

## DIRECTION DE L'INSPECTION

Pôle Inspection en Surveillance du marché

Dossier suivi par :

Tél +33 (0)1 55 87

Fax +33 (0)1 55 87

E-mail

Secrétariat : +33 (0)1 55 87

Réf: C1-SARTORIUSSTEDIMFMT-140114-14DM040

## RAPPORT PRELIMINAIRE D'INSPECTION

<p><b>Nom, adresse et coordonnées du site inspecté</b></p>	<p align="center"><b>SARTORIUS STEDIM FMT SAS</b>  <b>Z.I. Les Paluds - Avenue de Jouques</b>  <b>BP 1051</b>  <b>13781 AUBAGNE CEDEX</b></p> <p align="center">Tél : +33 (0)          Fax : + 33 (0)          Courriel (PR)</p>										
<p><b>Activités</b></p>	<table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Fabricant OBL (Responsable de la mise sur le marché)</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Fabricant non OBL (Responsable de la mise sur le marché)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Assembleur</td> <td><input type="checkbox"/> Mandataire</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Importateur</td> <td><input type="checkbox"/> Distributeur</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Sous-traitant</td> <td><input type="checkbox"/> Organisme notifié</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> OCQE</td> <td><input type="checkbox"/> Autre</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Fabricant OBL (Responsable de la mise sur le marché)	<input checked="" type="checkbox"/> Fabricant non OBL (Responsable de la mise sur le marché)	<input type="checkbox"/> Assembleur	<input type="checkbox"/> Mandataire	<input type="checkbox"/> Importateur	<input type="checkbox"/> Distributeur	<input type="checkbox"/> Sous-traitant	<input type="checkbox"/> Organisme notifié	<input type="checkbox"/> OCQE	<input type="checkbox"/> Autre
<input type="checkbox"/> Fabricant OBL (Responsable de la mise sur le marché)	<input checked="" type="checkbox"/> Fabricant non OBL (Responsable de la mise sur le marché)										
<input type="checkbox"/> Assembleur	<input type="checkbox"/> Mandataire										
<input type="checkbox"/> Importateur	<input type="checkbox"/> Distributeur										
<input type="checkbox"/> Sous-traitant	<input type="checkbox"/> Organisme notifié										
<input type="checkbox"/> OCQE	<input type="checkbox"/> Autre										
<p><b>Date(s) d'inspection</b></p>	<p>14 et 15 janvier 2014</p>										
<p><b>Inspecteur(s)</b></p>											
<p><b>Accompagnant(s)</b></p>											
<p><b>Références</b></p>	<p>Référence de la mission : C1-SARTORIUSSTEDIMFMT-140114-14DM040</p> <p>Date de la lettre de mission : 13 Janvier 2014</p>										

## 1. RENSEIGNEMENTS GENERAUX

### 1.1. Activités et présentation de l'entreprise

#### 1.1.1. Présentation de l'entreprise

La société SARTORIUS STEDIM BIOTECH est née de la fusion en 2007 de la société STEDIM (fabricant de poches de nutrition parentérale) et de la « division » BIOTECH du groupe allemand SARTORIUS (fabricant de membranes et de filtres), lors du rachat de la société STEDIM par le groupe SARTORIUS.

La société SARTORIUS STEDIM BIOTECH SA a changé de nom depuis le 1er octobre 2013 pour devenir SARTORIUS STEDIM FMT SAS. Il a été notifié que ce changement de nom, d'ordre juridique et administratif, n'a pas impacté l'organisation opérationnelle de la société.

La société SARTORIUS STEDIM FMT emploie environ 3000 personnes dans le monde, dont environ 1900 en Europe. En 2012, la société SARTORIUS STEDIM FMT (anciennement BIOTECH) avait un chiffre d'affaire de l'ordre de . La part des gammes à usage unique (essentiellement des poches pour utilisation en milieu hospitalier et dans l'industrie pharmaceutique) dans ce chiffre d'affaire est de . Ce chiffre d'affaire est en outre réalisé à : en Amérique du nord, en Asie et en Europe.

Les activités de la société SARTORIUS STEDIM FMT sont réparties en six domaines :

- FILTRATION ;
- FLUID MANAGEMENT ;
- FERMENTATION ;
- PURIFICATION ;
- INTEGRATED SOLUTION ;
- SERVICE.

C'est l'activité FLUID MANAGEMENT qui est dédiée à la fabrication de « poches » utilisées dans plusieurs secteurs, à savoir les secteurs des dispositifs médicaux, de l'industrie pharmaceutique et celui des biotechnologies, pour un total de 4000 références de produits.

Il a été déclaré que « l'unité » dénommée « FLUID MANAGEMENT » est en charge de la fabrication des poches de nutrition parentérale et des lignes de répartition (remplissage) associées.

760 personnes travaillent dans le secteur « FLUID MANAGEMENT ». Celles-ci sont réparties sur divers sites de fabrication :

- Site d'Aubagne : 410 personnes, des zones de production à atmosphère contrôlée de classe ISO 7 d'une superficie de 3500 m<sup>2</sup>, fabrication des rouleaux du film utilisé pour la fabrication de poches, réception et stockage des matières premières et produits semi finis (notamment des produits en attente de stérilisation) ;
- Site de Lourdes : 30 personnes, des zones de production à atmosphère contrôlée de classe ISO 7 d'une superficie de 70 m<sup>2</sup> ;
- Site Mohamdia en Tunisie : 200 personnes, des zones de production à atmosphère contrôlée de classe ISO 7 d'une superficie de 900 m<sup>2</sup>, fabrication de poches de nutrition parentérale (notamment de la gamme « ») et de lignes de répartition, conditionnement primaire et secondaire de ces produits et leur expédition en France (site d'Aubagne) pour être stérilisés ;
- Site de Yaucuo à Puerto Rico : 120 personnes, des zones de production à atmosphère contrôlée de classe ISO 7 d'une superficie de 1400 m<sup>2</sup>.

Il a été constaté que le site d'Aubagne dispose de son propre laboratoire de microbiologie. Le laboratoire d'Aubagne a vocation à réaliser l'ensemble des tests de contrôles notamment :

- Le contrôle de la contamination microbiologique des produits fabriqués en France et en Tunisie avant stérilisation ;

- Le contrôle de stérilité qui est réalisé uniquement dans le cadre de la vérification de la dose stérilisante lors de la validation de stérilisation par irradiation,
- Le contrôle des endotoxines (test LAL).

Par ailleurs, il a été déclaré que les contrôles environnementaux effectués en Tunisie, en cas d'identification de germes, sont effectués dans un laboratoire de microbiologie externe :

Concernant l'ensemble des produits finis fabriqués par la société SARTORIUS STEDIM FMT, notamment les « poches » et « lignes de répartition », la libération est effectuée sur le site d'Aubagne quel que soit le site de fabrication (France, Tunisie,...).

### 1.1.2. Certification(s) réglementaire(s)

Dans le cadre des procédures de marquage CE définies à l'article R. 5211-34 du CSP, la société SARTORIUS STEDIM FT a choisi l'annexe II (déclaration CE de conformité, système complet d'assurance de la qualité, excluant le point 4), ainsi que l'annexe V (déclaration CE de conformité, assurance de la qualité de la production, aspect stérilité uniquement), de la directive 93/42/CEE pour garantir la conformité des dispositifs médicaux qu'elle met sur le marché, aux exigences essentielles de sécurité et de santé :

- Le certificat CE de conformité à l'annexe II (excluant le point 4) de la directive 93/42/CEE – n° [ ] – portant sur des « Poches stériles de nutrition parentérale (mono et multi-compartiments), Lignes d'administration stériles, Prolongateurs stériles, Poches stériles d'administration de solutés injectables » – a été délivré par l'organisme notifié [ ] en date du 10/01/2013. Il est valide jusqu'au 29/10/2016 (cf. annexe D.1) ;
- Le certificat CE de conformité à l'annexe V de la directive 93/42/CEE – n° [ ] – portant sur les produits des « Lignes stériles de remplissage et sets stériles de transfert » – a été délivré par l'organisme notifié [ ] en date du 10/01/2013. Il est valide jusqu'au 29/10/2016 (cf. annexe D.2) ;

### 1.1.3. Certification(s) normative(s)

La société SARTORIUS STEDIM FMT est certifiée ISO 13485:2003 pour les activités de « Conception, fabrication et marketing d'une gamme de contenants et de composants incluant : Les poches stériles de nutrition, les lignes stériles de remplissage, le nécessaire stérile pour le transfert, les lignes stériles d'administration les prolongateurs stériles, les poches stériles pour l'administration de solutés injectables et les systèmes de transfert aseptique. ».

Le certificat correspondant – n° [ ] – a été délivré par l'organisme [ ] en date du 16/01/2012. Il est valide jusqu'au 29/10/2014 (cf. annexe D.3).

## 1.2. Autres activités

Cf. chapitre 1.1.1

## 1.3. Historique de la dernière inspection

La société STEDIM SARTORIUS FMT n'a pas fait l'objet d'inspections antérieures.

## 1.4. Principaux changements depuis la dernière inspection

Le chapitre du présent rapport est non-applicable.

## 1.5. Principaux changements prévus

Il a notamment été spécifié :

- L'abandon futur de la stérilisation par oxyde d'éthylène pour la stérilisation par irradiation concernant l'ensemble des références de lignes de répartition (au jour de l'inspection et concernant la référence le lot n° [redacted], le dernier lot de fabrication stérilisé à l'oxyde d'éthylène est [redacted]);
- L'externalisation auprès d'un sous-traitant de la fabrication des films [redacted], servant à la réalisation des poches, notamment des poches pour nutrition parentérale [redacted] (au jour de l'inspection, l'externalisation de la fabrication des films [redacted] n'était pas encore effective).

### 1.6. Champs et objectifs de l'inspection

En application de l'article L. 5313-1 du code de la santé publique (CSP), cette inspection avait pour objectif d'apprécier le respect des dispositions législatives et réglementaires relatives aux activités et aux produits mentionnés à l'article L. 5311-1 du même code. Elle a porté sur les dispositifs médicaux mis sur le marché par la société STEDIM SARTORIUS FMT SAS en particulier sur les poches pour nutrition parentérale [redacted], ainsi que sur les lignes de répartition [redacted], ces dispositifs médicaux entrant notamment dans la fabrication des produits mis sur le marché par la société MARETTE.

Le champ de l'inspection a couvert les déclarations définies aux articles L 5211-3-1 et R 5211-65-1 du CSP et leur adéquation avec l'activité réelle de l'établissement, les déclarations et les certificats prévus dans le cadre des procédures de marquage CE et définis à l'article R. 5211-34 du CSP, certains éléments de la documentation technique définie à l'article R. 5211-39 du CSP, la matériovigilance définie à l'article R. 5212-2 du CSP, certaines étapes de production sur le site d'Aubagne et le stockage de produits finis dans les locaux du sous-traitant, la société

Monsieur le procureur de la république, près le Tribunal de Grande Instance de Marseille (Bouches du Rhône) a été informé préalablement de cette inspection par courrier et télécopie en date du 13 janvier 2013.

### 1.7. Prélèvements, consignation et saisies

Lors de cette inspection des prélèvements de produits finis ont été réalisés :

Nom produit	N° lot	Réf. prélèvement
[redacted]	[redacted]	INSMAR/DM/
[redacted]	[redacted]	INSMAR/DM/

Pour chaque référence et chaque lot, un échantillon fermé et scellé a été laissé à la garde de l'établissement, deux échantillons ont été envoyés à la Direction des Contrôles de l'ANSM pour analyses.

Il a été demandé à Monsieur [redacted] site d'Aubagne (Bouches du Rhône) de la société SARTORIUS STEDIM FMT, de faire expédier à la Direction des Contrôles (DC) de l'ANSM, dans les meilleurs délais et dans des conditions qui n'altéreront pas la qualité des produits, les produits référencés ci-dessus.

Ces prélèvements ont été effectués à la demande de la Direction des Contrôles de l'ANSM, afin que soient réalisés des essais de stérilité et d'endotoxines.

Les produits prélevés feront l'objet d'un processus contradictoire séparé.

Le rapport de prélèvement est présenté en annexe à ce rapport.

