pharma n'est pas concerné par les conditions de préparation et d'expédition des produits analysés. Les conditions de transport n'ont pas changé à la connaissance d'ACM Pharma, celui-ci étant toujours assuré par

E 2 : Une étude préliminaire d'interaction du peroxyde d'hydrogène a été effectuée avec les milieux de culture introduits dans l'isolateur ; afin de démontrer l'absence de pénétration de cet agent désinfectant dans les flacons de milieux. Par contre, une telle étude n'a pas été faite avec les poches témoin introduites dans l'isolateur et désinfectées avec tout le matériel. Il n'est pas établi que les poches donnent toutes les garanties d'étanchéité et d'imperméabilité vis-à-vis du peroxyde d'hydrogène, ce qui, dans le cas contraire, conférerait une activité antimicrobienne au produit à tester (Pharmacopée européenne 2.6.1, Essai d'applicabilité de la méthode).

REPONSE E2 : Les poches font l'objet d'un examen visuel approfondi à la réception et si l'une d'entre elle se révélait fuyante ou mal scellée elle serait détectée lors de cette opération de contrôle. Par ailleurs les matériaux des poches utilisées pour ce type de production sont destinés à empêcher tout échange avec l'extérieur, compte tenu de son étanchéité il n'est pas prévu pour ce type de matériau d'engager dans la validation d'autres éléments que ceux prévus dans le chapitre 2.6.1 au cours du test de stérilité. Nous avons fait des vérifications de la non pénétration de l'H₂O₂ à l'intérieur de certains conditionnements primaires, par exemple des produits conditionnés sous forme d'aérosols. Dans le cas des poches Murette, le produit n'a pas été identifié comme étant à risque pour les raisons évoqués plus haut. Néanmoins, compte-tenu des circonstances et pour confirmer ce point, nous nous engageons à réaliser un essai de validation de la méthode 2.6.1 de la Pharmacopée Européenne en vigueur en procédant immédiatement à un cycle de décontamination au peroxyde d'hydrogène au sein de notre isolateur de travail avant les essais de fertilité de la poche utilisée.

E 3 : Les consommables utilisés pour les tests de stérilité sont stockés dans deux pièces non suivies en température, alors que les produits comme les solutions de rinçage, les milieux de culture et les dispositifs de filtration Stéritest doivent être maintenus entre 2°C et 25°C (BPF 6.5, 6.19, 3.19).

REPONSE E3 : les deux pièces de stockage ne sont pas actuellement sous contrôle de température, leur disposition géographique permet de ne pas craindre de dépassement de température. Cependant, la mise sous contrôle des locaux est d'ores et déjà en cours.

Direction de l'inspection

Pôle d'Inspection Produits Biologiques

RAPPORT FINAL D'ENQUETE

1. Etablissement : ACM PHARMA

2. Adresse : 34, avenue du 21 août 1944
45270 BELLEGARDE

3. Noms des inspecteurs :

4. Dates de l'inspection : Du 6 au 7 janvier 2014

5. Champ de l'inspection : 14UMB001

Cette inspection intervient en complément des inspections de l'établissement pharmaceutique « Pharmacie Marette » situé à Courseulles-sur-Mer (Calvados) et du laboratoire de biologie médicale BIORIV situé à Courseulles-sur-Mer et à Douvres La Delivrande (Calvados) réalisées du 17 au 19 décembre 2013 et déclenchées à la suite du signalement reçu le 16 décembre 2014 à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), du décès par choc septique à l'hôpital de Chambéry (Savoie) de 3 nouveau-nés et de l'admission en réanimation d'un quatrième. L'inspection a porté principalement sur les conditions de réalisation des tests de stérilité confiés en sous-traitance pour le compte de l'établissement « Pharmacie Marette », ainsi que sur les contrôles associés et la traçabilité des opérations.

6. Résumé des principales étapes de l'inspection

- Envoi du rapport d'inspection : 10 janvier 2014
- Réception des réponses de l'établissement : 23 janvier 2014
- Préparation du rapport résumé final : 23 janvier 2014

7. Liste des écarts et remarques et appréciations par les inspecteurs des réponses du pharmacien responsable de l'établissement.

Validation de la méthode

E.1 : ACM Pharma a validé la technique de contrôle des poches témoin sur un seul produit intitulé « Mélange nutritif parentéral témoin 937G lot _____ » dont la composition exacte n'a pas été communiquée. Il n'est donc pas possible de s'assurer que la composition de la solution utilisée pour la validation de la technique en février 2011 correspond bien à celle des poches témoin servant aux contrôles de routine (cf. Pharmacopée Européenne 2.6.1, Essai d'applicabilité de la méthode).

Réponse notée.

