PUBLIÉ LE 10/07/2023 - MIS À JOUR LE 25/08/2026

Décision de police sanitaire du 03/07/2023 portant suspension de l’autorisation prévue à l’article L.5138-1 pour les activités de la société Givaudan-Lavirotte sur le site de Lyon (Rhône) *

MESURES ADMINISTRATIVES - DÉCISIONS DE POLICE SANITAIRE - MÉDICAMENTS

**Décision de police sanitaire du 03/07/2023 portant suspension de l’autorisation prévue à l’article L.5138-1 pour les activités de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives, y compris en vue de l'exportation ; de la fabrication, du conditionnement, de la mise sur le marché, de la distribution, de l’exportation des excipients, fabriqués par la société Givaudan-Lavirotte sur le site de Lyon (Rhône) et destinés à entrer dans la composition de médicaments*

La directrice générale de l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;

Vu la directive 2001/83/CE modifiée instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;

Vu le règlement (UE) 2019/6 du Parlement Européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ;

Vu le code de la santé publique (CSP) et notamment les articles L. 5138-1 et suivants, L. 5311-1, L. 5312-1, L.5313-1, R. 5313-4, R. 5138-1 et suivants ;

Vu la décision du 29 décembre 2015 du directeur général de l’ANSM relative aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments à usage humain modifiée, plus particulièrement sa partie II relative aux BPF pour les substances actives utilisés comme matières premières dans les médicaments ;

Vu le relevé de situation du 18 août 2022 relatif au télé-enregistrement n° 2022-00520, autorisant la société GIVAUDAN-LAVIROTTE à exercer les activités de fabrication, distribution et importation de substances actives, et actant la déclaration de l’activité de fabrication d’excipients ;

Vu l’arrêté préfectoral n°DDPP-DREAL 2022-75 daté du 7 avril 2022, imposant des mesures d’urgence à la société GIVAUDAN-LAVIROTTE, située à Lyon 8è ;

Vu le courrier de l'ANSM du 31 août 2021 transmettant au responsable de la société GIVAUDAN-LAVIROTTE l’injonction N° 2021-MP-011-INJ ;

Vu le courrier de l’ANSM en date du 13 janvier 2023 transmettant au responsable de la société GIVAUDAN-LAVIROTTE, le rapport préliminaire de l’inspection réalisée du 18 au 21 octobre 2022 et les réponses et engagements apportés par la société GIVAUDAN-LAVIROTTE par courriel du 30 janvier 2023 ;

Vu le courrier de l’ANSM en date du 29 mars 2023 transmettant au responsable de la société GIVAUDAN-LAVIROTTE, le rapport final de l’inspection réalisée du 18 au 21 octobre 2022, ainsi que le projet de décision de police sanitaire, et les observations et engagements apportés par la société GIVAUDAN-LAVIROTTE par courriel du 13 avril 2023 ;

Vu le courrier de l’ANSM en date du 4 avril 2023 transmettant aux donneurs d’ordre de la société GIVAUDAN-LAVIROTTE le projet de décision de police sanitaire, et les observations apportées par ces donneurs d’ordre du 4 avril 2023 au 2 mai 2023 ;

Vu la réunion du 7 avril 2023 entre les services de l’ANSM et la société GIVAUDAN-LAVIROTTE ;

Vu le courriel de la société GIVAUDAN-LAVIROTTE du 23 juin 2023 accompagné d’une synthèse sur l’avancement de leurs actions correctives ;

Considérant qu’en application de l’article L. 5138-1 du CSP, la société GIVAUDAN-LAVIROTTE est autorisée pour la

fabrication, la distribution et l'importation de substances actives, et a déclaré une activité de fabrication d'excipients destinées à entrer dans la composition de médicaments ; que ces produits constituent des matières premières à usage pharmaceutique au sens de l'article L. 5138-2 du CSP ;

Considérant qu'aux termes du premier alinéa de l'article L. 5138-3 du CSP, les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments sont fabriquées et distribuées conformément à des bonnes pratiques dont les principes sont définis par le directeur général de l'ANSM ; que ces bonnes pratiques de fabrication ont été définies par décision du directeur général de l'ANSM en date du 29 décembre 2015 modifiée susvisée ;

Considérant par ailleurs qu'il résulte de l'article L. 5138-3 du CSP que la fabrication d'excipients utilisés comme matière première dans les médicaments doit être réalisée conformément à des bonnes pratiques appropriées déterminées selon une évaluation formalisée du risque par l'établissement pharmaceutique de fabrication de ces médicaments ;

Considérant qu'une inspection sur le site de Lyon (Rhône) de la société GIVAUDAN-LAVIROTTE a été réalisée du 18 au 21 octobre 2022 par l'ANSM afin de vérifier l'effectivité des mesures correctives et des engagements pris par le responsable de l'établissement consécutivement à l'injonction 2021-MP-011-INJ du 31 août 2021 ; que cette inspection a mis en évidence des non conformités d'une gravité particulière aux bonnes pratiques de fabrication, du système de management de la qualité et des opérations de fabrication et de contrôle des substances actives utilisées comme matière première dans des médicaments ;

