

DIRECTION DE L'INSPECTION
Pôle Inspection des produits pharmaceutiques
et lutte contre les fraudes
Pôle Inspection en Surveillance du Marché

Code : Q13P_DOC_043_v11

Télécopie : + 33 (0) 1 55 87 30 00

RAPPORT D'ENQUETE**SUR LES FOURNISSEURS DES PRODUITS ET DES COMPOSANTS UTILISES LORS DE
LA FABRICATION DES POUCHES DE NUTRITION PARENTERALE PAR
L'ETABLISSEMENT PHARMACIE MARETTE (COURSEULLES-SUR-MER, CALVADOS)**

Dates d'investigation	8, 9 et 10 janvier 2014
Inspecteurs	(Pôle Inspection des Produits Pharmaceutiques et Lutte contre les Fraudes) (Pôle Inspection en Surveillance du Marché)

I. RENSEIGNEMENTS GENERAUX

Dans le cadre des investigations menées suite au signalement du décès par choc septique à l'hôpital de Chambéry de 3 nouveau-nés, l'ANSM a souhaité obtenir des informations complémentaires concernant les lots de spécialités et de produits qui sont entrés dans la composition des poches de nutrition parentérale fabriquées le 28 novembre 2013 par l'établissement pharmaceutique « PHARMACIE MARETTE » situé à Courseulles sur Mer (Calvados).

A cette fin, l'ANSM a adressé un mail à l'ensemble des acteurs concernés leur demandant d'envoyer sous 48 h et par retour de mail, un certain nombre de documents spécifiques aux spécialités ou aux dispositifs médicaux.

I.1. Entreprises exploitantes concernées :

- **Laboratoire Aguetant** : établissement exploitant, fabricant et importateur

Adresse : 1 rue Alexander Fleming, 69007 LYON

Tél :

Fax :

Pharmacien responsable :

e-mail :

Spécialités concernées :

... solution pour perfusion, lot

... solution à diluer pour perfusion, lot

... solution à diluer pour perfusion, lot

... solution injectable, lot

... solution injectable, lot

... solution injectable pour perfusion en flacon, lot

- **Laboratoires Chaix et du Marais** : établissement exploitant

Adresse : 7 rue labie, 75017 PARIS

Tél

Fax

Pharmacien responsable :

e-mail :

Spécialités concernées :

Glucose

KCl

Eau pour préparation injectable,

- **Baxter** : établissement exploitant

Adresse : 6 avenue Louis Pasteur, BP 56, 78311 MAUREPAS

Tél : Fax :

Pharmacien responsable :

e-mail

Spécialités concernées :

.....
poudre pour solution injectable ou pour perfusion lot
.....
solution pour perfusion, lot !

- **Laboratoires Glaxosmithkline** : établissement exploitant

Adresse : 100 route de Versailles, 78163 MARLY-LE-ROI CEDEX

Tél: Fax

Pharmacien responsable :

e-mail :

Spécialité concernée : solution injectable en ampoules, lot
(conditionnement hospitalier).

I.2. Entreprises responsables de la mise sur le marché des dispositifs médicaux :

- **SARTORIUS STEDIM BIOTECH SA :**

Adresse : avenue de Jouques, ZI des paluds, BP 1051, 13781 AUBAGNE CEDEX

Tél: Fax

Directeur qualité global et responsable du site d'Aubagne :

e-mail :

Produits concernés :

Poches - n° de lot

Ligne de répartition pédiatrique - n° de lot

• **BECTON DICKINSON FRANCE SAS (« BD Medical Surgical ») :**

Adresse : 11 rue Aristide Berges, 38800 LE PONT DE CLAIX

Tél : Fax :

Directeur Affaires réglementaires et économie de la santé : :

e-mail :

Produits concernés :

- Aiguilles de répartition - n° de lot - 4000 unités commandées.
- Aiguilles vides d'air - n° de lot - 1000 unités commandées.
- Seringues - n° de lot - 200 unités commandées.
- Seringues - n° de lot : - 400 unités commandées.
- Seringues - n° de lot - 400 unités commandées.
- Seringues - n° de lot - 640 unités commandées.
- Seringue - n° de lot : 1300 unités commandées.