Contrôle de stérilité

R. 1 : Les poches témoin sont reçues avec une feuille mentionnant « Contrôle de stérilité du Laboratoire Pharmacie Marette pour le laboratoire ACM » sans aucune autre mention. Or, cette feuille vaut bon de commande. ACM Pharma appose les données de réception sur cette feuille (date et heure de réception, état de l'échantillon, N° d'enregistrement, mode de stockage, N° de lot) et procède au contrôle de routine selon la technique de la Pharmacopée européenne qu'il a validée, sans que celle-ci soit formellement mentionnée dans un véritable bon de commande (BPF 7.4).

Réponse satisfaisante.

R. 2 : Le bon de « Transmission d'échantillons biologiques » de la société _____ mentionne comme expéditeur le « _____ 4470 Courseulles sur Mer » et non la société BIORIV, alors que c'est cette société qui a été identifiée comme expéditeur des produits.

Réponse satisfaisante.

E.2 : Une étude préliminaire d'interaction du peroxyde d'hydrogène a été effectuée avec les milieux de culture introduits dans l'isolateur _____, afin de démontrer l'absence de pénétration de cet agent désinfectant dans les flacons de milieux. Par contre, une telle étude n'a pas été faite avec les poches témoin introduites dans l'isolateur _____ et désinfectées avec tout le matériel. Il n'est pas établi que les poches donnent toutes les garanties d'étanchéité et d'imperméabilité vis-à-vis du peroxyde d'hydrogène ce qui, dans le cas contraire, conférerait une activité antimicrobienne au produit à tester (Pharmacopée européenne 2.6.1, Essai d'applicabilité de la méthode).

Réponse satisfaisante. Le protocole de validation et les résultats de l'essai de validation devront être transmis à l'Ansm.

E.3 : Les consommables utilisés pour les tests de stérilité sont stockés dans deux pièces non suivies en température, alors que les produits comme les solutions de rinçage, les milieux de culture et les dispositifs de filtration Stéritest doivent être maintenus entre 2°C et 25°C (BPF 6.5, 6.19, 3.19).

Réponse satisfaisante. Ce point sera vérifié lors de la prochaine inspection.

8. Conclusion générale sur la conformité de l'établissement aux référentiels en vigueur pour ce qui concerne les activités proposées ou déjà réalisées

Les réponses fournies par le Pharmacien Responsable aux écarts et aux remarques notifiés dans le rapport d'enquête apparaissent satisfaisantes. Le protocole de validation et les résultats de l'étude d'interaction du peroxyde d'hydrogène avec les poches en réponse à l'écart E2, devront être transmis à l'ANSM dans les meilleurs délais.

Toutefois, l'analyse des documents prélevés lors de l'inspection, met en évidence que les conditions de réalisation de l'essai de stérilité des poches témoin du laboratoire « Pharmacie Marette » ne répondent pas complètement aux exigences de la monographie 2.6.1 de la pharmacopée Européenne (Stérilité).

En effet, il a été relevé dans les documents les éléments suivants (cf. copie du procès verbal de remise de documents en annexe 1) :

- Un essai de filtrabilité a été réalisé le 6 janvier 2011 sur une poche témoin ligne enfant (Lot :) et sur une poche ligne adulte (Lot :), poches dont la composition était : acides aminés, glucose et eau pour préparation injectable. L'essai de filtrabilité a été réalisé sur ces deux poches, uniquement sur un volume de 100 ml et conclut à la filtrabilité de ce volume.
- Un essai de filtrabilité a été réalisé le 25 janvier 2011 sur une poche témoin (Lot dont la composition était : lipide, acides aminés, glucose et eau pour préparation injectable. La totalité du contenu de la poche a été filtré en 10 fois 100 ml et cet essai conclut à la filtrabilité de la totalité du contenu de la poche soit 1000 ml.
- Le devis référencé fait référence à la pharmacopée Européenne, 7^{ème} édition, chapitre 2.6.1.
- Le mode opératoire « Essai de stérilité – Méthode par ensemencement direct et filtration » ne fait référence qu'au tableau 2.6.1.-2 Quantités minimales à utiliser pour chaque milieu.

La monographie de la pharmacopée Européenne 2.6.1 (Stérilité) précise dans le tableau 2.6.1.-2 « Quantités minimales à utiliser pour chaque milieu », que pour les récipients contenant des liquides dont le volume est supérieur à 100 ml, 10 pour cent du contenu du récipient, mais pas moins de 20 ml doivent être utilisés pour chaque milieu.