Considérant en effet que cette inspection a mis en évidence que les conditions de fabrication des substances actives fabriquées sur ce site et entrant dans la composition de médicaments, induisent des risques de contaminations de ces substances actives, compte tenu :

- des défauts importants de conception et d'entretien de l'ensemble des locaux inspectés, tels qu'un niveau d'empoussièrement important dans les zones de fabrication ou la mise en place d'installations temporaires sans évaluation préalable de l'adéquation de leur conception avec les exigences relatives à la fabrication de substances actives, ce qui n'est pas conforme aux points 2.10, 2.12, 2.4-5, 2.4-7, 4.10, 4.60, 4.70, 4.71, 8.51, 8.52, 13.12, 13.13 de la partie II des bonnes pratiques de fabrication ;
- des carences multiples et répétées de nettoyage des équipements utilisés pour la fabrication des matières premières à usage pharmaceutique, concernant l'ensemble des ateliers inspectés, telles que des équipements stockés sales depuis plusieurs mois ou l'utilisation de systèmes d'aspiration non nettoyés à l'aplomb de certaines ouvertures de réacteurs, ce qui n'est pas conforme aux points 2.10, 2.12, 2.4-7, 5.20, 5.21, 5.22, 5.26, 8.51, 8.52 de la partie II des bonnes pratiques de fabrication;
- des carences multiples et répétées d'entretien et de maintenance des équipements utilisés pour la fabrication des matières premières à usage pharmaceutique, concernant principalement la présence de réacteurs fortement corrodés dans les ateliers inspectés, ce qui n'est pas conforme aux points 2.4-5, 2.4-7, 5.15, 5.20, 5.23, 8.51, 8.52 de la partie II des bonnes pratiques de fabrication ;
- des défaillances dans la maîtrise des risques de contamination croisée, mises en évidence par des insuffisances dans la vérification de l'efficacité des méthodes de nettoyage appliquées dans les ateliers multi-produits, telles que l'utilisation de méthodes de nettoyage évaluées comme non efficaces, ce qui n'est pas conforme aux points 2.16, 2.19, 2.32-4, 2.4-4, 5.21, 5.22, 5.25, 8.15, 11.15, 12.70, 12.76 de la partie II des bonnes pratiques de fabrication ;

Considérant que cette même inspection a également mis en évidence que les opérations de fabrication sur le site de Lyon (Rhône) de la société GIVAUDAN-LAVIROTTE des substances actives destinées à entrer dans la composition de médicaments ne sont pas maitrisées, compte tenu des déficiences observées dans le système de gestion de la qualité, notamment :

- de défaillances dans la gestion des déviations, comprenant l'absence d'enregistrement et de prise en compte de plusieurs événements, ce qui n'est pas conforme aux points 2.10, 2.11, 2.12, 2.16, 2.32-4, 2.4-4, 6.53, 8.15, 8.21, 11.15 de la partie II des bonnes pratiques de fabrication ;
- de la documentation insuffisante du risque qualité associé à l'arrêt temporaire des activités de l'établissement entre le 10 avril 2022 et le 29 juillet 2022, nécessaire à la mise en place de mesures de sécurité suite à l'arrêté préfectoral du 7 avril 2022, concernant un dégât des eaux sur la canalisation générale de collecte des effluents ayant engendré des désordres de structure notamment au niveau des ateliers 9 à 14, ce qui n'est pas conforme aux points 2.12, 2.16, 2.19, 2.2, 2.32-4, 2.4-4, 8.15 de la partie II des bonnes pratiques de fabrication ;
- d'un personnel en nombre insuffisant, notamment au niveau des activités Assurance Qualité et Qualification-Validation, insuffisance mise en évidence en particulier par le niveau élevé d'écarts réitérés depuis plusieurs inspections, ce qui n'est pas conforme aux points 2.10, 2.11, 2.12, 2.19, 3.10 de la partie II des bonnes pratiques de fabrication ;
- de manquements en termes de traçabilité des opérations réalisées sur les équipements, tels que des défauts de remplissage des relevés d'utilisation de plusieurs équipements, ce qui n'est pas conforme aux points 2.10, 2.11, 2.12,

2.15, 2.4-7, 6.14, 6.20, 6.21 de la partie II des bonnes pratiques de fabrication ;

- de défauts répétés de correction des anomalies relatives aux qualifications d'équipements, ce qui n'est pas conforme aux points 2.11, 2.15, 2.16, 2.32-4, 2.4-10, 6.15, 12.30 de la partie II des bonnes pratiques de fabrication ;

Considérant qu'au sein des mêmes lieux et dans les mêmes conditions, sont fabriqués des excipients utilisés comme matière première dans des médicaments et que ces opérations de fabrication ne sont pas maitrisées quel que soit le référentiel et induisent également des risques de contaminations de ces mêmes excipients ;