1.3. Personnes contactées par téléphone et par mail le 08/01/14

Les personnes contactées par téléphone et par mail sont :

- Pour les établissements pharmaceutiques : les pharmaciens responsables des entreprises dont les noms et coordonnées sont cités ci-dessus ;
- Pour les fabricants et distributeurs de dispositifs médicaux : les responsables des sociétés dont les noms et coordonnées sont cités ci-dessus.

1.4. Liste des annexes

1	Tableau récapitulatif des informations transmises par Aguetant
2	Tableau récapitulatif des informations transmises par Chaix et du Marais
3	Tableau récapitulatif des informations transmises par Baxter
4	Tableau récapitulatif des informations transmises par Glaxosmithkline
5	Tableau récapitulatif des informations transmises par Sartorius Stedim
6	Tableau récapitulatif des informations transmises par BD

II. DEMANDES D'INFORMATIONS FORMULEES PAR LES INSPECTEURS DE L'ANSM

II - 1 Les éléments suivants ont été demandés et étudiés pour chacune des spécialités :

Il a été demandé aux sociétés concernées :

- De confirmer que chaque société a bien fourni les lots identifiés dans la liste précitée à la société Pharmacie Marette ;
- Les noms et adresses des fabricants des produits concernés et les opérations qui sont réalisées par chacun d'eux ;
- La copie des certificats de leurs libérations ;
- La copie des bulletins d'analyses des produits finis concernés comprenant les résultats des essais de stérilité et la recherche des endotoxines ;
- La liste des résultats hors spécification confirmés et/ou invalidés (laboratoire de contrôle qualité) liés aux spécialités (y compris sur les essais de stérilité et les endotoxines) et aux contrôles de l'environnement (y compris tenues) réalisés pendant la production de ces lots ;
- Les anomalies/déviations en cours de production (y compris les dépassements des temps validés de stockage des solutions vrac) (descriptif synthétique, criticité et CAPA mises en place) ;
- De préciser si les lots sont impactés par une demande de changement (*change control*) (ex. : changement fournisseur de matière première ou d'articles de conditionnement primaire, modification de la ligne de répartition, modification d'une étape du procédé...) ;
- Les retraitements éventuels sur les produits vrac ;
- Les réclamations qualité (descriptif synthétique et criticité) émanant de tous les pays où les lots ont été commercialisés ;
- Les cas de pharmacovigilance émanant de tous les pays où ces lots ont été commercialisés.

II - 2 Les éléments suivants ont été demandés et étudiés pour chacun des dispositifs médicaux :

Il a été demandé aux sociétés concernées :

- De confirmer que chaque société a bien fourni les lots identifiés dans la liste précitée à la société Pharmacie Marette ;
- D'indiquer le statut de mise sur le marché des produits de ces lots, notamment s'il s'agit de dispositifs médicaux conformément à la définition donnée par l'article L.5211-1 du CSP ;
- Si les produits de ces lots sont des dispositifs médicaux, de transmettre une copie du certificat CE de conformité, délivré par un organisme habilité, au titre de l'article R.5211-12 du code de la santé publique, en précisant la classe de mise sur le marché de ces dispositifs ;