### 1.8. Zones et/ou domaines inspectés

Zones inspectés dans l'établissement :

Service Qualité et Affaires réglementaires	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire de microbiologie	<input checked="" type="checkbox"/>
La ligne de production de poches du site d'Aubagne en zone sous atmosphère contrôlée	<input checked="" type="checkbox"/>

### 1.9. Responsables et personnes rencontrées

- Monsieur : - SARTORIUS STEDIM FMT ;
- Madame : - SARTORIUS STEDIM FMT ;
- Madame : - SARTORIUS STEDIM FMT ;
- Monsieur : - SARTORIUS STEDIM FMT ;
- Madame : - SARTORIUS STEDIM FMT ;
- Monsieur : - SARTORIUS STEDIM FMT ;

### 1.10. Documents référencés (non transmis)

- Référence D.1** Certificat CE de conformité - 10/01/2013 - 2 pages
- Référence D.2** Certificat CE de conformité - 10/01/2013 - 2 pages
- Référence D.3** Certificat ISO 13485 :2003 - 16/01/2012 - 1 page
- Référence D.4** Déclaration ce de conformité - 03/10/2013 - avec ses annexe SD124335 (rev 3 - 03/10/2013) et SD101026 (rev 35 - 06/10/2010) - 3 pages
- Référence D.5** Schéma de principe, liste des composants et de leurs matériaux constitutifs, étiquetage et liste des modifications apportées au cours du temps de la référence produit - révision 07 - 12/05/2012 - 4 pages (recto-verso)
- Référence D.6** Schéma de principe, liste des composants et de leurs matériaux constitutifs, étiquetage et liste des modifications apportées au cours du temps de la référence produit - révision 15 - 10/12/2013 - 4 pages
- Référence D.7** Flux de production pour les poches (ref : ) et les lignes de répartition (ref : ) - 1 page (recto) - 10/01/2014 et tableau des étapes et opérations de production pour les poches (ref : ) et des lignes de répartition (ref : ) - 1 page
- Référence D.8** Liste des fournisseurs de matières premières pour les poches (ref : ) et les lignes de répartition (ref : ) - 1 page
- Référence D.9** Document sd113484 (rev. 00) « integress testing stedim71 bag range » - 06/06/2007- 10 pages
- Référence D.10** Document sd113515 (rev. 01) « integress testing stedim71 bag range » - 04/12/2008 - 11 pages

- Référence D.11** Document SD100906 (rev.15) « bioburden des produits de capacité <20l – 07/06/2013 – 9 pages
- Référence D.12** Document SD121669 (rev.01) « assesement of bioburden and sterility for bags made with – 13/07/2012 – 46 pages
- Référence D.13** Document SD133280 (rev. 00) « trending bioburden - 2012 – 19/09/2013 – 13 pages (recto-verso)
- Référence D.14** Tableau des « microorganismes identifiés dans le cadre des contrôles produits et environnementaux. Sites d'Aubagne et de Tunisie – 16/01/2014 – 3 pages (recto)
- Référence D.15** Document SD101440 (rev. 14) « contrôle salles blanches et hottes » – 23/02/2012 – 5 pages (recto)
- Référence D.16** Document SD117991 (rev. 02) « OTP121 : maintenance annuelle provaset » – 25/05/2012 – 2 pages recto et rapport 13/DT/033 test d'intégrité filtre – 05/06/2013 – 6 pages (recto)
- Référence D.17** Certificat de libération  
– 26/06/2013 – 1 page (recto)
- Référence D.18** Certificat de libération  
21/02/2013 – 1 page (recto)
- Référence D.19** Les résultats des tests endotoxines pour la ligne de répartition  
– 12/11/2012 – 7 pages (recto) et  
document sd100901 (rev.15) « test endotoxine : méthode cinétique LAL » – 07/06/2013 – 12 pages (recto-verso)
- Référence D.20** Traçabilité des produits  
– 15/01/2014 – 1 page (recto)

#### 1.11. Liste des annexes

- Rapport de prélèvement INSMAR/DM/
- Rapport de prélèvement INSMAR/DM/

## 2. CONSTATATIONS, ÉCARTS ET/OU REMARQUES RELEVÉS LORS DE L'INSPECTION

### 2.1. Référentiels utilisés

Au jour de l'inspection, les principaux référentiels applicables étaient les suivants :

- Code de la Santé Publique (CSP) et ses textes d'application ;
- Décret n° 2009-482 du 28 avril 2009 paru au JORF du 30 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux,
- Déclarations et communications prévues aux articles L 5211-3-1 et R 5211-65-1 du CSP ;
- 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.
- Arrêté du 19 décembre 2006 définissant les modalités de délivrance mentionnées aux articles D. 5232-10 et D. 5232-12 et fixant la liste des matériels et services prévue à l'article L. 5232-3 du CSP.
- Arrêté du 20 décembre 2011 relatif aux déclarations et à la communication de dispositifs médicaux pris en application de l'article R. 5211-65-1 du CSP.
- Décret n° 2012-743 du 9 mai 2012 paru au JORF du 10 mai 2012 relatif à la publicité pour les dispositifs médicaux ;
- Arrêté du 24 septembre 2012 publié au JORF du 30 octobre 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine et dont la publicité est soumise à autorisation préalable en application de l'article L. 5213-4 du CSP



## 2.2. Définition des écarts et remarques et de leur classification

Les écarts, identifiés par un "E", sont des non-conformités émis par rapport à un référentiel réglementaire, notamment le code de la santé publique.

Les remarques, identifiées par un "R", bien que ne constituant pas des non-conformités par rapport à un référentiel réglementaire, mettent en évidence des défauts plus ou moins graves constatés par l'inspecteur constituant un risque pour la santé publique et/ou une non-conformité à une norme revendiquée.

Les écarts appellent une réponse écrite de la part de l'établissement inspecté. Ces écarts, qui sont suivis entre parenthèses de la référence applicable de la réglementation des dispositifs médicaux, notamment le code de la santé publique (CSP), n'exonèrent pas des obligations de mise en conformité à toutes autres réglementations, notamment à celles prises en application des législations sur la sécurité des personnes et sur la protection de l'environnement.

Les remarques appellent également une réponse écrite.

Les écarts et/ou remarques sont hiérarchisés selon trois niveaux « Critique », « Majeur » et « Autre ». Les 2 premiers niveaux figurent en regard du numéro de l'écart correspondant. L'absence de l'une de ces deux mentions indique que l'écart a été classé « Autre ».

Les définitions adoptées pour chacun des niveaux sont les suivantes :

- o Est « Critique » un manquement impactant directement la qualité du dispositif médical et susceptible de menacer la santé et la sécurité du patient ou d'avoir un enjeu immédiat de santé publique ;
- o Est « Majeur » un manquement impactant gravement l'organisation de l'établissement inspecté et susceptible d'avoir un effet indirect sur la qualité du produit ou d'avoir un enjeu différé de santé publique ;
- o Est identifié « Autre » un manquement impactant peu la qualité du dispositif médical ou ayant un faible enjeu de santé publique.

L'ensemble des textes réglementaires cités peut être obtenu par une recherche sur le site internet du Journal Officiel :

[http : //www. legifrance.gouv.fr.](http://www.legifrance.gouv.fr)

### **2.3. Ressources humaines**

#### 2.3.1. Organigrammes, fiches de fonctions, habilitations, délégations

Point non-abordé durant l'inspection.

#### 2.3.2. Formation

Point non-abordé durant l'inspection.

### **2.4. Management de la qualité**

#### 2.4.1. Système documentaire

Point non-abordé durant l'inspection.

#### 2.4.2. Audits internes

Point non-abordé durant l'inspection. Toutefois, les représentants de la société SARTORIUS STEDIM FMT ont déclaré que :

- La fréquence prévue d'audit d'un processus interne est fixée à deux ans ;
- Les audits internes sont réalisés entre sites de production différents (intersites).

#### 2.4.3. Audits externes

Point non-abordé durant l'inspection. Toutefois, les représentants de la société SARTORIUS STEDIM FMT ont déclaré que leur société fait l'objet d'audits annuelle de la part de ses clients, à hauteur de :

- Une quarantaine d'audits pour le site français d'Aubagne ;
- Une dizaine d'audits pour le site tunisien de Mohamdia.

### **2.5. Déclarations, certificats, marquage CE**

#### 2.5.1. Déclarations telles que prévues aux articles R. 5211-65-1 et R. 5211-66 du CSP.

Ce point n'a pas été abordé pendant l'inspection.

#### 2.5.2. Déclarations et certificats CE de conformité

Le certificat CE de conformité à l'annexe II (excluant le point 4) de la directive 93/42/CEE – n° , ainsi que le certificat CE de conformité à l'annexe V de la directive 93/42/CEE – n° sont retrouvés respectivement en annexe **D.1** et **D.2** ;

#### **E. 1 :**

**Il a été constaté que les certificats CE de conformité émis par l'organisme notifié sont incomplets pour les dispositifs médicaux mis sur le marché par la société SARTORIUS STEDIM FMT, dans la mesure où les références couvertes par cette certification ne sont pas précisées. Cela ne permet pas d'exclure la mise sur le marché de dispositifs médicaux n'ayant pas fait l'objet d'un marquage CE sur la base de ces certificats, notamment en cas de modifications ou de changements de gammes (article R. 5211-12 du CSP et point 3.4 de l'article 2 de l'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).

Il a été déclaré que 2 familles de produits sont revendiquées en tant que dispositifs médicaux :

Produits	Classe revendiquée	Certificat CE
Poches stériles de nutrition parentérale (mono et multi-compartiments).	Classe IIa stérile	Annexe II.3
Lignes stériles de remplissage et sets stériles de transfert.	Classe I stérile	Annexe V (aspects de stérilité uniquement)

La déclaration CE de conformité relative aux produits

..... a été transmise. Celle-ci est datée du 3 octobre 2013 et mentionne uniquement le certificat CE de conformité n° ..... délivré par l'organisme : ....., relatif aux produits ..... (cf. annexe D.4).

R. 1 :

**La déclaration CE de conformité n'est pas en cohérence avec les certificats CE de conformité, car concernant le produit ..... celle-ci ne fait pas référence à son certificat CE de conformité n° .....**

## 2.6. Dépôts des publicités

Point non-abordé durant l'inspection.

## 2.7. Dossier(s) technique(s)

Certains points du dossier technique relatifs aux produits ..... ont été abordés lors de l'inspection,

### 2.7.1. Spécifications (composants, produit, schemas, descriptions)

Le schéma de principe, la liste des composants et leurs matériaux constitutifs, l'étiquetage et la liste des modifications apportées au cours du temps ont été transmis pour les produits :

Concernant la liste des modifications apportées au cours du temps au produit I.....

....., il a été constaté que depuis le 10/12/2013 le mode de stérilisation a été modifié. La stérilisation par oxyde d'éthylène a été remplacée par la stérilisation par irradiation.

Les représentants de la société SARTORIUS STEDIM FMT ont expliqué que ce changement de mode de stérilisation a été motivé par les points suivants :

- une volonté de simplification de la gestion de la stérilisation, en ne disposant que d'un seul mode de stérilisation ;
- l'avantage de la stérilisation par irradiation par rapport à l'oxyde d'éthylène, en termes d'absence de résidus toxiques.

Cette modification du mode de stérilisation s'est accompagnée, en outre, d'une modification de certains composants (remplacement des composants non-compatibles avec l'irradiation) et de la durée de péremption, celle-ci passant de trois ans à un an.

Les représentants de la société SARTORIUS STEDIM FMT ont été interrogés sur le fait que l'organisme notifié, ayant délivré le certificat CE de conformité, a été informé de façon formelle de ces modifications.

Il a été déclaré aux inspecteurs l'absence d'information à l'organisme notifié concernant cette modification, relative à la référence , mais d'une façon générale l'absence d'information systématique, à l'organisme notifié, de toutes les modifications de produits de types poches et lignes de répartition.

Il a été déclaré que les modifications apportées à certaines références de dispositifs médicaux sont répertoriées dans la page de garde du dossier technique devant être vu par l'organisme notifié. Cependant, il a été déclaré que ces modifications n'ont pas fait l'objet d'une information écrite à l'organisme notifié. De plus, aucun document de la part de l'organisme notifié n'a pu être présenté par les représentants de la société SARTORIUS STEDIM FMT, afin de démontrer que ces modifications ont été évaluées et approuvées par l'organisme notifié.

Les représentants de la société SARTORIUS STEDIM FMT ont également spécifié l'absence de formalisation, dans le cadre d'une procédure, de l'étape d'information de l'organisme notifié de toute modification importante, relative aux dispositifs médicaux mis sur le marché.

## E. 2 :

**La société SARTORIUS STEDIM FMT n'informe pas son organisme notifié des modifications importantes, notamment concernant le mode de stérilisation, qu'elle met en œuvre. Ceci constitue un non-respect des modalités de la procédure de certification CE de conformité suivie. En outre, la société SARTORIUS STEDIM FMT n'a pas formalisé dans ses procédures l'étape d'information à l'organisme notifié, puis d'approbation, de toute modification définie comme importante. Ceci ne permet pas de garantir le respect des modalités de la procédure de certification CE de conformité suivie (point 3.4 de l'article 2 et point 3.4 de l'article 5 de l'arrêté du 15 mars 2010 publié 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 code de la santé publique).**

**L'attention de la société SARTORIUS STEDIM FMT est attirée sur le fait qu'elle doit également établir des critères, afin de définir ce qu'est une modification importante.**

Les représentants de la société SARTORIUS STEDIM FMT ont précisé qu'au jour de l'inspection, il n'a pas été mis sur le marché, ni même fabriquée, de ligne de répartition stérilisée par irradiation.

### 2.7.2. Procédés de production

Les procédés et « flow chart » de production des produits peuvent être trouvés en annexe de ce rapport (cf. annexe D.7). Il peut être constaté que c'est sur le site tunisien de Mohamdia qu'est réalisée l'étape de fabrication, après la réception des matières premières en provenance du site d'Aubagne, après contrôle et libération de celles-ci.

La liste des fournisseurs de matière première (externes au groupe SARTORIUS STEDIM) a également été fournie, celle-ci est retrouvée en annexe de ce rapport (cf. annexe D.8). Durant l'inspection il a été indiqué que le fournisseur de la résine plastique est la société

### 2.7.3. Analyse des risques

Point non-abordé durant l'inspection.

### 2.7.4. Données cliniques et Essais de compatibilité

Point non-abordé durant l'inspection.

### 2.7.5. Conformité aux exigences essentielles

Point non-abordé durant l'inspection.

### 2.7.6. Etiquetage(s)

L'étiquetage des produits

ainsi que

..., a été vu.

Il est constaté qu'une pastille servant de témoin de stérilisation est apposée, directement, sur l'étiquetage du produit I

Concernant le produit

..., la pastille témoin n'est pas retrouvée sur l'étiquetage de chaque produit. Celle-ci est posée sur le carton contenant les produits (5 unités par carton) devant être stérilisés.

### 2.7.7. Instruction(s) d'utilisation

Point non-abordé durant l'inspection.

### 2.7.8. Autres

#### Tests d'imperméabilité aux micro-organismes (concerne uniquement la poche)

Un protocole de test d'imperméabilité aux micro-organismes a été fourni (cf. annexe **D.9**). Ce protocole mentionne comme référentiel suivi la norme ISO 15747. Il indique que des critères de criticité, en termes de perméabilité aux micro-organismes, ont été définis, afin de déterminer les références de poches qui seront testées. Il mentionne également que le test doit être mené sur des produits finis, après stérilisation par irradiation à une dose de 25 à 45 kGy.