Toutefois, cette monographie précise également que pour les préparations parentérales, il convient d'utiliser « chaque fois que possible le contenu total du récipient mais en respectant les quantités minimales indiquées dans le tableau 2.6.1.-2. » (cf. chapitre : Application de l'essai aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques ou autres préparations non injectables obligatoirement stériles)

Les poches témoins du laboratoire « pharmacie Marette » répondent à la définition des préparations parentérales. Aucun rationnel sur la non filtration complète du contenu total de la poche n'apparaît dans les documents remis, tant au niveau du mode opératoire « Essai de stérilité » (document 1), que du « Rapport de validation de l'essai de stérilité par filtration » (document 10). De plus, l'essai de filtrabilité réalisé avec la solution ternaire le 25 janvier 2011 montrait que la filtration du contenu total des poches était possible.

Par conséquent, des informations complémentaires sont attendues sous 15 jours, en réponse à ce rapport d'enquête, justifiant le volume de filtration à 100 ml pour les deux milieux de culture, sous la forme d'un courrier séparé.

Date : 30 Janvier 2014

Noms des inspecteurs :

Signatures :



2014021100203

PGF
 Courrier arrivé le
 12 FEV. 2014

ANSM
 DIRECTION DE L'INSPECTION
 Pôle Inspection des Produits Biologiques
 143-147, Bd Anatole France
 93 285 SAINT DENIS CEDEX

ANSM	
Courrier arrivé à la DI	
Le 12 FEV. 2014	
Initiales, numéro de courrier	Répartition : A Copie : C Information : I
Directeur	
Adjoints	
Conseiller spécial	
INSMAP	
IPFLF1	
IPFLF2	
INSBIO	A
INSEVI	
INSMAR	
INSMMI	
Commentaires	
Échéance signalée	

Bellegarde, le 10 Février 2014

ANSM / DI / INSBIO
 Courrier arrivé le
 12 FEV. 2014

Monsieur le Directeur,

Veillez trouver ci-joint les informations complémentaires attendues suite au rapport officiel de [redacted] et [redacted] reçu le 03 février 2014 au laboratoire ACM PHARMA suite à l'audit effectué dans nos locaux les 06 et 07 Janvier 2014 dans le cadre de la Référence de mission : 14UMB001.

Texte rapport officiel :

La monographie de la pharmacopée européenne 2.6.1 (Stérilité) précise dans le tableau 2.6.1.-2 « Quantités minimales à utiliser pour chaque milieu », que pour les récipients contenant des liquides dont le volume est supérieur à 100ml, 10 pour cent du contenu du récipient, mais pas moins de 20ml doivent être utilisés pour chaque milieu.

Toutefois, cette monographie précise également que pour les préparations parentérales, il convient d'utiliser « chaque fois que possible le contenu total du récipient mais en respectant les Quantités minimales indiquées dans le tableau 2.6.1.-2 » (CF. Chapitre : Application de l'essai aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques ou autres préparations non injectables obligatoirement stériles).

Les poches témoins du laboratoire « pharmacie Murette » répondent à la définition des préparations parentérales. Aucun rationnel sur la non filtration complète du contenu totale de la poche n'apparaît dans les documents remis, tant au niveau du mode opératoire « Essai de stérilité » (document 1), que du « Rapport de validation de l'essai de stérilité par filtration » (document 10). De plus, l'essai de filtrabilité réalisé avec la solution ternaire le 25 janvier 2011 montrait que la filtration du contenu total des poches était possible.

Par conséquent, des informations complémentaires sont attendues sous 15 jours, en réponse à ce rapport d'enquête, justifiant le volume de filtration à 100ml pour les deux milieux de culture, sous la forme d'un courrier séparé.

Information complémentaires ACM Pharma :

L'essai de filtrabilité réalisé le 25 janvier 2011 par ACM Pharma avait été effectué avec 10 fractionnements de 100ml de solution ternaire car nous pensions, à l'époque, recevoir 10 poches par lot, les lots correspondant à une production comprise entre 100 et 500 unités (Tableau 2 du 2.6.1. de la Pharmacopée Européenne en vigueur). Nous devions dans ce cas-là passer 10 X 100 ml par membrane. Le laboratoire ACM Pharma a finalement reçu une poche par lot et, de fait en effet 100 ml ont été passés sur chaque membrane. En outre, le fait de conserver les poches, chez ACM Pharma, à température ambiante avant analyse, favoriserait la multiplication de microorganismes en cas de présence.