- Concernant les produits de chaque lot :
 - D'indiquer les noms et adresses des différents sous-traitants et fournisseurs intervenant dans le cadre de la fabrication de chacun des lots, ainsi que la liste des opérations réalisées par chacun d'entre eux ;
 - D'indiquer si chacun des lots a fait l'objet d'une modification, par rapport au lot fabriqué précédemment, en termes de :
 - matières premières ;
 - de procédé de fabrication ;
 - de sous-traitants ;
 - de lieu de fabrication ;
- D'indiquer la liste des référentiels et/ou tests mis en œuvre, afin d'éviter tout risque de contamination microbienne, notamment en termes d'imperméabilité aux micro-organismes ;
- De fournir un descriptif concis des éléments mis en œuvre, afin d'assurer la libération avant la mise sur le marché. Transmettre la déclaration CE de conformité établie pour chacun des lots ;
- D'indiquer le mode de stérilisation (rayon gamma, oxyde d'éthylène, ...) ;
- De transmettre une copie du certificat de stérilisation couvrant chacun des lots ;
- D'indiquer la date de la dernière qualification du procédé de stérilisation appliqué pour chacun des produits concernés ;
- D'indiquer le nom et l'adresse de l'établissement qui a effectué la stérilisation pour chacun des lots ;
- De transmettre les résultats des contrôles microbiologiques réalisés sur chacun des lots ;
- De transmettre les éléments, notamment les résultats de tests, permettant d'attester de l'absence d'endotoxines pour chacun des lots, lors de la qualification de stérilisation ;
- D'indiquer s'il a été procédé à la réalisation de l'identification des germes retrouvés dans la biocharge et leur nature ;
- D'indiquer pour chacun des lots l'existence de réclamations et/ou de cas de matériovigilance. Si oui, transmettre la typologie des réclamations et/ou cas de matériovigilance.

III. CONSTATATIONS, ECARTS ET/OU REMARQUES RELEVES LORS DE L'INVESTIGATION

III.1. Référentiels utilisés

Principes et lignes directrices (LD) des bonnes pratiques de fabrication (BPF)	<input checked="" type="checkbox"/>
Guide des bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG)	<input checked="" type="checkbox"/>
Bonnes pratiques de Pharmacovigilance (BPPV)	<input type="checkbox"/>
Pharmacopée européenne (Ph Eur) et pharmacopée française (Ph Fr)	<input type="checkbox"/>
Code de la santé publique (CSP)	<input checked="" type="checkbox"/>
Intitulé(s) d'autre(s) référentiel(s) <i>Pour les dispositifs médicaux et en complément des référentiels cités ci-dessus, sont également utilisés les arrêtés suivants :</i> <ul style="list-style-type: none">• Arrêté du 20 décembre 2011 paru au JORF du 27 décembre 2011 relatif aux déclarations et à la communication de dispositifs médicaux pris en application de l'article R. 5211-65-1 du CSP ;• Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux, pris en application de l'article R 5211-24 du CSP ;• Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité définies aux articles R 5211-39 à R 5211-52, pris en application de l'article R 5211-53 du CSP.	<input checked="" type="checkbox"/>

III.2. Pour les spécialités :

- **Laboratoire Aguetant :**

Le pharmacien responsable confirme qu'il a bien fourni à l'établissement Pharmacie Marette les lots de produits identifiés.

Les produits concernés sont fabriqués dans les établissements Aguetant en France ou par un sous-traitant grec. Tous les produits sont libérés par le pharmacien responsable du Laboratoires Aguetant ou par un pharmacien ayant reçu délégation pour le faire.

La voie de stérilisation est une stérilisation terminale par autoclavage.

L'examen des bulletins d'analyse de ces produits (y compris essai de stérilité et recherche d'endotoxines) sont conformes et les lots ont été certifiées et libérés sans réserve.

Les déviations notifiées ont été considérées comme mineures par l'établissement et semblent a priori sans impact sur la qualité microbiologique des lots de produits fabriqués.

Deux des trois résultats hors spécification obtenus sur les produits ont été imputés au laboratoire de contrôle, le troisième n'a pas d'impact sur la qualité microbiologique du produit.

Une réclamation qualité a été reçue pour le lot du produit « présence d'une inclusion verte dans le verre des flacons : sans contact avec le produit. Inclusion « d'origine chimique »,

cette réclamation a été considérée comme ayant une criticité négligeable par l'établissement et a priori sans conséquence sur la qualité microbiologique du produit.