Le rapport daté du 04/12/2008, présentant les résultats de ce test d'imperméabilité aux micro-organismes, a également été fourni (cf. annexe **D.10**). Le rapport conclut favorablement sur l'imperméabilité aux micro-organismes des poches testées. Le certificat d'irradiation des poches est joint en annexe de ce rapport.

## R. 2 :

**Le certificat de stérilisation joint au rapport du test d'imperméabilité (SD113515) mentionne une dose minimale et maximale d'irradiation reçue. Cependant, le test d'imperméabilité aux micro-organismes doit être réalisé avec des produits irradiés à la dose maximale, afin de s'assurer de l'absence d'impact du processus de stérilisation sur l'imperméabilité des poches aux micro-organismes. Le certificat précité ne permet donc pas de s'assurer que la dose d'irradiation appliquée est bien la dose maximale.**

Il a été demandé aux représentants de la société SARTORIUS STEDIM FMT, si d'autres tests d'imperméabilité aux micro-organismes, autres que ceux mentionnés dans le rapport SD113515 daté du 04/12/2008 et concernant notamment la référence de poche **MAJEUR**, avaient été effectués.

Il a été déclaré que la société SARTORIUS STEDIM FMT dispose de données et résultats de contrôles, relatifs à l'imperméabilité aux micro-organismes, effectués à la demande de certains clients pour des poches. Cependant, ces enregistrements n'ont pas pu être présentés lors de l'inspection.

### **E. 3 :**

#### **Concernant la poche de nutrition parentérale I**

**la société SARTORIUS STEDIM FMT n'a pas établi de démonstration permettant de s'assurer de l'imperméabilité aux micro-organismes, notamment en termes d'équivalence avec les poches objet du test d'imperméabilité réalisés (point 1 de l'article 1 de l'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 code de la santé publique).**

### **2.8. Qualification (locaux, équipements, matériels) et validation (processus)**

#### Validation de la méthode de récupération de microorganisme lors du contrôle de la biocharge

Le protocole suivi afin d'établir la méthode de récupération de microorganisme des poches de la société SARTORIUS STEDIM FMT a été fourni (cf. annexe **D.11**).

Cependant, il a été déclaré par les représentants de la société SARTORIUS STEDIM FMT que la méthode de récupération de micro-organismes appliquée aux lignes de répartition n'avait pas fait l'objet d'une validation.

### **E. 4 : MAJEUR**

**Concernant les lignes de répartition, l'absence de validation de la méthode de récupération des micro-organismes, dans le cadre de l'établissement de la biocharge, ne permet pas de s'assurer de la bonne quantification de cette biocharge. La méthode de récupération des micro-organismes relative aux lignes de répartition doit faire l'objet d'une validation (point 8.4 de l'article 1 de l'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).**

Le rapport (SD121669) de validation de la méthode d'estimation de la biocharge microbienne pour les poches de la gamme « **MAJEUR** » a été transmis (cf. annexe **D.12**).

Les représentants de la société SARTORIUS STEDIM FMT ont été interrogés sur l'absence de recherche de bactéries anaérobies, lors de l'établissement de la biocharge microbienne, pour les poches de la gamme **MAJEUR**. Ces derniers s'appuient sur le rapport (SD121669) précité, notamment sur les conclusions du laboratoire **MAJEUR** présenté à la page 15/46, afin d'expliquer cette absence de recherche des bactéries anaérobies.

**E. 5 : MAJEUR**

Le rapport du laboratoire [redacted] conclut sur l'absence de croissance de bactéries anaérobies sur les échantillons objet du test mentionné sur le rapport SD121669. Cette conclusion est insuffisante pour établir l'absence systématique de bactéries anaérobies et donc l'absence de leur recherche. Ceci ne permet donc pas de s'assurer de la bonne réalisation de la biocharge. Aussi, la société SARTORIUS STEDIM FMT doit apporter des éléments sur l'absence systématique de bactéries anaérobies dans la biocharge de ses poches de la gamme [redacted] ou à défaut, les bactéries anaérobies doivent faire l'objet d'une recherche dans le cadre de l'établissement de cette biocharge (point 8.4 de l'article 1 de l'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).

Le suivi de la biocharge pour l'année 2012 (cf. annexe D.13) concernant les poches de la gamme [redacted] et les lignes de répartition, notamment fabriquées en Tunisie sur le site de Mohamdia, a été présenté. Celui-ci permet de constater que la charge microbienne n'a jamais dépassé le seuil d'alerte de 8 UFC fixé.

Concernant le seuil d'action, celui-ci est de 1000 UFC. Il est rappelé que le seuil d'action doit être établi de façon pertinente par rapport à la valeur définie lors de la vérification de la dose stérilisante.

Validation de la stérilisation

La stérilisation par irradiation gamma est sous-traitée auprès de la société [redacted] située à [redacted]. La méthode de stérilisation choisie est la [redacted].

Il a été constaté que toutes les étapes de fabrication du « worst case » (cas le plus défavorable), utilisé pour établir la validation de la dose stérilisante des poches, ont été réalisées sur le site d'Aubagne en France. Aucune démonstration concernant la validation de la dose stérilisante des dispositifs médicaux, notamment la [redacted] dont les étapes de fabrication sont réalisées sur le site de Tunisie, n'a été apportée. Il est rappelé que la validation de la dose stérilisante doit prendre en compte le lieu de fabrication et notamment, le nombre et l'identification de la flore microbienne.

L'identification de la flore microbienne produits et environnementale pour les sites français d'Aubagne et tunisien de Mohamdia pour les années 2012 et 2013 a été transmises (cf. annexe D.14).

En ce qui concerne la cartographie de doses, la qualification opérationnelle est effectuée par le sous-traitant de stérilisation à chaque recharge annuelle de la source de cobalt.

Le sous-traitant de stérilisation préconise une périodicité de 5 ans à ses clients pour réaliser une nouvelle cartographie de doses de leurs produits. Il a été constaté que la dernière cartographie de doses a été effectuée en 2008 par la société SARTORIUS STEDIM FMT.

**E. 6 : MAJEUR**

Dans le mesure où le lieu de fabrication du « worst case » revendiqué diffère de celui des produits pour lesquels il doit permettre la validation de la stérilisation par irradiation, notamment les produits [redacted] le choix de ce « worst case » n'est ainsi pas recevable. Ceci ne permet donc pas de garantir la bonne réalisation du processus de stérilisation. Un autre « worst case » doit être déterminé pour les produits [redacted], en prenant en compte le fait que ce « worst case » doit être fabriqué sur le même lieu que ces produits. De plus, une nouvelle cartographie de doses doit être effectuée pour ces produits, afin de s'assurer que les endroits de dose minimale et maximale sont toujours valides par rapport à une densité de produits à stériliser (point 8.4 de l'article 1 de l'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).**

La validation de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène des lignes de répartition, notamment de la gamme  
», n'a pas été abordée durant l'inspection.

Le rapport de validation de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène, concernant les dispositifs médicaux précités, a fait l'objet d'une demande de transmission pour évaluation.

## **2.9. Production**

### **2.9.1. Hygiène et habillement**

Il a été déclaré que les étapes de fabrication de produits « poches » sur le site d'Aubagne sont identiques à celles retrouvées sur le site de Tunisie.

Les étapes de production sont effectuées en salle à atmosphère contrôlée de classe ISO 7. Le personnel travaillant dans cette salle porte une combinaison, des gants et des lunettes.

### **2.9.2. Locaux, équipements, matériels (traitement d'air, traitement d'eau, machines)**

Il a été présenté le document synthétisant les contrôles mis en œuvre concernant l'environnement des « salles à atmosphère contrôlée de production » (cf. annexe **D.15**). Ce point n'appelle pas de remarque.

### **2.9.3. Maintenance**

Cf. point 2.9.6 concernant la maintenance du filtre de la ligne de production d'air comprimé utilisé pour réaliser le test de fuite.

### **2.9.4. Réception des matières premières et composants**

Les matières premières sont réceptionnées et contrôlées sur le site d'Aubagne avant d'être expédiées aux divers sites de production, notamment le site tunisien de Mohamdia.

Il a été déclaré qu'en ce qui concerne la matière première pour la fabrication du film, à savoir la résine, celle-ci est contrôlée à chaque réception d'un nouveau lot, en effectuant un contrôle d'identification par infrarouge. Un contrôle selon la pharmacopée est également effectué une fois par an.

### **2.9.5. Stockage**

Point non-abordé pendant l'inspection.

### **2.9.6. Fabrication**

La ligne de fabrication des poches du site d'Aubagne, effectuée en zone à atmosphère contrôlée, a été vue.

Il a notamment pu être observé la réalisation de la soudure du film pour fabriquer une poche, ainsi que le test de fuite réalisé à « 100 % » par injection d'air comprimé dans les poches fabriquées.

Il a été constaté que l'air est filtré par un filtre terminal « Sartorius » de 0,22 microns.



Les actions de maintenance qui doivent être effectuées sur ce filtre sont décrites sur le document en annexe **D.16**, à savoir le changement annuel du filtre suivi d'un test d'intégrité. Le rapport du dernier test d'intégrité effectué est également joint en annexe (cf. annexe **D.16**). Cependant, aucun autre contrôle n'a été effectué pendant l'année écoulée. Par ailleurs, il a été demandé les résultats du test d'intégrité concernant les filtres utilisés sur le site de Tunisie, lors des contrôles de fuites, pendant la période de fabrication des poches

Les enregistrements demandés n'ont pu être présentés.

### R.3 :

**La qualité d'air introduite pendant les tests de fuite des poches réalisés en production durant une année n'est pas garantie, car le filtre terminal « Sartorius » de 0,22 microns fait l'objet d'un unique contrôle d'intégrité après une année d'utilisation.**

**Par ailleurs, les enregistrements de tests d'intégrité du ou des filtres utilisés pour le test de fuite sur le site tunisien de Mohamdia n'ont pas été présentés pendant l'inspection.**

#### 2.9.7. Conditionnement

Point non-abordé pendant l'inspection.

#### 2.9.8. Stérilisation

Il a été déclaré qu'en règle générale, un conteneur de produits fabriqués en Tunisie arrive sur le site d'Aubagne chaque semaine. Un échantillon représentatif par lot fabriqué est pris pour effectuer des contrôles, notamment la biocharge et le test de LAL, avant l'envoi aux divers sous-traitants de stérilisation tels que :

- La société \_\_\_\_\_ à \_\_\_\_\_ pour les lignes de répartition
  
- La société \_\_\_\_\_ à \_\_\_\_\_ pour les poches

Après stérilisation, les produits stérilisés sont directement envoyés auprès d'un prestataire de stockage et d'expédition, la société \_\_\_\_\_, située \_\_\_\_\_ sans repasser par le site d'Aubagne.

#### 2.9.9. Autres

Le laboratoire microbiologique du site d'Aubagne où sont notamment réalisés les tests de biocharge et de stérilité, ainsi que d'endotoxines, a été vu pendant l'inspection. Le laboratoire a une conception d'installation ne permettant pas un isolement d'activités, concernant les contrôles microbiologiques par rapport aux autres contrôles physico-chimiques, effectués dans la même salle. Seul l'endroit où sont réalisés les tests de stérilité est indépendant du reste du laboratoire.

### E.7 :

Il a été constaté que :

- En ce qui concerne le test d'endotoxines, seule une unité de produits est prise pour réaliser le contrôle, la justification de la pertinence d'une unité contrôlée doit être apportée par rapport à un échantillonnage représentatif ;

- En ce qui concerne la validation de la méthode de récupération de microorganismes, lors de la détermination de la biocharge, la périodicité d'une nouvelle validation pour l'ensemble des produits doit être formalisée ;
- En ce qui concerne les installations du laboratoire de microbiologie, des mesures appropriées concernant le flux d'activités doivent être mises en place, afin d'éviter la possibilité de contamination croisées lors de contrôles microbiologiques ;
- En ce qui concerne le laboratoire pour réaliser le test de stérilité, la présence de ciseaux non stériles, à l'intérieur du laboratoire et utilisés pour couper l'emballage de produits, ne permet pas de garantir des résultats de stérilité déclarés comme « faux positifs » ;
- Par ailleurs, seul l'alcool à 70% est utilisé comme désinfectant, une justification doit être apportée.

Des mesures correctives doivent être apportées sur l'ensemble des points précités, afin de garantir la conformité des résultats obtenus pour les activités réalisées dans le laboratoire de microbiologie (point 8.1 de l'article 1 de l'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 ; point 3.2 de l'article 2 et point 3.2 de l'article 5 de l'arrêté du 15 mars 2010 publié 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 code de la santé publique).

## 2.10. Contrôle et libération

L'ensemble des contrôles en lien avec la libération (matières premières et produits finis) sont effectués sur le site d'Aubagne. Ci-joint en annexe, les certificats de libération des produits :

- (cf. annexe D.17) ;
- (cf. annexe D.18).

Les résultats des tests d'endotoxines concernant la ligne de répartition, accompagnés du protocole de test suivi, sont également retrouvés en annexe du présent rapport (cf. annexe D.19).

## 2.11. Traçabilité

### 2.11.1. Traçabilité matières et/ou composants

Il a pu être indiqué pendant l'inspection que le lot de poche, a été constitué à partir de deux lots de poches semi-finies, le lot (200 unités) et le lot (3700 unités), eux même issus d'un ordre de fabrication portant sur un total de 5574 unités de poches semi-finies.

### 2.11.2. Traçabilité de la production et traçabilité environnementale

Il a pu être constaté que le lorsqu'un arrêt se produit sur la ligne de production des poches sur le site d'Aubagne, il n'est pas tracé le fait que les paramètres de soudures soient revérifiés.

## R. 4 :

**La vérification des paramètres de soudures après arrêt de la ligne de production doit être tracée.**

### 2.11.3. Traçabilité des produits finis

La traçabilité des produits \_\_\_\_\_ lot \_\_\_\_\_, ainsi que \_\_\_\_\_, a été fournie (cf. annexe **D.20**).

Il peut être observé que les poches ont été fournies à deux sociétés différentes, à hauteur de \_\_\_\_\_ pour \_\_\_\_\_ et 2500 unités pour la société MARETTE.

