

INJONCTION N° 18MB003-INJ
portant sur l'établissement pharmaceutique de la société
« LFB BIOMEDICAMENTS »
Prise en application des articles L. 5311-1, L. 5312-4-3, L. 5313-1
du code de la santé publique (CSP)

L'inspection de l'établissement pharmaceutique situé à Lille (Nord), 59 rue de Trévise, de la société « LFB BIOMEDICAMENTS » (LFB) réalisée du 7 au 10 novembre 2016 par des inspecteurs de l'ANSM a mis en évidence des non-conformités et manquements importants, lesquels ont donné lieu à la mesure d'injonction N°16MB134-INJ du 26 janvier 2017, étendue aux établissements des Ulis (91) et de Carvin (62).

Une nouvelle inspection de cet établissement réalisée du 15 au 19 janvier 2018 par des inspecteurs de l'ANSM visait à vérifier l'effectivité des mesures mises en place en réponse aux écarts relevés lors de la précédente inspection. Cette inspection a mis en évidence des non-conformités et manquements importants, qui ont déjà été notifiés dans une lettre préalable à injonction en date du 12 mars 2018. Par ailleurs, des échanges ont eu lieu avec l'ANSM notamment lors de réunions tenues les 24 et 25 janvier 2018. A la suite des réponses apportées par l'établissement, des non conformités et manquements aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et aux autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été relevés et n'ont pas été résolus de manière satisfaisante, s'agissant d'insuffisances relatives :

1. au système qualité pharmaceutique ;
2. à la formation du personnel ;
3. aux opérations de fabrication.

Compte tenu d'une part de l'existence de non-conformités et de manquements aux textes en vigueur pour lesquels les réponses du LFB des 2 et 28 mars 2018 et 5 avril 2018 n'ont pas été jugées totalement satisfaisantes,

Considérant d'autre part :

- la non remise en cause du rapport bénéfice/risque des médicaments fabriqués ;
- l'engagement du pharmacien responsable sur la qualité et la sécurité des produits qu'il libère ;
- que ces médicaments sont soumis à une réglementation spécifique en matière de contrôle qualité avant leur mise sur le marché ;
- la nécessité de répondre au besoin des patients français en médicaments dérivés du sang, notamment en maintenant sur le marché des médicaments fabriqués par cette société, certains étant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques actuellement disponibles en quantités suffisantes pour couvrir les besoins sanitaires des patients.

L'ANSM enjoint la société « LFB BIOMEDICAMENTS » de :

1/ concernant le système qualité pharmaceutique

- i. mettre en place, sous 2 mois, et pérenniser, dans un délai de 5 mois, un système qualité pharmaceutique opérationnel et efficace, notamment par :
 - la mise en place d'un système de gestion des déviations conforme aux référentiels en vigueur, en procédant de façon systématique aux investigations approfondies des déviations, à la définition des actions correctives et/ou préventives appropriées en réponse à ces investigations, à l'étude d'impact sur les lots et/ou les locaux potentiellement concernés par lesdites déviations, et ce, dans des délais maîtrisés ;

- l'allocation de personnel formé et en nombre suffisant, afin d'en assurer le bon fonctionnement ;
 - le traitement approprié de toutes les déviations identifiées par le LFB à la date de l'inspection.
- ii. finaliser, dans un délai de 6 mois et déployer dans un délai de 12 mois, un plan de continuité des activités de fabrication des médicaments dérivés du sang.

2/ concernant la formation du personnel

- i. déployer, dans un délai de 5 mois, un système robuste de formation et d'habilitation du personnel conforme aux BPF, en garantissant la traçabilité complète des actions de formation et d'habilitation, incluant notamment la formation du personnel aux BPF et sans modalité dérogatoire, au traitement des déviations et au contrôle visuel individuel des produits injectables ;
- ii. réaliser, dans un délai de 7 mois, une revue de l'efficacité de ces actions et le cas échéant, leur adaptation.

Ces mesures s'entendent aussi pour le personnel qui pourrait participer aux opérations de fabrication.

3/ concernant les opérations de fabrication

- i. procéder, dans un délai de 2 mois, au traitement approprié des déviations, incluant une investigation approfondie documentée dans lesdites déviations, relevées dans le cadre des qualifications périodiques en activité non-conformes des flux laminaires de classe A concernés lors des chargements des lyophilisateurs et lors de la surveillance particulière en routine durant cette même opération, et de mettre en œuvre dans un délai de 9 mois les actions correctives et préventives nécessaires. Ce traitement devra inclure des mesures compensatoires et l'analyse d'impact de ces non-conformités récurrentes sur la qualité des produits fabriqués ;
- ii. mettre en place, dans un délai de 2 mois, une surveillance particulière des hottes à flux laminaire mobiles de classe A utilisées pour le chargement des flacons partiellement bouchés dans les lyophilisateurs, permettant de détecter tout événement transitoire ;
- iii. mettre en place, dans un délai de 3 mois, des modalités de gestion du contrôle visuel individuel des seringues afin que cette opération soit réalisée dans des conditions adaptées ;
- iv. compléter, dans un délai de 3 mois, les validations de nettoyage de certains lyophilisateurs et des plateaux de chargement, en incluant les intervalles critiques (l'intervalle entre l'utilisation et le nettoyage et celui entre le nettoyage et la stérilisation), et en assurant la traçabilité de ces opérations, ainsi que celles mises en œuvre en routine ;
- v. procéder, dans un délai de 3 mois, au contrôle systématique, avant usage, de l'intégrité des filtres stérilisés pour les produits concernés et dans un délai de 12 mois, pour les produits de faible rotation ;
- vi. compléter, par rapport aux réponses apportées, dans un délai de 3 mois, la revue documentaire visant à apporter la démonstration de l'absence de tout système dérogatoire aux AMM et aux BPF afin que celle-ci soit exhaustive,

Compte-tenu de l'implication des différents établissements de la société « LFB BIOMEDICAMENTS » au regard de ces constats, cette injonction, qui abroge la précédente injonction N° 16MB134-INJ, est étendue aux établissements situés à Carvin et aux Ulis pour les points qui en relèvent, considérant les activités respectives menées sur ces deux autres sites.

Fait à Saint-Denis le

03 MAI 2018

Dr Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

Directrice générale adjointe