Considérant donc que l'inspection menée du 18 au 21 octobre 2022 sur le site de Lyon (Rhône) de la société GIVAUDAN-LAVIROTTE, a mis en évidence que les points 1, 3.a, 3.b, 4.a, 4.b, 7.a, 7.b et 7.c de l'injonction 2021-MP-011-INJ du 31 août 2021 ne sont pas résolus ;

Considérant qu'il ressort de l'ensemble des constats effectués et des non conformités relevées que les conditions de fabrication sur le site de Lyon (Rhône) de la société GIVAUDAN-LAVIROTTE présentent des risques de mettre à disposition des matières premières à usage pharmaceutique (substances actives et excipients) contaminées ;

Considérant à cet égard , qu'aux termes de l'article L. 5311-1 II du CSP, l'agence participe à l'application des lois et règlements et prend, dans les cas prévus par des dispositions particulières, des décisions relatives à l'évaluation, aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'importation, à l'exportation, à la distribution en gros, au courtage, au conditionnement, à la conservation, à l'exploitation, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation notamment des médicaments, y compris les matières premières à usage pharmaceutique ;

Considérant que, pour ce qui concerne les substances actives, le V de l'article R. 5138-1 du CSP prévoit que le directeur général de l'ANSM peut refuser d'autoriser tout ou partie de l'activité faisant l'objet de la demande initiale ou toute modification ultérieure susceptible d'avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des substances actives fabriquées, importées ou distribuées ; il peut également suspendre l'autorisation à la suite d'une inspection ayant constaté le non-respect des obligations mentionnées aux articles L. 5138-1 et suivants ;

Considérant par ailleurs, s'agissant des excipients, qu'il résulte de l'article L. 5312-1 du CSP que l'ANSM peut notamment suspendre l'ensemble des opérations portant sur un produit ou groupe de produits mentionné à l'article L. 5311-1, non soumis à une autorisation ou un enregistrement préalable à sa mise sur le marché, sa mise en service ou son utilisation, tels les excipients en tant que matière première à usage pharmaceutique, lorsque ce produit ou groupe de produits, est mis sur le marché, mis en service ou utilisé en infraction aux dispositions législatives ou réglementaires qui lui sont applicables ; que la suspension est prononcée jusqu'à la mise en conformité du produit ou groupe de produits en cas d'infraction aux dispositions législatives ou réglementaires ;

Considérant qu'il résulte de ce qui précède, que l'ensemble des activités de la société GIVAUDAN-LAVIROTTE localisée sur le site de Lyon (Rhône) portant sur des matières premières à usage pharmaceutique destinées à entrer dans la composition de médicaments sont susceptibles de présenter un risque pour la santé, et qu'il convient en conséquence de suspendre l'ensemble de ces activités jusqu'à leur mise en conformité ;

Considérant qu'il ressort de la consultation avec les donneurs d'ordre de la société GIVAUDAN-LAVIROTTE que certaines substances actives qui y sont fabriquées entrent dans la composition de plusieurs médicaments jugés indispensables, et que la suspension des activités de fabrication pourrait conduire à une rupture de stock de ces médicaments, et qu'il convient par conséquent d'adapter la présente décision pour permettre la poursuite des approvisionnements,

Décide

Article 1
L'autorisation accordée au titre de l'article L.5138-1 du code de la santé publique à la société GIVAUDAN-LAVIROTTE sur le site de Lyon (Rhône) pour la fabrication, l'importation et la distribution de substances actives, y compris en vue de l'exportation, est suspendue jusqu'à la mise en conformité de l'établissement avec les dispositions des bonnes pratiques de fabrication susvisées.

Article 2
La fabrication, le conditionnement, la mise sur le marché, la distribution et l'exportation des excipients fabriqués par la société GIVAUDAN-LAVIROTTE sur le site de Lyon (Rhône) et destinées à entrer dans la composition de médicaments, sont suspendus jusqu'à leur mise en conformité avec la réglementation qui leur est applicable.

Article 3
Pour les médicaments dont la disponibilité doit être assurée aux fins de continuité des traitements, une dérogation à l'article 1 peut être accordée par l'ANSM pour une durée limitée et après soumission, dans un délai d'1 mois à compter de la publication de la présente décision, par les personnes responsables de leur mise sur le marché, d'un rapport

démontrant au cas particulier du médicament considéré une maîtrise du risque pour la santé humaine au regard de son utilisation.

Article 4
Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

Fait à Saint-Denis, le 03/07/2023

Céline MOUNIER
Adjointe à la direction générale adjointe des opérations

En lien avec cette information



PUBLIÉ LE 10/07/2023 - MIS À JOUR LE 25/08/2026

L'ANSM suspend les activités de la société Givaudan-Lavirotte, fabricant de matières premières

MESURES ADMINISTRATIVES
DÉCISIONS DE POLICE SANITAIRE - MÉDICAMENTS