Les lignes de répartition ont également été fournies à deux sociétés différentes, à hauteur de 145 unités pour la société MARETTE et \_\_\_\_\_.

### 2.12. Non-conformités et réclamations

Point non-abordé pendant l'inspection.

### 2.13. Matéiovigilance et rappels

Les représentants de la société SARTORIUS STEDIM FMT ont déclaré que les produits \_\_\_\_\_, n'ont jamais fait l'objet de matéiovigilance depuis octobre 2012.

### 2.14. Achats et/ou sous-traitance

Point non-abordé pendant l'inspection.

### 2.15. Revue du plan d'action de la précédente inspection

Chapitre du présent rapport non-applicable.

### 3. RISQUES IDENTIFIES

L'objet de cette inspection, tel que rappelé au paragraphe 1.6 du présent rapport, ne couvre pas l'ensemble des activités de l'établissement.

Cette analyse de risques est fondée sur les seuls champs inspectés.

#### 3.1. Liste des risques identifiables :

Nature	Exemples
Non respect des exigences préalables à la mise sur le marché	Documentation technique non conforme, Déclaration CE, notice, étiquetage, marquage CE, responsable matériovigilance, déclaration d'activité, rappel
Non maîtrise du système de management de la qualité	Procédures non à jour ou non gérées, non réalisation des audits interne, problème de gestion des compétences, ...
Non maîtrise des procédés et de la fabrication	Ecart lors de la fabrication, de qualification / validation des équipements, de stockage
Non maîtrise des contrôles et de la libération du produit	Ecart lors du contrôle qualité ou libération des produits, compétences
Non maitrise des entrants et de la production en sous-traitance	Cahier des charges et contrats, contrôles entrant, cohérence matières utilisées et dossier technique, surveillance et maîtrise des sous-traitants, ...
Non respect des exigences applicables après mise sur le marché	Traçabilité, matériovigilance, enregistrement des réclamations clients, mésusage, notice et étiquette erronées, conditions de stockage, transport,...
Risque patients et utilisateurs	Défaillance des performances, risque infectieux, perte de chance,...

#### 3.2. Répartition des écarts et remarques par type de risques :

Au cours de la présente inspection, les non-conformités se répartissent de la façon suivante :

<b>Non respect des exigences préalables à la mise sur le marché</b>	
Ecart ou remarque	Classification
<b>E.1</b>	Autres
<b>R.1</b>	Autres

<b>Non maîtrise du système de management de la qualité</b>	
Ecart ou remarque	Classification
<b>E.3</b>	Autres
<b>E.2</b>	Autres

<b>Non maîtrise des procédés et de la fabrication</b>	
Ecart ou remarque	Classification
<b>R.4</b>	Autres
<b>R.2</b>	Autres
<b>E.4</b>	Autres
<b>E.7</b>	Majeur

<b>Non maîtrise des contrôles et de la libération du produit</b>	
Ecart ou remarque	Classification
<b>E.5</b>	Majeur
<b>E.6</b>	Autres
<b>R.3</b>	Autres
<b>E.8</b>	Autres

#### 4. SYNTHÈSE ET CONCLUSION PROVISOIRE AVANT RÉPONSE DE L'ÉTABLISSEMENT

L'inspection effectuée les 14 et 15 janvier 2014 sur le site d'AUBAGNE (Bouches du Rhône) de la société SARTORIUS STEDIM FMT a permis de recueillir les informations relatives aux activités et aux produits mis sur le marché par cet établissement, en particulier les poches pour nutrition parentérale

et les lignes de répartition.

d'examiner les déclarations prévues aux articles L 5211-3-1 et R 5211-65-1 du CSP et de vérifier leur adéquation avec l'activité réelle de l'établissement, d'examiner les déclarations et les certificats prévus dans le cadre des procédures de marquage CE et définis à l'article R. 5211-34 du CSP, d'examiner la documentation technique définie à l'article R. 5211-39 du CSP, la matériovigilance définie à l'article R. 5212-2 du CSP et les conditions de production.

- 7 écarts et 4 remarques ont été relevés par les inspecteurs :

##### Les non-conformités majeures concernent :

- Insuffisance concernant la validation de la méthode de récupération des micro-organismes ;
- Insuffisance concernant la méthode de validation de la stérilisation par irradiation.

- Les principaux risques relevés par l'inspecteur sont :

- Non respect des exigences préalables à la mise sur le marché
- Non maîtrise des procédés et de la fabrication
- Non maîtrise des contrôles et de la libération du produit

- L'ensemble des risques, écarts et remarques devront faire l'objet d'actions correctives.

Les conclusions quant à la conformité des activités de l'établissement SARTORIUS STEDIM FMT relatives à la fabrication et mise sur le marché des dispositifs médicaux, seront établies après évaluation des mesures correctives et des délais proposés par l'établissement, en réponse aux non-conformités constatées et visant à réduire les risques identifiés.

Ces conclusions dépendront, également, des éléments présents dans le rapport de validation à l'oxyde d'éthylène, concernant la gamme « NUTRIKIT », attendu de la part de l'établissement.

Saint-Denis, le 21/01/2014

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



Sartorius Stedim FMT S.A.S.  
Zone Industrielle Les Paluds  
Avenue de Jouques - CS 91051  
13781 Aubagne Cedex, France

Téléphone :  
Télécopie :

Email : info.fmt@sartorius.com  
Web : www.sartorius-stedim.com

Réf. ANSM : LDTC1-SARTORIUSSTEDIMFMT-140114DMO  
Lettre recommandée avec demande d'avis de réception

Aubagne, le 13 février 2014



**ANSM**  
Direction de l'Inspection  
143-145 boulevard Anatole France  
93285 Saint-Denis Cedex

A l'attention de  
Directeur de l'Inspection

**COURRIER ARRIVÉ LE**

**11 FEV. 2014**

Direction de l'Inspection  
Pôle inspection en Surveillance du Marché

Monsieur,

Comme suite à votre courrier reçu le 27 janvier 2014, je vous prie de trouver ci-joint nos observations et réponses concernant les écarts et remarques figurant dans le rapport préliminaire établi à la suite de l'inspection de notre établissement d'Aubagne les 14 et 15 janvier.

Je reste à votre disposition pour toute demande complémentaire et vous prie d'agréer, Monsieur, l'assurance de ma sincère considération.

**COURRIER ARRIVÉ LE**

**11 FEV. 2014**

Direction de l'Inspection  
Pôle Inspection en Surveillance du Marché

Sartorius Stedim FMT S.A.S.

Pièces jointes : 2

1. Réponses (24 pages + 6 annexes)
2. Liste des corrections à apporter au rapport (3 pages)

<b>ANSM</b>	
Courrier arrivé à la DI	
Le 10 FEV. 2014	
Initiales préparateur du courrier	Attribution A Cocor C Information I
Directeur	
Adjoints	
INSEBIO	
INSEVI	
INSMAR	<b>A</b>
BNP-PARIBAS	
RIB : 30004 02810 000103 3202 83	
IBAN : FR76 3000 4028 1000103 3202 283	
BIC : BNPAFRPPMEE	



Pièce jointe : Réponses

**E. 1 :**

**Il a été constaté que les certificats émis CE de conformité émis par l'organisme notifié sont incomplets pour les dispositifs médicaux mis sur le marché par la société SARTORIUS STEDIM FMT, dans la mesure où les références couvertes par cette certification ne sont pas précisées. Cela ne permet pas d'exclure la mise sur le marché de dispositifs médicaux n'ayant pas fait l'objet d'un marquage CE sur la base de ces certificats, notamment en cas de modifications ou de changements de gamme (article R.5211-12 du CSP et point 3.4 de l'article 2 de l'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)**

Un courrier a été adressé à l'organisme notifié le 29 janvier 2014 pour demander la révision immédiate des certificats CE de conformité afin d'y indiquer les références concernées. La liste de ces références de dispositifs médicaux mis sur le marché a été jointe au courrier.

Nous attirons votre attention sur le fait que les procédures de ne prévoient pas d'indiquer les références précises couvertes par la certification sur les certificats CE eux-mêmes. A défaut, propose de nous fournir à titre de « service annexe » un document établi séparément. Ce document intitulé « attestation mentionnant la listes de produits couverts par un certificat CE (avec nom des produits, références, etc.) » sera établi dans « un délai de une à deux semaines ».

En l'absence de modifications ou de changements de gamme, aucune autre action n'est prévue.

Annexe E1 : Réponse



**E. 2 :**

La société SARTORIUS STEDIM FMT n'informe pas son organisme notifié des modifications importantes, notamment concernant le mode de stérilisation, qu'elle met en œuvre. Ceci constitue un non-respect des modalités de la procédure de certification CE de conformité suivie. En outre, la société SARTORIUS STEDIM FMT n'a pas formalisé dans ses procédures l'étape d'information à l'organisme notifié, puis d'approbation, de toute modification définie comme importante. Ceci ne permet pas de garantir le respect des modalités de la procédure de certification CE de conformité suivie (point 3.4 de l'article 2 et point 3.4 de l'article 5 de l'arrêté du 15 mars 2010 publié 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 code de la santé publique).

L'attention de la société SARTORIUS STEDIM FMT est attirée sur le fait qu'elle doit également établir des critères, afin de définir ce qu'est une modification importante.

Sartorius Stedim FMT a bien informé l'Organisme Notifié de changements importants intervenus au cours des années précédentes. Voir tableau 1 ci-dessous :

**Tableau 1 – Liste des changements notifiés par courrier à depuis 2011**

Date de notification	Raison de la notification	Réponse
Mars 2011	Transfert de machines d'injection plastique d'Aubagne à Göttingen	Aucune autre action demandée
Août 2011	Préparation des expéditions des produits finis par	Aucune autre action demandée
Août 2011	Deuxième sous-traitant pour la stérilisation gamma :	Aucune autre action demandée
Novembre 2011	Distribution des produits par le Laboratoire	Aucune autre action demandée
Octobre 2013	Changement du nom de la société : Sartorius Stedim FMT SAS	Aucune autre action demandée
Octobre 2013	Organisation à Mohamdia : nouveaux responsables Qualité et Réglementaire	Aucune autre action demandée
Octobre 2013	Deuxième fournisseur de film pour les poches :	Audit de par à programmer
Octobre 2013	Acquisition du Laboratoire	Aucune autre action demandée
Octobre 2013	Déplacement du centre de distribution	Aucune autre action demandée
Janvier 2014	Organisation : nouveau vice-président Qualité Sartorius	En cours de revue
Janvier 2014	Changement de méthode de stérilisation : arrêt de la stérilisation par oxyde d'éthylène et conversion des derniers produits à la stérilisation par irradiation gamma.	En cours de revue (voir ci-dessous)

Une pratique alternative en usage jusqu'alors était de notifier d'autres changements éventuels lorsque ceux-ci intervenaient au moment des audits annuels de certification ou de suivi pour la norme ISO13485. Les éléments correspondants et les actions consécutives éventuelles étaient alors enregistrés dans les comptes-rendus d'audits et/ou les rapports de . De plus, un bilan des changements importants des douze derniers mois était présenté lors de la réunion d'ouverture d'audit. Dorénavant, les changements importants seront systématiquement notifiés par courrier à l'Organisme Notifié.

La conversion de méthode de stérilisation des dispositifs médicaux de l'oxyde d'éthylène à l'irradiation gamma est un projet initié en 2009 qui n'avait alors pas fait l'objet d'une notification écrite, la stérilisation gamma étant déjà à l'époque la méthode utilisée pour une majorité des produits. Cette méthode présente par ailleurs des avantages importants comme l'absence de résidus potentiellement toxiques dans les produits. Ce changement permet également de se conformer à la Pharmacopée Européenne 5.1.1 qui incite à utiliser une autre méthode que la stérilisation par oxyde d'éthylène à chaque fois que cela est possible.

Un courrier de notification a été envoyé à le 29 janvier 2014 (Annexe E2) concernant ce changement pour les trois dernières références qui restaient à convertir. Cette demande n'a pas reçu de réponse à ce jour.

La matrice de décision de Sartorius Stedim FMT utilisée par tous les sites (SD109037) inclut le mode de stérilisation parmi les motifs de notification en cas de changement.

Afin de préciser les règles de notification du changement à l'Organisme Notifié, la procédure de gestion du changement (SD215825 – *FMT Change Management*) a été modifiée comme suit :

*« 6. Notification de changement de l'Organisme Notifié :*

*a. Pour la gamme des matériels médicaux de produit (DDS), SSB doit informer l'Organisme Notifié de toutes les modifications ou mesures réglementaires pouvant affecter :*

- la conformité aux exigences essentielles*
- l'utilisation prévue*
- la validité de la certification (par exemple les changements de nom, de lieux, de gamme de produits, etc.)*
- le périmètre de certification*

*b. La décision d'informer l'Organisme Notifié est fondée sur les règles décrites dans la matrice de décision SD109037.*

*Cette décision est validée par le responsable des Affaires Réglementaires et est enregistrée dans le répertoire de suivi des changements.*

*c. Toute notification de changement de conception /dispositif médical ainsi que du système qualité doit comprendre :*

- une brève description des modifications en comparaison avec la conception / le dispositif médical approuvé ou le système de qualité approuvé*
- la raison des modifications et des changements*

*- dans le cas de modifications de conception / dispositif médical, une déclaration de conformité aux exigences essentielles*

*- La date de mise en œuvre*

*La notification est envoyée par le Département Qualité dès que l'information disponible.*

*d. Le changement notifié ne peut pas être mis en œuvre avant l'examen et la décision de l'Organisme Notifié. La décision de l'Organisme Notifié est enregistrée par le Département Qualité. »*

Les modifications seront effectives au plus tard le 14 février 2014.

Annexe E2 : Courrier de notification .