Une déviation planifiée concernant le produit

_____ a fait l'objet d'une demande d'information complémentaires par l'ANSM le 10 janvier 2013 au pharmacien responsable. Selon le pharmacien responsable, les résultats de biocharges sur les ampoules avant stérilisation sont compris entre 0 et 1 pour 100 mL, l'assurance de stérilité est conforme et ces modalités de fabrication non conformes à l'AMM sans conséquence pour la qualité microbiologique du produit.

Les notifications de pharmacovigilance reçues ou issues de la littérature concernant les produits fabriqués par le Laboratoire Aguetant ne concernent pas des effets indésirables susceptibles d'être dus à une contamination microbiologique ou à la présence d'endotoxines.

- **Laboratoires Chaix et du Marais :**

Le pharmacien responsable confirme qu'il a bien fourni à l'établissement Pharmacie Marette les lots de produits identifiés.

Les trois produits concernés sont fabriqués dans l'établissement de la société situé à La Chaussée-Saint-Victor (Loir-et-Cher).

La voie de stérilisation est une stérilisation terminale par autoclavage.

L'examen des bulletins d'analyse de ces produits (y compris essai de stérilité et recherche d'endotoxines) sont conformes et les lots ont été certifiés et libérés sans réserve.

Les déviations notifiées ont été considérées comme mineures par l'établissement et semblent en effet sans impact sur la qualité microbiologique des lots de produits fabriqués.

Le pharmacien a indiqué qu'aucun résultat hors spécification n'a été obtenu pour ces lots. Des résultats de contrôles de l'environnement non conformes ont été obtenus au moment de la production notamment lors de la fabrication d'eau pour préparation injectable. Considérés comme mineurs par l'établissement, ils semblent a priori sans impact sur la qualité microbiologique des lots de produits fabriqués.

Aucune réclamation qualité n'a été reçue sur ces 3 lots, exception faite d'une réclamation d'ordre commerciale avec une erreur sur les produits livrés à l'hôpital de

Une notification de pharmacovigilance a été reçue par l'établissement en décembre 2013 via la société _____, et susceptible de concerner des produits fabriqués par Chaix et du Marais (chlorure de sodium et de potassium, eau pour préparation injectable). Les numéros de lots transmis par _____ montrent que ce ne sont pas les lots de chlorure de potassium et d'eau pour préparation injectable livrés à la Pharmacie Marette qui sont impliqués. De plus, cette notification ne concerne pas des effets indésirables susceptibles d'être dus à une contamination microbiologique ou à la présence d'endotoxines.

Notification spontanée reçue par les laboratoires Baxter :

Un bébé de 8 jours a reçu

Il s'agit d'une erreur de prescription, la poche a été analysée et est conforme à la prescription. Les lots de chlorure de potassium et d'eau pour préparation injectable impliqués dans cette notification ne correspondent pas aux lots livrés par Chaix et du Marais à la Pharmacie Marette.

• **Baxter :**

- Le pharmacien responsable de Baxter confirme qu'il a fourni 270 puis 400 unités du produit , lot respectivement le 21 octobre et le 15 novembre 2013 et 900 unités de le 31 octobre 2013 à la Pharmacie Marette.

Les deux produits concernés sont fabriqués en sous-traitance chez L (Italie) pour et - France) pour

Le pharmacien responsable a indiqué qu'il n'y a pas eu de résultat hors spécification, de déviation, de réclamations qualité ni de notification de pharmacovigilance en lien avec les 2 lots de produits concernés.

• **Laboratoires Glaxosmithkline :**

Le pharmacien responsable des Laboratoires Glaxosmithkline n'a pas trace de la fourniture de la spécialité solution injectable en ampoules, lot (conditionnement hospitalier) à la Pharmacie Marette.

La spécialité est fabriquée en sous-traitance par l'établissement (Italie). Ce produit est obtenu par répartition aseptique. Le même lot de produit vrac a servi pour la fabrication de cinq autres lots de produits finis à destination notamment de la Pologne, du Portugal et des Pays-Bas.

