

## Inspections conduites par l'Afssaps sur le site Ben Venue

L'établissement de Ben Venue (BVL), localisé à Bedford (Ohio, US), appartient au groupe Boehringer Ingelheim et est spécialisé dans la fabrication de produits injectables stériles, pour son propre compte, ou en sous-traitance pour de nombreux laboratoires pharmaceutiques.

La société Ben Venue a fait l'objet d'inspections régulières par les autorités européennes à la demande de l'agence européenne du médicament (EMA). L'Afssaps a participé à ces inspections depuis 2009, selon un processus défini au niveau européen.

Lors de l'inspection de juillet 2009, des défaillances ont été identifiées conduisant à mettre en doute la maîtrise de la stérilité des produits fabriqués de manière aseptique pouvant conduire à un risque potentiel de présence sur le marché de produits dont la qualité serait compromise. S'ajoutait à ce risque, une mauvaise conception des locaux et des équipements, principalement dans le bâtiment dénommé North Complex. Les actions correctives proposées par l'industriel en réponse au rapport d'inspection ont été jugées satisfaisantes par les autorités nationales et européennes concernées. Il n'y a pas eu de cas répertorié sur le marché français de contamination consécutive à l'utilisation des produits fabriqués sur ce site.

Des inspections ont été réalisées à la demande de l'EMA pour surveiller la mise en place des actions correctives proposées. En septembre 2009, l'inspection pilotée par l'agence britannique (MHRA) à laquelle participait l'Afssaps a permis de s'assurer du démarrage des actions correctives. L'inspection diligentée par les autorités australiennes en octobre 2010 a conduit celles-ci à solliciter l'appui de la MHRA. Celle de mars 2011, pilotée par la MHRA avec les autorités australiennes et l'Afssaps a permis de constater le maintien des écarts relatifs à la conception et à la gestion de la qualité principalement au regard de l'assurance de la stérilité. Des actions contraignantes permettant de limiter le risque de contamination et de prendre en considération les besoins des patients ont été mises en place en juillet 2011 à la demande de l'EMA sur proposition des inspectorats impliqués dans les inspections (Afssaps et MHRA). Ces mesures ont consisté en :

- refuser le site en tant que site fabricant pour toute nouvelle demande d'AMM ;
- limiter la portée du certificat de bonnes pratiques de fabrication émis par la MHRA à la fabrication des produits stérilisés à l'autoclave et sa durée de validité à mars 2012. Ce certificat est exigé pour l'importation de produits sur le territoire européen ;
- refuser l'importation de tout produit fabriqué de manière aseptique considéré comme "non essentiel" à savoir lorsqu'il existe d'autres sites de production ou des alternatives thérapeutiques. Sur la base de ces critères, a été établie une liste des produits fabriqués de manière aseptique et considérés comme essentiels ;
- informer les titulaires d'AMM des problèmes rencontrés par Ben Venue sur des produits considérés comme "essentiels" et leur rappeler leur responsabilité quant au choix de leur sous-traitant et à l'information des professionnels de santé ;
- prévoir une inspection de suivi rapprochée à 6 mois (novembre 2011) pour suivre la mise en place des actions correctives.

L'établissement a en outre informé, en août 2011, les autorités et les titulaires d'AMM de son intention de ne plus réaliser de fabrications en sous-traitance et de se limiter à la fabrication de ses propres produits.

L'inspection du 7 au 11 novembre 2011 (réalisée par la MHRA et l'Afssaps conjointement avec les autorités américaines (FDA) a révélé d'autres dysfonctionnements :

- le bâtiment North Complex qui a subi des dégâts (dus à des inondations répétées d'origines diverses) n'est plus en situation de fabriquer des médicaments, notamment anti-cancéreux. En outre, ces inondations ont occasionné une contamination de la zone de répartition aseptique pouvant avoir un impact sur les lots déjà commercialisés, notamment des médicaments considérés comme "essentiels" ;
- des déficiences relatives au maintien de l'état de qualification des équipements et à la maintenance ;
- des risques de présence de particules d'acier inoxydable pour certains produits fabriqués notamment dans un autre bâtiment (South Complex).

Cette inspection a également confirmé le maintien des constats de l'inspection de mars 2011.

Au vu de ces éléments, les responsables du site ont décidé, le 10 novembre 2011, de suspendre leurs activités de production et de distribution.

Le redémarrage du site est conditionné aux résultats de l'enquête interne et à l'évaluation de la capacité de Ben Venue à gérer les qualifications et à rectifier les déficiences constatées.

La FDA a poursuivi au delà de la fin de l'inspection européenne sa propre mission d'inspection.