**R. 1 :**

**La déclaration CE de conformité n'est pas en cohérence avec les certificats de conformité car concernant le produit - Ref - celle-ci ne fait pas référence à son certificat CE de conformité n°**

La déclaration CE de conformité a été révisée le 29 janvier 2014 (voir annexe R1). Le document révisé fait désormais référence au certificat CE de conformité n° pour les dispositifs médicaux de Classe I stérile (comprenant le produit - I - ) de même qu'au certificat CE de conformité n° pour les produits de Classe IIa.

Par ailleurs, la liste des références concernées par cette déclaration a été ajoutée.

Pour information, une copie de la déclaration CE de conformité révisée a également été transmise à la Direction de l'Inspection de l'ANSM à laquelle la précédente version avait été communiquée dans le cadre de la déclaration d'activité de 2013.

Il n'y a pas d'autre action en cours concernant cette remarque.

Annexe R1 : Déclaration CE de conformité

## R. 2 :

**Le certificat de stérilisation joint au rapport du test d'imperméabilité (50113515) mentionne une dose minimale et maximale d'irradiation reçue. Cependant, le test d'imperméabilité aux micro-organismes doit être réalisé avec des produits irradiés à la dose maximale, afin de s'assurer de l'absence d'impact du processus de stérilisation sur l'imperméabilité des poches aux micro-organismes. Le certificat précité ne permet donc pas de s'assurer que la dose d'irradiation appliquée est bien la dose maximale.**

L'étude d'imperméabilité aux micro-organismes a été conduite sur des poches de différentes tailles, fabriquées par le site de Mohamdia avec un film extrudé à Aubagne et irradiées selon les spécifications de doses de routine comprises entre 25 et 45 kGy. Les poches de ce lot ont été fabriquées dans des conditions identiques et irradiées entre 27,5 kGy et 42,6 kGy.

Une étude a été menée par Sartorius Stedim FMT (voir article en cours de soumission pour publication : Annexe R2, paragraphe 3 en particulier) dans le but d'évaluer les effets potentiels de différentes doses d'irradiation sur les propriétés mécaniques, les propriétés barrières aux gaz et les propriétés thermiques du film. L'étude n'a mis en évidence aucun impact sur la porosité du film irradié à des doses de 25kGy, 50kGy et 100 kGy puisqu'aucune de ces propriétés n'a été affectée.

L'absence d'impact de la dose d'irradiation sur les caractéristiques physico-chimiques des films, en particulier pour les doses utilisées en routine (25-45 kGy) permet de confirmer que le test d'imperméabilité aux micro-organismes est applicable à tous les lots stérilisés selon les spécifications.

Nous considérons donc qu'il n'est pas nécessaire de renouveler l'étude avec des produits irradiés à la dose maximale.

Le rapport de l'étude SD113515 est en cours de révision pour compléter la justification des doses utilisées. Cette action sera terminée au plus tard fin février 2014.

Annexe R2 : Influence de la dose d'irradiation

E. 3 :

Concernant la poche de nutrition parentérale

) - REF

, la société SARTORIUS STEDIM FMT n'a pas établi de démonstration permettant de s'assurer de l'imperméabilité aux micro-organismes, notamment en termes d'équivalence avec les poches objet du test d'imperméabilité réalisés (point 1 de l'article 1 de l'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 code de la santé publique).

L'étude SD113515 (Référence D.10 du rapport d'inspection) a été conduite afin de démontrer que tous les produits de la gamme – comprenant la référence sont imperméables aux micro-organismes. La démonstration d'origine a porté sur les configurations des produits et sur la nature du film utilisé.

### 1. Configurations

- La sélection de configurations testées a suivi la méthode des extrêmes et de la matrice (« bracketing / matrixing »). Elle a permis de couvrir l'ensemble des tailles de poches de la gamme, c'est à dire des volumes allant de 30 ml à 50 litres, ainsi que les différentes configurations d'insertion des tubes (appelés « pavés ») : monotube ou multitubes, du plus simple au plus complexe. Ainsi, l'étude tient compte de l'ensemble des facteurs de risques identifiés : planéité et surface des outils de soudure de la poche et des pavés, taille et entraxe des tubes.
- Quels que soient le produit et le site de fabrication :
  - la technologie de soudure par haute fréquence est identique
  - Les procédés sont qualifiés par configuration
  - La conception des outillages est identique
  - Les plans de contrôle, les méthodes et les critères d'acceptation de la résistance de la soudure film/film et film/tube/film ainsi que les critères d'acceptation du contrôle visuel des soudures sont identiques
  - Les plans de maintenance des machines et outillages suivent la même approche
  - Les opérateurs de production sont qualifiés selon une procédure commune
  - La fabrication est faite dans les mêmes conditions d'environnement.

### 2. Nature du film

La nature du film utilisé dans la fabrication des poches n'est pas critique vis-à-vis de la perméabilité aux micro-organismes. Les plastiques sont résistants à la dégradation biologique car les micro-organismes ne produisent pas d'enzymes capables de dégrader de tels polymères artificiels. Par conséquent, ils ne peuvent pas produire de passages leur permettant de traverser les films plastiques. En outre, le caractère hydrophobe des matières plastiques inhibe l'activité enzymatique<sup>1</sup>. Deux types de films plastiques possédant les caractéristiques décrites ci-dessus sont utilisés pour les

<sup>1</sup> Narayan R., Biodegradable Plastics in Opportunities for Innovation: Biotechnology, National Institute of Standards and Technology (NIST, U.S. Department of Commerce) Monograph; NIST GCR-93-633, p. 135, 1993

produits de la gamme : et ' Le et ' sont constitués de la même « couche soudante » en . La couche soudante est le facteur déterminant pour le choix de la technologie de soudure et de la forme des outillages, qui sont les paramètres critiques pour le maintien de l'intégrité des poches (voir paragraphe 1 ci-dessus). Le film est fabriqué par une seule machine d'extrusion (implantée à Aubagne) qui est elle-même dédiée à l'extrusion de ce polymère.

D'autre part, l'étude de stabilité SD109113 a démontré que les propriétés des produits fabriqués avec les films et sont maintenues après un vieillissement de 3 ans. Cette étude intègre la démonstration d'intégrité physique de l'emballage primaire des poches.

### 3. Plan d'action

3.1. Le rapport de l'étude SD113515 est en cours de révision pour détailler l'analyse conduisant à établir son périmètre d'application à l'ensemble des poches de la gamme selon la méthode de bracketing/matrixing. Cette action sera terminée au plus tard fin février 2014.

3.2. Sartorius Stedim FMT a entamé une démarche de requalification et contrôle périodique de l'intégrité de l'ensemble de ses produits dans des conditions encore plus contraignantes que celles utilisées précédemment. Cette démarche va être étendue pour fournir des données spécifiques à la famille des . Pour cela, des échantillons seront prélevés sur des lots de production et contrôlés chaque trimestre en *Bacterial Challenge Testing* selon la norme NF EN ISO 15747 (*Réceptacles en plastique pour injections intraveineuses*). Le début des contrôles est prévu au plus tard au quatrième trimestre 2014.

E. 4 :

#### MAJEUR

**Concernant les lignes de répartition, l'absence de validation de la méthode de récupération des micro-organismes, dans le cadre de l'établissement de la biocharge, ne permet pas de s'assurer de la bonne quantification de cette biocharge. La méthode de récupération des micro-organismes relative aux lignes de répartition doit faire l'objet d'une validation (point 8.4 de l'article 1 de l'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).**

La validation de la méthode de test de la biocharge comprenant la validation de la méthode de récupération des micro-organismes a été conduite sur les ..... selon la norme NF EN ISO 11737-1 : 2006 *Stérilisation des produits de soins de santé - Méthodes microbiologiques - Partie 1 Détermination d'une population de micro-organismes sur des produits.*

Lors de leur utilisation par nos clients, les poches sont remplies avec des nutriments qui seront ensuite conservés dans les poches pendant une période allant généralement de quelques jours à une semaine. Les lignes de répartition sont utilisées pour le transfert des nutriments de leur conditionnement initial vers la poche : le temps de contact du fluide dans la ligne de répartition est très court, de l'ordre de quelques minutes. Notre analyse de risque ayant été basée sur le temps de contact avec la solution de nutriments, les lignes de répartition n'ont pas fait l'objet jusqu'ici d'une validation spécifique de la méthode de récupération des micro-organismes. Par ailleurs, une ligne de transfert a été utilisée dans des conditions similaires à celles de nos clients lors de la validation de la méthode.

Néanmoins, afin de confirmer la quantification de la biocharge des lignes de répartition, une validation spécifique comprenant la validation de la méthode de récupération des micro-organismes est planifiée. Cette étude sera réalisée par notre sous-traitant agréé COFRAC selon la norme NF EN ISO 17025 - Programme 160 : *analyses microbiennes pour la validation du procédé de stérilisation de dispositifs médicaux.* Elle sera conduite selon la norme NF EN ISO 11737-1 : 2006 *Stérilisation des produits de soins de santé - Méthodes microbiologiques - Partie 1 Détermination d'une population de micro-organismes sur des produits* et basée sur l'instruction utilisée pour le contrôle de routine par le laboratoire d'Aubagne (SD100906).

Les essais seront effectués avec des échantillons représentatifs de la famille des lignes de répartition. La référence sélectionnée selon cette approche est FNT102758. Note : la version du produit qui fera l'objet de l'étude est la version actuelle (Rev.15) stérilisable par gamma irradiation.

L'étude comprendra les étapes suivantes :

1. Détermination de l'efficacité de la récupération des micro-organismes et détermination du facteur de correction



2. Détermination des conditions de culture (températures et temps d'incubation, types de milieux de culture) permettant la recherche de germes totaux, des germes anaérobies stricts et des levures et moisissures.
3. Vérification des propriétés non inhibitrices du produit (bactériostase et fongistase)

La méthode sera validée si tous les critères de la norme NF EN ISO11737-1 sont atteints :

- pas d'effet inhibiteur
- récupération d'au moins 50% des micro-organismes inoculés
- conditions de culture de routine appropriées.

La fin de l'étude est prévue au plus tard en juin 2014.

E. 5 :

#### MAJEUR

**Le rapport du laboratoire conclut sur l'absence de croissance de bactéries anaérobies sur les échantillons objet du test mentionné sur le rapport SD121669. Cette conclusion est insuffisante pour établir l'absence systématique de bactéries anaérobies et donc l'absence de leur recherche. Ceci ne permet donc pas de s'assurer de la bonne réalisation de la biocharge. Aussi, la société SARTORIUS STEDIM FMT doit apporter des éléments sur l'absence systématique de bactéries anaérobies dans la biocharge de ses poches de la gamme «        » ou à défaut, les bactéries anaérobies doivent faire l'objet d'une recherche dans le cadre de l'établissement de cette biocharge (point 8.4 de l'article 1 de l'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).**

La validation des méthodes de contrôle de biocharge et de stérilité effectuée (SD121669 - *Assessment of bioburden and sterility testing for bags made with        or*) n'avait pas mis en évidence de souche pouvant se développer en anaérobiose complète parmi les dix échantillons testés. Les procédés de fabrication mise en œuvre et la conception des produits n'entraînent pas de risque identifié de développement d'une flore anaérobie. D'autre part, aucun produit fini, produit semi-fini ou matière première n'est conditionné sous vide total.

Afin d'établir l'absence systématique de bactéries anaérobies dans les produits, un programme de surveillance spécifique va être mis en place après validation de la méthode de culture appropriée. Ce programme sera établi de manière à garantir la représentativité des échantillons testés en fonction de la nature des produits, du site de fabrication (Aubagne et Mohamdia) et des facteurs saisonniers notamment.

L'étude sera faite en sous-traitance auprès de notre prestataire agréé COFRAC selon la norme NF EN ISO 17025 - Programme 160 : *analyses microbiennes pour la validation du procédé de stérilisation de dispositifs médicaux*. Le programme de surveillance proprement dit est prévu de commencer au plus tard en juin 2014 pour une durée minimale d'un an. A l'issue de cette période, si aucun germe anaérobie n'a été identifié, une décision sera prise sur la poursuite et/ou la fréquence des analyses futures.

E. 6:

## MAJEUR

Dans le mesure où le lieu de fabrication du « worst case » revendiqué diffère de celui des produits pour lesquels il doit permettre la validation de la stérilisation par irradiation, notamment les produits le choix de ce « worst case » n'est ainsi pas recevable. Ceci ne permet donc pas de garantir la bonne réalisation du processus de stérilisation. Un autre « worst case » doit être déterminé pour les produits en prenant en compte le fait que ce « worst case » doit être fabriqué sur le même lieu que ces produits. De plus, une nouvelle cartographie de doses doit être effectuée pour ces produits, afin de s'assurer que les endroits de dose minimale et maximale sont toujours valides par rapport à une densité de produits à stériliser (point 8.4 de l'article 1 de l'arrêté du 15 mars 2010, paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les conditions de mise en œuvre des 24 du CSP).