Le pharmacien responsable a indiqué qu'il n'y a pas eu de résultat hors spécification, de déviation, de réclamation qualité ni de notification de pharmacovigilance en lien avec le lot de la spécialité concernée.

III.3. Pour les dispositifs médicaux :

• **SARTORIUS STEDIM BIOTECH SA (SARTORIUS STEDIM FMT SAS) :**

Le Directeur Qualité Global de la société confirme que les Poches n° de lot et la ligne de répartition pédiatrique - n° de lot ont été fournis à la société MARETTE, mais également à d'autres sociétés parmi les clients de la société Sartorius Stedim Biotech.

L'ensemble des éléments attendus a pu être fourni par la société Sartorius Stedim Biotech.

Une inspection sur site doit être diligentée afin de confirmer certaines données relatives à l'obtention et au maintien de l'état stérile et en particulier :

- la validation des procédés de stérilisation (irradiation pour les poches et Oxyde d'éthylène pour les lignes de répartition
- la validation des méthodes de mesure de la contamination des produits et les résultats obtenus à 0 UFC.
- la pertinence des résultats des mesures de biocharge effectuée sur les produits qui est indiquée comme étant nulle
- la maîtrise de l'environnement de production en raison du nombre important de microorganismes identifiés.

BECTON DICKINSON France SAS :

Le Directeur Affaires Réglementaires et Economie de la Santé confirme que les dispositifs ci-après ont été fournis à la société MARETTE :

- | | | |
|--|-----------|-------------------------|
| - Aiguilles de répartition commandées. | n° de lot | 4000 unités |
| - Aiguilles vides d'air | n° de lot | 1000 unités commandées. |
| - Seringues | n° de lot | 200 unités commandées. |
| - Seringues | n° de lot | 400 unités commandées. |
| - Seringues | n° de lot | 400 unités commandées. |
| - Seringues commandées. | n° de lot | 640 unités |
| - Seringue | n° de lot | 1300 unités commandées. |

Sur les éléments transmis, seul les enregistrements "Final Product Release" sont questionnables étant donnée la date de signature (14 janvier 2014) qui est éloignée de la date de fabrication du lot.

Les autres éléments transmis n'appellent pas de question.

IV. SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

Avis sur la conformité des opérations réalisées

L'étude des éléments transmis par les pharmaciens responsables des sociétés Laboratoire Aguetant, Chaix et du Marais, Baxter et Laboratoires Glaxosmithkline sur les lots des produits ayant servi à la fabrication des poches le 28 novembre 2013 dans l'établissement Pharmacie Marette permet de conclure à :

- l'absence d'anomalie durant les opérations de production des spécialités susceptible d'entraîner un risque pour la qualité microbiologique des produits fabriqués ;
- l'absence de notification de pharmacovigilance en lien avec des effets indésirables susceptibles d'être dus à une contamination microbiologique ou à la présence d'endotoxines.

En ce qui concerne la société BECTON DICKINSON France : les éléments transmis n'appellent pas de question.

En ce qui concerne la société SARTORIUS STEDIM BIOTECH : des interrogations sont soulevées concernant la validation des procédés de stérilisation, les résultats de biocharge de 0 UFC, alors que :

- la fabrication des poches et lignes de répartition sont essentiellement réalisées sur le site de production Tunisien de MOHAMDIA en zone à atmosphère contrôlée de classe 7
- l'identification des micro-organismes, lors des contrôles microbiologiques relatifs à l'environnement et sur les produits avant stérilisation, montre la présence d'une grande variété de micro-organismes de type Gram(+) et Gram(-), et que ces micro-organismes sont pour l'essentiel d'origine humaine.

Aussi, se pose la question de la pertinence des résultats obtenus, notamment en ce qui concerne la validation de la méthode de récupération des micro-organismes.

Une inspection sur le site de SARTORIUS STEDIM BIOTECH doit être diligentée afin de confirmer les données transmises relatives à l'obtention et au maintien de l'état stérile.

Saint-Denis, le 17 janvier 2014

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