Direction de l'inspection**Pôle d'Inspection Produits Biologiques****RAPPORT FINAL COMPLEMENTAIRE D'ENQUETE****1. Etablissement : ACM PHARMA**

2. Adresse : 34, avenue du 21 août 1944
45270 BELLEGARDE

3. Noms des inspecteurs :

4. Dates de l'inspection : Du 6 au 7 janvier 2014

5. Champ de l'inspection : 14UMB001

Cette inspection intervient en complément des inspections de l'établissement pharmaceutique « Pharmacie Marette » situé à Courseulles-sur-Mer (Calvados) et du laboratoire de biologie médicale BIORIV situé à Courseulles-sur-Mer et à Douvres La Delivrande (Calvados) réalisées du 17 au 19 décembre 2013 et déclenchées à la suite du signalement reçu le 16 décembre 2013 à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), du décès par choc septique à l'hôpital de Chambéry (Savoie) de 3 nouveau-nés et de l'admission en réanimation d'un quatrième. L'inspection a porté principalement sur les conditions de réalisation des tests de stérilité confiés en sous-traitance pour le compte de l'établissement « Pharmacie Marette », ainsi que sur les contrôles associés et la traçabilité des opérations.

6. Résumé des principales étapes de l'inspection

- Envoi du rapport d'inspection : 10 janvier 2014
- Réception des réponses de l'établissement : 23 janvier 2014
- Envoi du rapport final d'inspection : 31 janvier 2014
- Réception des réponses complémentaires de l'établissement : 12 février 2014
- Préparation du rapport final complémentaire d'enquête : 12 février 2014

7. Analyse des réponses apportées aux demandes complémentaires notifiées dans le rapport final d'inspection.

L'analyse des documents prélevés lors de l'inspection, met en évidence que les conditions de réalisation de l'essai de stérilité des poches témoin du laboratoire « Pharmacie Marette » ne répondent pas complètement aux exigences de la monographie 2.6.1 de la pharmacopée Européenne (Stérilité).

En effet, il a été relevé dans les documents les éléments suivants (cf. copie du procès verbal de remise de documents en annexe 1 du rapport initial) :

- Un essai de filtrabilité a été réalisé le 6 janvier 2011 sur une poche témoin ligne enfant (Lot :) et sur une poche ligne adulte (Lot :), poches dont la composition était : acides aminés, glucose et eau pour préparation injectable. L'essai de filtrabilité a été réalisé sur ces deux poches, uniquement sur un volume de 100 ml et conclut à la filtrabilité de ce volume.
- Un essai de filtrabilité a été réalisé le 25 janvier 2011 sur une poche témoin (Lot) dont la composition était : lipide, acides aminés, glucose et eau pour préparation injectable. La totalité du contenu de la poche a été filtré en 10 fois 100 ml et cet essai conclut à la filtrabilité de la totalité du contenu de la poche soit 1000 ml.
- Le devis référencé fait référence à la pharmacopée Européenne, 7^{ème} édition, chapitre 2.6.1.
- Le mode opératoire « Essai de stérilité – Méthode par ensemencement direct et filtration » ne fait référence qu'au tableau 2.6.1.-2 Quantités minimales à utiliser pour chaque milieu.

La monographie de la pharmacopée Européenne 2.6.1 (Stérilité) précise dans le tableau 2.6.1.-2 « Quantités minimales à utiliser pour chaque milieu », que pour les récipients contenant des liquides dont le volume est supérieur à 100 ml, 10 pour cent du contenu du récipient, mais pas moins de 20 ml doivent être utilisés pour chaque milieu.

Toutefois, cette monographie précise également que pour les préparations parentérales, il convient d'utiliser « chaque fois que possible le contenu total du récipient mais en respectant les quantités minimales indiquées dans le tableau 2.6.1.-2. » (cf. chapitre : Application de l'essai aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques ou autres préparations non injectables obligatoirement stériles)

Les poches témoins du laboratoire « pharmacie Marette » répondent à la définition des préparations parentérales. Aucun rationnel sur la non filtration complète du contenu total de la poche n'apparaît dans les documents remis, tant au niveau du mode opératoire « Essai de stérilité » (document 1), que du « Rapport de validation de l'essai de stérilité par filtration » (document 10). De plus, l'essai de filtrabilité réalisé avec la solution ternaire le 25 janvier 2011 montrait que la filtration du contenu total des poches était possible.

Réponse non satisfaisante.

8. Conclusion générale sur la conformité de l'établissement aux référentiels en vigueur pour ce qui concerne les activités proposées ou déjà réalisées

Compte tenu de la réponse complémentaire apportée par le pharmacien responsable en date du 10 février 2014, il ressort que la filtration d'une partie seulement de la poche témoin, fournie par le laboratoire « Pharmacie Marette », représente un écart majeur à la réglementation, en l'absence de justification technique démontrant l'impossibilité de réaliser la filtration de la totalité du contenu de la poche ou en l'absence de données permettant de démontrer que les conditions de l'essai réalisé permettent de satisfaire aux exigences de la pharmacopée européenne.

ACM Pharma devra revoir l'ensemble des essais de stérilité réalisés pour des préparations parentérales et s'assurer de leur conformité aux exigences de la monographie 2.6.1.

Date : 12 février 2014

Noms des inspecteurs :

Signatures :