### 1. « Worst case »

La famille « worst case » pour la validation du processus de stérilisation par irradiation gamma a été sélectionnée selon une analyse de risque prenant en considération :

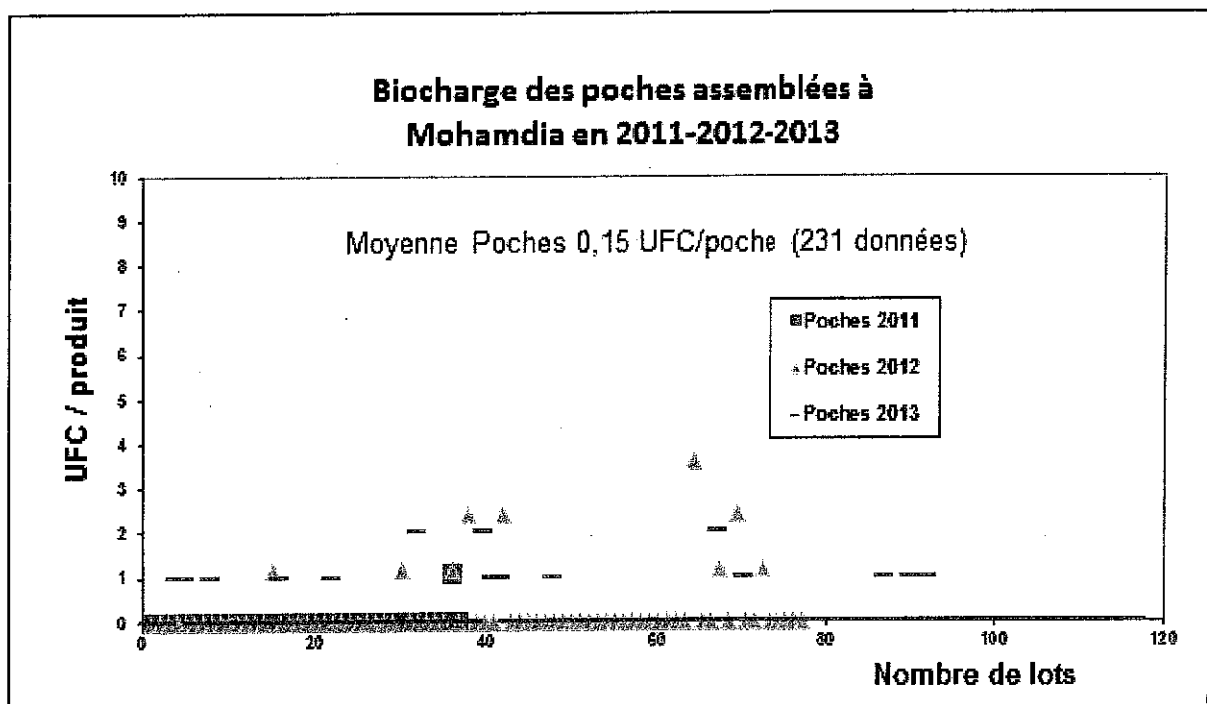
- la taille des produits
- le degré de complexité de leur configuration
- la variété et le type de composants assemblés
- les conditions d'environnement de fabrication des composants
- les procédés de fabrication, en particulier leur niveau d'automatisation

Ainsi qu'il a été noté, cette approche n'avait pas retenu le site de fabrication (Aubagne ou Mohamdia) comme un facteur de risque pour les raisons suivantes :

- Toutes les gammes de produits fabriquées par le site de Mohamdia le sont également par le site d'Aubagne, ce qui permet une comparaison de leurs niveaux de biocharge respectifs.
- Il n'y a aucune différence entre les composants et matières premières utilisés par les deux sites :
  - Le film qui représente la plus grande part de la surface du produit est extrudé et fourni uniquement par le site d'Aubagne.
  - Les composants d'une poche fabriquée à Mohamdia et de son équivalent fabriqué à Aubagne proviennent des mêmes fournisseurs : en effet le site tunisien ne s'approvisionne pas directement mais reçoit les composants d'Aubagne, après leur libération par le contrôle qualité.
  - Les procédés de fabrication : soudure haute fréquence et assemblage des composants sont identiques sur les sites d'Aubagne et de Mohamdia. La soudure haute fréquence de la poche

est automatisée, sans manipulation de la face interne du produit par les opérateurs. Les composants sont collés sur les tubes par des opérateurs qui portent des gants avec une faible probabilité de contact avec les faces internes des composants.

- Les produits sont fabriqués dans des Zones d'Atmosphère Contrôlée (ISO 7), de conception identique et soumises aux mêmes procédures de qualification et de surveillance de l'environnement pour les deux sites. Les règles de circulation et d'habillement (combinaisons intégrales, gants, lunettes, protège-barbe) dans les salles propres et les règles de qualification des opérateurs sont les mêmes.
- Le niveau moyen de la biocharge pour la famille fabriquée à Mohamdia est extrêmement faible comme l'indique le graphe ci-dessous représentant les trois dernières années de fabrication :



Les <sup>®</sup> fabriquées à Mohamdia ont un niveau moyen de 0,15 UFC par produit. Cette moyenne a été calculée à partir des 231 résultats de biocharge obtenus sur les poches fabriquées sur le site de 2011 à 2013. Pour comparaison, la famille « worst case » de la validation de la stérilisation par irradiation gamma présente une moyenne de 32 UFC par produit. Cette différence s'explique par la taille du produit et la complexité d'assemblage.

Comme demandé, une extension de la validation de la méthode de stérilisation par irradiation gamma va cependant être réalisée selon les exigences de la norme NF EN ISO 11137 (Stérilisation des produits de santé – Irradiation) avec une configuration « worst case » fabriquée à Mohamdia représentant les produits fabriqués par ce site.

Noté : Au vu du très faible niveau de biocharge attendu pour les produits fabriqués à Mohamdia, les échantillons utilisés pour le test de stérilité ne seront pas irradiés.

Le calendrier de mise en œuvre est le suivant :

- Définition de la configuration « worst case Mohamdia » selon les critères habituels (voir plus haut)
- Fabrication de trois lots de produits à Mohamdia
- Exécution de l'extension de la validation : mai 2014.

## 2. Cartographie

Les cartographies sont réalisées en fonction de la densité. Plusieurs familles de produits ont ainsi été définies et qualifiées pour la stérilisation par gamma irradiation selon la norme NF EN ISO 11137.

La distribution des doses a été évaluée pour chaque famille de produits/densité. La position des dosimètres de routine a été établie lors de l'étude de cartographie : deux dosimètres sont placés sur chaque palette aux points d'exposition minimum et maximum identifiés.

Le pouvoir de pénétration du rayonnement gamma est très élevé. Hormis les caractéristiques de la source (puissance et organisation des crayons de Cobalt 60), la densité des matériaux à irradier est le paramètre critique pour la distribution de la dose. Les matériaux utilisés pour la fabrication des produits sont de densité faible et homogène de l'ordre de 0,1. Deux études internes ont démontré que seule une très forte hétérogénéité de densité des produits peut avoir un impact sur la distribution de la dose et le positionnement des dosimètres en routine.

Après leur fabrication, les produits sont mis en cartons par du personnel qualifié selon des modes opératoires établis (SD100874 applicable à Aubagne et Mohamdia), ce qui assure la reproductibilité de la disposition des produits dans les cartons. Les règles d'emballage permettent une bonne répartition de la matière dans les cartons sans zone de vide.

Les cartographies utilisées pour l'irradiation des produits type [redacted] arrivent à échéance. Leur renouvellement va être mis à profit pour établir de nouvelles cartographies spécifiquement pour les familles correspondant aux dispositifs médicaux : lignes de distribution et poches.

L'approche choisie prendra en compte les différentes configurations d'emballage et quantités par carton pour cette gamme de produits. Pour chaque densité extrême de la gamme, ces configurations seront cartographiées selon la norme NF EN ISO 11137.

Cette action est prévue de se terminer au plus tard fin juin 2014

### R. 3:

**La qualité d'air introduite pendant les tests de fuite des poches réalisés en production durant une année n'est pas garantie, car le filtre terminal « Sartorius » de 0,22 microns fait l'objet d'un unique contrôle d'intégrité après une année d'utilisation. Par ailleurs, les enregistrements de tests d'intégrité du ou des filtres utilisés pour le test de fuite sur le site tunisien de Mohamdia n'ont pas été présentés pendant l'inspection.**

Le test annuel des filtres 0.2 µm mis en place à Aubagne en 2012 a prouvé que leur intégrité avait été maintenue jusqu'à leur remplacement pour chaque appareil utilisé pour les tests de fuite. Cette période d'un an a été définie en fonction des données techniques des filtres Sartorius Stedim utilisés et des conditions d'utilisation. Ces filtres ont une durée de vie de 3 ans (Annexe R3) et sont conçus spécifiquement pour une filtration stérilisante des gaz comprimés ou pour servir d'évent stérile de cuves ou autres systèmes. La membrane de filtration est en PTFE. Compte tenu de leur robustesse, ces filtres sont typiquement utilisés par les laboratoires pharmaceutiques pour des durées similaires à leur utilisation par Sartorius Stedim. Les données de qualification des filtres obtenues dans des conditions d'utilisation extrême démontrent que l'intégrité des filtres est maintenue après qu'ils aient subi de multiples cycles de stérilisation par la vapeur à 134°C. Ces conditions sont plus contraignantes que celles de l'utilisation pour les tests de fuite : pas de variation de température, pression d'utilisation constante, etc.

Les équipements mis en œuvre sur le site de Mohamdia pour le test de fuite sont identiques à ceux utilisés à Aubagne, de même que les procédures d'utilisation (*SD122885 – Utilisation du poste ATEQ – poches 5 ml à 5 l*) qui sont communes aux deux sites. En revanche, les filtres terminaux montés sur ces appareils sont différents. Comme à Aubagne, les filtres sont remplacés systématiquement tous les ans mais ils ne font pas l'objet de tests d'intégrité car ils ne sont pas conçus pour cela.

D'autre part, des contrôles sont réalisés en routine sur les poches (biocharge, endotoxines bactériennes et particules sub-visibles). Les analyses de tendance annuelles permettent de vérifier que les résultats sont stables et très faibles pendant toute la durée de vie des filtres.

Un plan d'action a été défini et mis en œuvre. Il comprend deux phases successives et sera terminé en mai 2014 au plus tard :

1. Harmonisation des filtres terminaux montés sur l'ensemble du parc d'appareils utilisés à Aubagne et Mohamdia pour les tests de fuite (mesure de perte de pression)

- Remplacement des filtres (cartouches) par des capsules filtrantes Sartorius (réf. Sartopore Sartofluor® MidiCaps 5185307T8—FF-A de porosité 0,2 µm et d'une surface de 0,1 m<sup>2</sup>)
- Réalisation d'un test d'intégrité systématique en fin de période d'utilisation du filtre
- Doublement de la fréquence de changement (tous les six mois)

2. Surveillance de la qualité de l'air introduit dans les poches pendant le test à Aubagne et Mohamdia

- Mise en place d'un plan initial de contrôle microbiologique renforcé

En fonction des résultats des tests de surveillance de l'environnement pendant au minimum un an, la périodicité de changement des filtres sera réévaluée.

Sur la base de notre analyse, le risque d'une perte d'intégrité des filtres dans nos conditions d'utilisation est extrêmement faible. Dans une telle éventualité cependant, la procédure de gestion de déviations en place s'appliquerait et une décision basée sur une investigation serait prise vis-à-vis des produits testés dans la période concernée.

Annexe R3 : Durée de vie du filtre – Exemple de certificat

E 7 :

Il a été constaté que :

- En ce qui concerne le test d'endotoxines, seule une unité de produits est prise pour réaliser le contrôle, la justification de la pertinence d'une unité contrôlée doit être apportée par rapport à un échantillonnage représentatif ;
- En ce qui concerne la validation de la méthode de récupération de microorganismes, lors de la détermination de la biocharge, la périodicité d'une nouvelle validation pour l'ensemble des produits doit être formalisée ;
- En ce qui concerne les installations du laboratoire de microbiologie, des mesures appropriés concernant le flux d'activités doivent être mises en place, afin d'éviter la possibilité de contamination croisées lors de contrôles microbiologiques ;
- En ce qui concerne le laboratoire pour réaliser le test de stérilité, la présence de ciseaux non stériles, à l'intérieur du laboratoire et utilisés pour couper l'emballage de produits, ne permet pas de garantir des résultats de stérilité déclarés comme « faux positifs » ;
- Par ailleurs, seul l'alcool à 70% est utilisé comme désinfectant, une justification doit être apportée.

Des mesures correctives doivent être apportées sur l'ensemble des points précités, afin de garantir la conformité des résultats obtenus pour les activités réalisées dans le laboratoire de microbiologie (point 8.1 de l'article 1 de l'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; point 3.2 de l'article 2 et point 3.2 de l'article 5 de l'arrêté du 15 mars 2010 publié 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 code de la santé publique).

### 1. Echantillonnage de contrôle des endotoxines

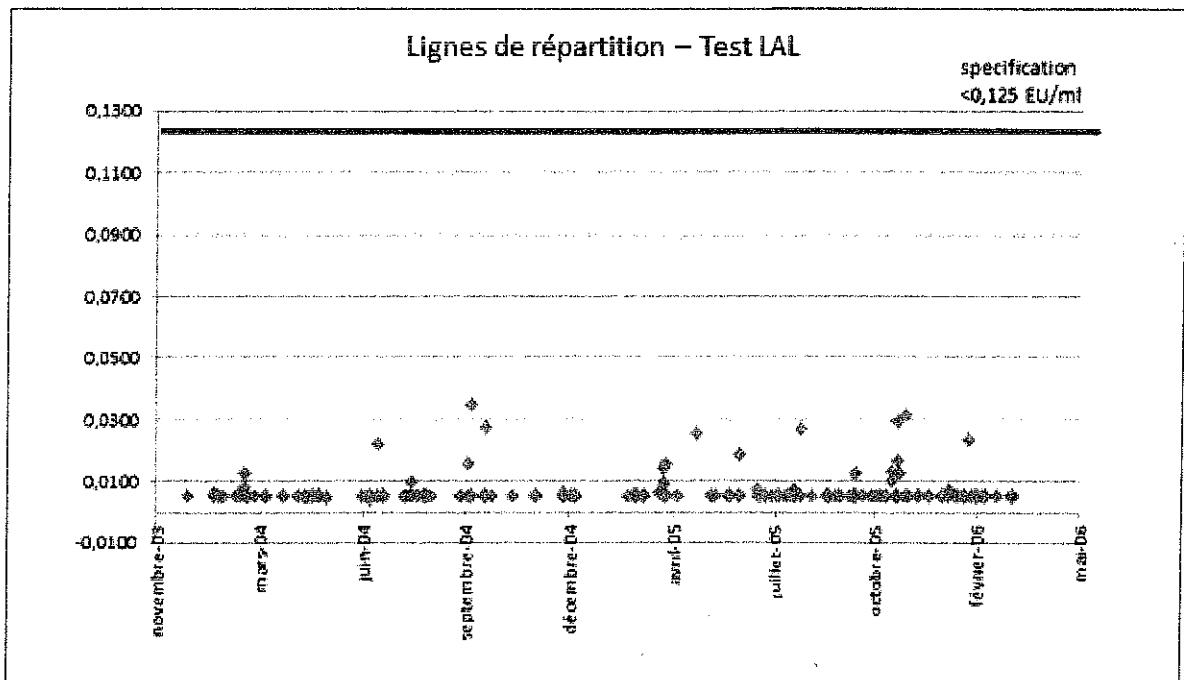
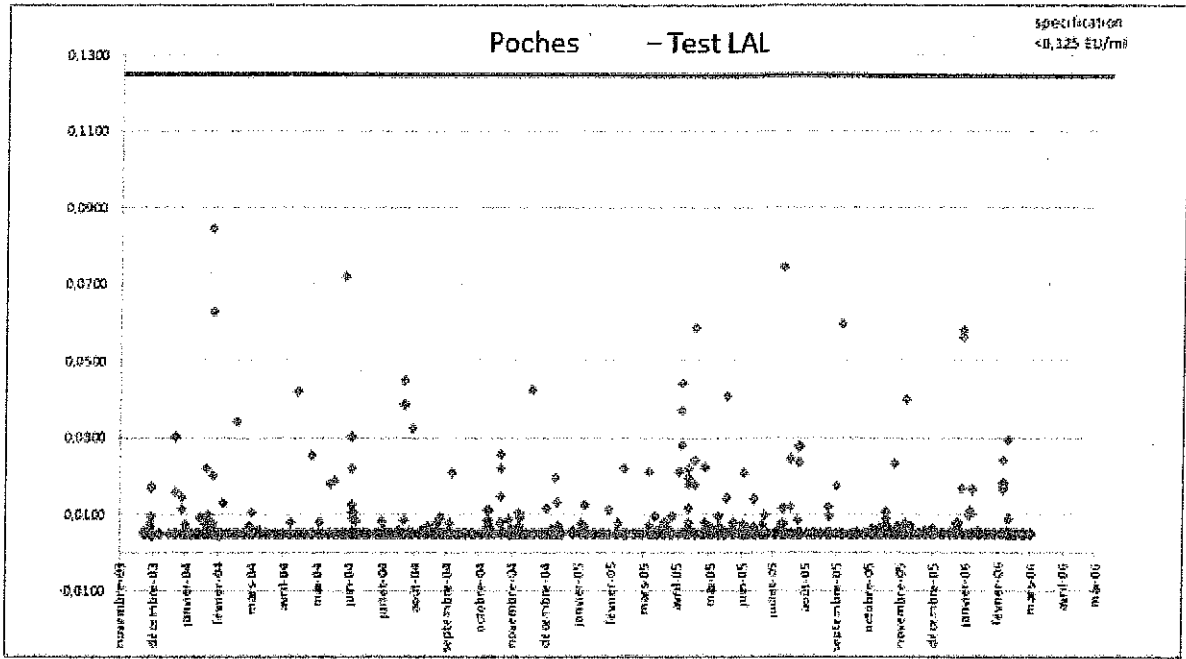
Le plan d'échantillonnage actuel du test d'endotoxines a été instauré en 2006 à la suite d'une évaluation de différents éléments décrits ci-dessous :

– Historique :

La revue des résultats obtenus pendant plusieurs années a permis d'étudier les facteurs de variabilité possibles (matières, procédés, environnement) pour les usines d'Aubagne et Mohamdia en tenant compte des facteurs saisonniers.

Le rapport de synthèse SD109508 des contrôles réalisés entre 2003 à 2006 (voir graphes ci-dessous pour les poches et les lignes de répartition) montre que les résultats sont très inférieurs à la spécification (0,125 EU/ml) sans tendance notable ni variation importante au cours du temps. A titre d'exemple, l'ensemble des résultats des poches (pour lesquelles on observe légèrement plus de dispersion que pour les lignes de répartition) est compris entre <0,0050 EU/ml (limite de détection) et 0,0845 EU/ml. Le nombre de résultats supérieurs à 0,02 EU/ml était de 43 sur 2580, soit 1,7%.





Depuis 2006, les rapports annuels de tendance de 2008 à 2012 par famille de produits permettent de confirmer cette faible variabilité : toutes les mesures réalisées pour l'ensemble des produits concernés étaient conformes aux spécifications (résultat inférieur à 0,125 EU/ml). Seuls 8 des 849 résultats (1%) pour les poches et 38 des 1890 résultats (2%) pour les lignes de distribution étaient supérieurs à 0,02 EU/ml. Note : le rapport de 2013 n'est pas disponible à ce jour mais ne montrera pas de différences par rapport aux années précédentes.

En conclusion, l'ensemble des données analysées entre 2003 et 2012 confirme que les résultats obtenus sont très en-dessous de la limite d'acceptation possèdent une très faible variabilité.

Une étude (SD107088) a été réalisée sur 39 lots (poches et lignes de distribution), pour comparer le résultat d'un contrôle d'endotoxines avant et après stérilisation. Le test a été effectué sur deux échantillons de chaque lot.

Sur les 39 lots, 29 ont présenté la même valeur (inférieure à la limite de détection < 0,0050 EU/ml) et 10 ont présentés une variation maximum entre les deux résultats de 0,06 EU/ml. La variabilité observée par cette étude est faible.

– Maîtrise du risque de contamination par des endotoxines bactériennes :

Les procédés de fabrication mis en œuvre sont établis et la gestion des modifications permet d'assurer la stabilité du procédé et de l'environnement de production :

- Matières premières

Les matières premières plastiques – extrudées ou injectées : deux procédés transformant la matière à température élevée – sont fabriquées dans des conditions permettant de limiter le risque de contamination et peu favorable au développement bactérien.

- Procédés de fabrication Sartorius Stedim

Les procédés mise en œuvre (extrusion du film, soudure des poches, assemblage manuel des composants, test de fuite) ne présentent pas de risque de contamination des produits. L'eau n'est utilisée dans aucune étape de fabrication. Les produits assemblés sont emballés dans des conditionnements soudés.

- Environnement

Toutes les opérations de fabrication et de contrôle en cours de production sont effectuées en Zones d'Atmosphère Contrôlée (ISO7). Les conditions d'habillement pour les zones de fabrication (combinaison intégrale, lunettes et gants) évitent tout contact humain avec les produits. Des mesures d'hygiène strictes sont respectées par les opérateurs : par exemple, avant chaque entrée le lavage des mains est obligatoire avant d'enfiler les gants qui sont ensuite désinfectés avec une solution alcoolique.

L'historique des données et la maîtrise du risque de contamination sur le procédé nous paraissent apporter la justification du plan l'échantillonnage concernant le test d'endotoxines.

## 2. Fréquence de validation de la méthode de récupération des micro-organismes

La méthode de récupération des micro-organismes (pour la version en cours de la norme) ne fait pas l'objet d'une revalidation selon une fréquence définie. En revanche, comme pour l'ensemble des méthodes de contrôle, une revue d'impacts est effectuée en cas de changements afin de déterminer si une nouvelle validation de la méthode est nécessaire.

Afin d'inclure la liste de toutes les méthodes de contrôles validées et formaliser les critères nécessitant une nouvelle validation, la procédure de Validation des procédés (SD101442) va être révisée comme suit :

*« Une nouvelle validation doit être effectuée dans les cas suivants :*

- Changement de produit pouvant avoir un impact sur le contrôle, y-compris l'introduction de nouveaux matériaux, modification des étapes de fabrication ou de la configuration du produit*
- Introduction de méthodes d'extraction alternatives ou changement de paramètres d'extraction (exemples : ajout d'une étape, modification des conditions de température, utilisation de solvants, etc.)*
- Changement de la technique ou méthode de contrôle*
- Changement de réactifs (fournisseur, composition, etc.)*

*Une simple vérification de la méthode de contrôle peut être acceptée dans les cas suivants à condition d'être accompagnée d'une justification scientifique de l'approche adoptée:*

- Changement de laboratoire de contrôle*
- Un changement de matériel de test / équipements pouvant affecter le contrôle*
- Un changement de la sensibilité d'un réactif*

*L'impact des modifications doit être revu dans le cadre des projets et les actions appropriées doivent être prises en compte et incluses dans les protocoles de qualifications associés. »*

D'autre part, une revue de ces critères sera faite spécifiquement pour la méthode de récupération des micro-organismes afin de confirmer qu'elle ne nécessite pas une nouvelle validation.

Ces actions seront mises en place au plus tard fin février 2014.

### 3. Flux d'activités au laboratoire de microbiologie

Les types de tests et contrôles réalisés au laboratoire ne mettent en œuvre aucune souche microbienne pathogène ; ainsi, les tests de fertilité des milieux de culture sont réalisés par le personnel et selon les procédures Sartorius Stedim FMT dans un laboratoire externe agréé.

Les mesures suivantes sont en place afin de restreindre l'accès au laboratoire et limiter au maximum les risques de contamination croisée :

- Accès limité par badge au personnel autorisé pendant les heures de travail et fermé à clé en dehors des heures de travail
- Porte d'accès du laboratoire adjacent fermée en permanence
- Port d'une blouse dédiée
- Restrictions supplémentaires pour l'accès en ZAC où sont effectués les tests de stérilité :
  - une seule personne à la fois
  - habilitation spécifique

Les classes d'environnement pour la mise en œuvre de toutes les activités effectuées au laboratoire sont conformes aux exigences.

Les zones de travail sont séparées en fonction des opérations (exemple : remplissage des poches) et des types de contrôles. Les échantillons en attente de contrôle sont reçus, étiquetés et entreposés dans des bacs selon le type de test à effectuer :

- Endotoxines (LAL) et particules (tests réalisés à partir du même échantillon)
- Biocharge
- Stérilité

Lors de la réalisation des contrôles, chaque zone de travail ne doit pas être occupée par plus d'une personne. L'accès au laboratoire est interdit lors la réalisation de tests d'endotoxines afin d'éviter toute perturbation.

Un plan du laboratoire indiquant les zones de travail est joint en Annexe E7.

Une instruction (SD135890) est en cours de rédaction pour formaliser les règles de circulation et de travail au laboratoire de microbiologie, les zones de tests et le nombre de personnes autorisées pendant les contrôles et en l'absence de contrôle en cours. Cette instruction sera également affichée à l'entrée du laboratoire et utilisée pour la qualification du personnel.

Les actions entreprises seront terminées au plus tard fin février 2014.

Note : une réflexion sera menée dans le cadre de projets futurs de modification des bâtiments afin de redéfinir l'implantation du laboratoire et des équipements de contrôle afin de se rapprocher des meilleures pratiques dans ce domaine.

Annexe E7 : Plan du laboratoire – Identification des zones de travail

#### **4. Ciseaux non stériles**

L'instruction de test SD 100902 va être modifiée afin d'inclure l'utilisation de ciseaux stériles à usage unique. Ces ciseaux sont en cours d'approvisionnement et seront utilisés au laboratoire à partir de fin février 2014 au plus tard.

#### **5. Utilisation d'alcool à 70%**

Le nettoyage et la désinfection du laboratoire consistent à alterner deux produits différents (bactéricide-fongicide et sporicide) pour le sol et l'alcool à 70% pour les paillasse, tables et équipements. Un traitement des surfaces de travail à l'alcool est fait avant et après chaque test et en cas d'évènements particuliers (par exemple : liquide renversé, geste inapproprié)

Selon l'enquête que nous avons réalisé auprès d'autres laboratoires de microbiologie ayant des activités comparables, l'utilisation de l'alcool à 70% comme solution de désinfection unique est très répandue et la rotation de différent agents désinfectants n'a semble-t-il pas prouvé sa supériorité par rapport à cette pratique.

La désinfection des surfaces par l'alcool est une pratique validée par Sartorius Stedim FMT et utilisée pour les zones de fabrication comprenant le traitement des tables en inox de même type que celles utilisées au laboratoire. Les conditions de travail (habillement, habilitation au travail en ZAC, environnement, méthode et fréquence de désinfection) sont également comparables entre la fabrication et le laboratoire.

Sur la base des analyses de tendance des résultats de biocharge et d'endotoxines dans les produits, aucun résultat hors limite n'a été attribué à l'environnement du laboratoire. Nous considérons que l'usage exclusif d'alcool comme désinfectant de surface est adapté au volume et aux types d'activités mises en œuvre au laboratoire.

Cependant par mesure de sécurité supplémentaire un agent sporicide (à base de peroxyde d'hydrogène) en aérosol sera utilisé une fois par semaine en complément de l'alcool à 70% pour le nettoyage des paillasse et des tables. Cette pratique sera mise en place au plus tard en mars 2014.

**R 4 :**

**La vérification des paramètres de soudures après arrêt de la ligne de production doit être tracée.**

Les mesures nécessaires à la mise en place d'une vérification systématique des paramètres de soudure des poches et de leur enregistrement à la suite d'un arrêt de la machine vont être prises pour les sites d'Aubagne et de Mohamdia.

Le plan d'action est le suivant :

- Application de la procédure de vérification des paramètres de réglage : elle est aujourd'hui appliquée au moment du démarrage d'équipe et sera désormais appliquée aussi au redémarrage après intervention (exemple : maintenance).
- Mise à jour de la documentation : les termes et les conditions de la vérification des paramètres feront l'objet d'une mise à jour de la procédure.
- Définition des modalités d'enregistrement : l'enregistrement de la vérification sera porté sur la « fiche de suivi des arrêts machine » (document existant) par le personnel de production ayant effectué la vérification. Les fiches établies après un arrêt seront intégrées aux dossiers de lots correspondants.

La mise en place définitive de ces mesures est prévue pour les deux sites à la fin du mois de février 2014 au plus tard.

**Liste des annexes :**

Annexe E1 : Réponse

Annexe E2 : Courrier de notification

Annexe R1 : Déclaration CE de conformité

Annexe R2 : Influence de la dose d'irradiation

Annexe E7 : Plan du laboratoire – Identification des zones de travail

Annexe R3 : Durée de vie du filtre – Exemple de certificat

**DIRECTION DE L'INSPECTION**

Pôle Inspection en Surveillance du marché

Dossier suivi par

Tél +33 (0)1

Fax +33 (0)1

E-mail

Secrétariat : +33 (0)1

Réf : C3-SARTORIUSSTEDIMFMT-140114-14DM086

**RAPPORT FINAL D'INSPECTION RESUME**

<p><b>Nom, adresse et coordonnées du site inspecté</b></p>	<p align="center"><b>SARTORIUS STEDIM FMT SAS</b>  <b>Z.I. Les Paluds - Avenue de Jouques</b>  <b>BP 1051</b>  <b>13781 AUBAGNE CEDEX</b></p> <p align="center">Tél :          Fax :          Courriel (PR) :</p>										
<p><b>Activités</b></p>	<table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Fabricant OBL (Responsable de la mise sur le marché)</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Fabricant non OBL (Responsable de la mise sur le marché)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Assembleur</td> <td><input type="checkbox"/> Mandataire</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Importateur</td> <td><input type="checkbox"/> Distributeur</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Sous-traitant</td> <td><input type="checkbox"/> Organisme notifié</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> OCQE</td> <td><input type="checkbox"/> Autre</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Fabricant OBL (Responsable de la mise sur le marché)	<input checked="" type="checkbox"/> Fabricant non OBL (Responsable de la mise sur le marché)	<input type="checkbox"/> Assembleur	<input type="checkbox"/> Mandataire	<input type="checkbox"/> Importateur	<input type="checkbox"/> Distributeur	<input type="checkbox"/> Sous-traitant	<input type="checkbox"/> Organisme notifié	<input type="checkbox"/> OCQE	<input type="checkbox"/> Autre
<input type="checkbox"/> Fabricant OBL (Responsable de la mise sur le marché)	<input checked="" type="checkbox"/> Fabricant non OBL (Responsable de la mise sur le marché)										
<input type="checkbox"/> Assembleur	<input type="checkbox"/> Mandataire										
<input type="checkbox"/> Importateur	<input type="checkbox"/> Distributeur										
<input type="checkbox"/> Sous-traitant	<input type="checkbox"/> Organisme notifié										
<input type="checkbox"/> OCQE	<input type="checkbox"/> Autre										
<p><b>Dates d'inspection</b></p>	<p>14 et 15 janvier 2014</p>										
<p><b>Inspecteurs</b></p>											
<p><b>Accompagnants</b></p>											
<p><b>Résumé des principales étapes de l'inspection</b></p>	<p>Référence de la mission : 14DM040</p> <p>Date de la lettre de mission : 13 Janvier 2014</p>										



## 1. APPRECIATION PAR L'INSPECTEUR DES REPONSES DE L'ETABLISSEMENT

### 1.1. Appréciation de la réponse apportée sur les écarts et remarques

Les écarts et remarques relevés par l'inspecteur sont rappelés et résumés dans le présent rapport, précédés d'un numéro en « E » (pour les écarts) et d'un numéro en « R » (pour les remarques).

Le terme « satisfaisant » signifie que la réponse transmise apporte la preuve de la mise en œuvre de la mesure corrective et que l'écart et/ou la remarque est levé(e) sans restriction.

Le terme « acceptable » signifie que la réponse convient sur le principe, mais qu'en l'absence de preuve transmise, la mise en œuvre de l'action corrective sera vérifiée lors d'une prochaine inspection.

Le terme « noté » signifie que la réponse nécessite d'être approfondie ou qu'il existe des délais incompressibles de mise en œuvre ne permettant pas une vérification rapide. Son détail et la mise en œuvre de l'action corrective sera vérifiée lors d'une prochaine inspection ;

Le terme « maintenu » signifie que les mesures correctives proposées ne sont pas adaptées pour apporter une solution aux constatations effectuées.

Ecart	Appréciation sur la nature des actions et des délais proposés	Commentaires (éventuels mais obligatoires en cas de réponse partiellement ou non satisfaisante ou d'écart levé)
E.1	Acceptable	La mise en œuvre de la réponse apportée sera vérifiée lors de la prochaine inspection.
E.2	Partiellement maintenu	Réponse acceptable en ce qui concerne la mise en place de la nouvelle procédure d'information de changement important à l'organisme notifié. La mise en œuvre de cette action sera vérifiée lors de la prochaine inspection. Réponse non-satisfaisante en ce qui concerne l'information de changement du mode de stérilisation à l'organisme notifié, le courrier fourni en annexe E2 ne porte pas, comme annoncé, sur un changement du mode de stérilisation.
E.3	Acceptable	La mise en œuvre des actions évoquées aux points 3.1 et 3.2, du plan d'action proposé en réponse, sera vérifiée lors de la prochaine inspection.
E.4	Partiellement maintenu	Réponse acceptable en ce qui concerne la réalisation de validation de la méthode de récupération des micro-organismes. La mise en œuvre de l'action proposée sera vérifiée lors de la prochaine inspection. Réponse non-satisfaisante en ce qui concerne le délai de juin 2014 proposé. La réalisation de la validation de la méthode de récupération doit être effectuée dans les plus brefs délais.

E.5	Partiellement maintenu	Réponse acceptable en ce qui concerne la réalisation du programme de surveillance. La mise en œuvre de l'action proposée sera vérifiée lors de la prochaine inspection. Réponse non-satisfaisante en ce qui concerne le délai de juin 2014 proposé. La réalisation de l'étude doit être effectuée dans les plus brefs délais.
E.6	Maintenu	Le délai proposé pour la validation de la stérilisation avec un « worst case » de produits fabriqués sur le site de Tunisie n'est pas acceptable.  Par ailleurs, il est attendu des précisions concernant la note présente en bas de la page 13, relative à l'absence d'irradiation des échantillons devant faire l'objet de tests de stérilité.
E.7	Acceptable	La mise en œuvre des réponses apportées sera vérifiée lors de la prochaine inspection.  En ce qui concerne l'échantillonnage des tests d'endotoxines, il est attiré l'attention sur la pertinence de la représentativité de l'utilisation systématique d'un seul échantillon.

Remarques	Appréciation sur la nature des actions et des délais proposés	Commentaires (éventuels mais obligatoires en cas de réponse partiellement ou non satisfaisante ou d'écart levé)
R.1	Acceptable	La mise en œuvre de la réponse apportée sera vérifiée lors de la prochaine inspection. Remarques concernant la déclaration CE de conformité fournie en annexe R1 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- A l'avant dernier paragraphe, il est utilisé la mention « certificats Qualités » concernant les certificats délivrés par l'organisme habilité SGS, alors qu'il s'agit de certificat CE de conformité ;</li> <li>- Au dernier paragraphe, il est mentionné « Ce certificat est valide pour tous les dispositifs médicaux ... », alors que le paragraphe précédent évoque deux certificats.</li> <li>- La déclaration CE de conformité ne mentionne plus certaines références de dispositifs médicaux (7 pour les classes IIa et 1 pour les classes I) présent avant sa modification (à titre d'exemple :  <div style="text-align: right; margin-right: 20px;">pour (...))</div> les classe IIa,  ) pour les classe I).</li> </ul>
R.2	Maintenu	La démonstration reste insuffisante et reste à compléter par un test d'imperméabilité aux micro-organismes sur des produits irradiés à la dose maximale.
R.3	Acceptable	La mise en œuvre de l'action proposée sera vérifiée lors de la prochaine inspection.
R.4	Acceptable	La mise en œuvre de la réponse apportée sera vérifiée lors de la prochaine inspection.

## 1.2. Appréciation de la réponse apportée concernant les risques identifiés

Aucun engagement n'a été transmis par la société SARTORIUS STEDIM FMT concernant les risques globaux identifiés sur :

- Non respect des exigences préalables à la mise sur le marché ;
- Non maîtrise du système de management de la qualité ;
- Non maîtrise des procédés et de la fabrication ;
- Non maîtrise des contrôles et de la libération du produit.

Ce point du présent rapport reste en cours d'évaluation dans l'attente d'une réponse de la société SARTORIUS STEDIM FMT.

## 2. EVALUATION DU RAPPORT DE VALIDATION DE STERILISATION A L'OXYDE D'ETHYLENE APPLICABLE AU DISPOSITIF MEDICAL

Ces éléments ont été transmis après l'inspection des 14 et 15 janvier 2014. Les conclusions de leur évaluation fera l'objet d'un contradictoire avec la société SARTORIUS STEDIM FMT.

Liste des documents évalués :

- « Sub-Contracted EO Executive Summary » Ref. N° du 2007/12/11. La validation comprend : QPM (3 demi-cycles+ cycle subléthale) un cycle QPP et un cycle d'aération.
- « Sub-Contracted EO Executive Summary » Ref. du 2010/10/12, QPM (3 demi-cycles+ cycle subléthale) un cycle QPP et un cycle d'aération.
- « Summary of the ETO sterilization process Qualification 2011 » Ref. du 2011/10/07. Qualification réduite QPM (1 demi-cycle+ cycle subléthale) un cycle d'aération.
- « Requalification du process de la stérilisation ETO : complément du protocole » du 2011/07/05
- Requalification Protocol « Process Requalification for Ethylene Oxide sterilization of Sartorius-Stedim medical devices Sterilizer C in » ref.
- « Ethylene oxide requalification report » Rapport N° approuvé par SARTORIUS le 03102011.

### **Il ressort de cette évaluation concernant le rapport de requalification de la stérilisation effectuée en 2011 que :**

- 1) Aucune démonstration d'élimination des résidus d'oxyde d'éthylène (EtO) n'a été apportée. (point 9.3.1.3, ISO 11135-1) lors de la requalification effectuée pour le cycle subléthale et un demi-cycle, pour laquelle 12 palettes de produits « leurre » ont été utilisées.
- 2) La composition des 12 palettes de la charge, utilisées lors de la validation n'est pas détaillée pour chaque palette (ex : nombre de dispositifs médicaux par carton, nombre de cartons par palette ainsi que la densité apparente obtenue par palette) (points 9.3.1.1, 9.3.1.3. normes ISO 11135-1 et 11135-2).
- 3) Les résultats de l'ensemble des sondes de température utilisées lors de la qualification des performances microbiologiques montre que :
  - La température de la charge de stérilisation avant l'entrée de celle-ci en phase de préconditionnement n'est pas maîtrisée (point 9.5.4, ISO 11135-1)
  - Les températures à la fin de la phase de préconditionnement ne sont pas conformes aux spécifications établies (28-38°C). Notamment, les résultats concernant 10 sondes sont inférieurs aux spécifications établies (24.5 à 27.5°C), (point 9.3.3.2. ISO 11135-1)
  - Les températures pendant la phase de contact avec l'EtO ne sont pas conformes aux spécifications établies (28-38°C). Notamment, les résultats concernant 5 sondes sont inférieurs aux spécifications établies (25 à 27.5°C), (point 9.3.3.1.1 norme ISO 11135-1)

La société conclut que ces températures sont non conformes. Cependant, aucun document dans le dossier transmis ne permet pas de déterminer les causes physiques de ces non-conformités par rapport aux spécifications. L'acceptation finale de ces résultats non conformes a été justifiée par l'absence d'indicateurs biologiques positifs aux endroits où les températures sont hors spécification.

En l'absence de la connaissance des causes de ces non-conformités, cette justification n'est pas acceptable.

### **Il ressort de cette évaluation concernant le cycle de routine appliqué après la qualification de 2011 :**

- 4) Aucune consigne relative aux spécifications à respecter concernant la température de la charge, avant l'entrée dans la cellule de préconditionnement, n'est établie, (point 10.1a norme ISO 11135-1),
- 5) La phase de préconditionnement peut être réalisée dans les cellules 4 et 5 alors que la qualification a été effectuée en cellule 5; (cellules équivalentes selon la société, (point 9.5.6 norme ISO 11135-1),
- 6) L'élimination des résidus d'oxyde d'éthylène peut être effectuée dans les cellules d'aération 5 et 8 alors que lors de la qualification, cette étape a été effectuée dans la cellule 8 (cellules équivalentes selon la société (point 9.5.6 norme ISO 11135-1).

Les informations transmises ne permettent pas de démontrer l'équivalence entre les différentes cellules.

Ce point doit être complété ou en l'absence, la société SARTORIUS doit effectuer les étapes de préconditionnement, stérilisation et aération dans l'équipement utilisé lors de la validation. (points 9.1 et 9.3.1.1 norme ISO 11135-1).

### **3. CONCLUSION DÉFINITIVE DE L'INSPECTEUR**

L'inspection effectuée les 14 et 15 janvier 2014 sur le site d'AUBAGNE (Bouches du Rhône) de la société SARTORIUS STEDIM FMT a permis de recueillir les informations relatives aux activités et aux produits mis sur le marché par cet établissement, en particulier les poches pour nutrition parentérale et les lignes de répartition d'examiner les déclarations prévues aux articles L 5211-3-1 et R 5211-65-1 du CSP et de vérifier leur adéquation avec l'activité réelle de l'établissement, d'examiner les déclarations et les certificats prévus dans le cadre des procédures de marquage CE et définis à l'article R. 5211-34 du CSP, d'examiner la documentation technique définie à l'article R. 5211-39 du CSP, la matériovigilance définie à l'article R. 5212-2 du CSP et les conditions de production.

Il ressort de cette inspection de la société SARTORIUS STEDIM FMT que des réponses satisfaisantes ou acceptables ont été fournies à l'exception de celles transmises pour les écarts et la remarque E2, E4, E5, E6 et R2.

Des réponses complémentaires sont attendues en ce qui concerne :

- les écarts et remarques E2, E4, E5, E6 et R2,
- les commentaires concernant le rapport de validation à l'oxyde d'éthylène (cf § 2 de ce rapport)
- les engagements concernant les risques globaux identifiés.

L'effectivité de la mise en œuvre de l'ensemble des actions correctives sera vérifiée au cours d'une prochaine inspection.

Saint Denis, le 17/02/2014

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