

INJONCTION N° 17MB078-INJ
portant sur l'établissement de la société SA ALK ABELLO,
situé à Vandeuil (Marne), 5 route de Breuil.

L'inspection de l'établissement, situé à Vandeuil (Marne), 5 route de Breuil, de la société SA ALK ABELLO, réalisée du 6 au 7 septembre 2017 par des inspecteurs de l'ANSM a mis en évidence des non conformités et manquements importants, qui ont été notifiés dans une lettre de mise en garde en date du 08 septembre 2017 et dans une lettre préalable à injonction en date du 18 septembre 2017. A la suite de cette inspection et des réponses apportées par l'établissement, les non conformités et manquements suivants sont relevés :

- a) l'absence de maîtrise des conditions de fabrication des produits stériles constatées lors de l'inspection dans le local P12-P14, ne permettant pas d'exclure tout risque de contamination des produits, compte-tenu :
 - i. de l'agencement, de l'état d'encombrement et de l'exploitation inappropriés des locaux ;
 - ii. de l'utilisation de consommables non stériles et de la réutilisation par le personnel des mêmes vêtements protecteurs pour chaque séance de travail pendant une semaine ;
 - iii. de la conception inadaptée de certains équipements présents dans le local précité ;
 - iv. de l'absence de maîtrise des conditions de nettoyage du matériel dans la laverie,
 - v. de l'absence de maîtrise des opérations concomitantes de fabrication de produits différents dans ce même local ;
- b) de l'historique de la surveillance environnementale des autres zones de fabrication qui montre la nécessité de mettre en place des mesures permettant d'améliorer la maîtrise de l'environnement ;
- c) de l'absence de surveillance environnementale microbiologique dans les zones à atmosphère contrôlée [ZAC], notamment les zones P24, P31, P32, P25, sas matériel P23 et passe-plat P37, attenants à la zone de production 1 des formes stériles fabriquées dans le local P12-P14 ;
- d) d'insuffisances du système qualité pharmaceutique relatives au processus de gestion des déviations liées aux non-conformités environnementales des ZAC :
 - i. d'une part, concernant le niveau insuffisant des investigations menées, des actions correctives définies, de la documentation et de la traçabilité des opérations pharmaceutiques ;
 - ii. d'autre part, concernant l'absence d'ouverture systématique de déviation en cas de résultats de contrôle de surveillance microbiologique non conforme aux spécifications de classe B ;
- e) de défaillances observées dans le processus de certification des produits étant donné l'absence de prise en compte, des résultats de la surveillance environnementale microbiologique en ZAC d'une part, et de la récurrence des déviations liées à des non-conformités environnementales en ZAC, d'autre part, conduisant ainsi à des décisions insuffisamment étayées de certification des lots ;
- f) de l'absence d'information de l'ANSM des incidents rencontrés durant la période d'avril à juillet 2017 lors des opérations de fabrication des produits injectables dans le local P12-P14.

Compte tenu de l'importance de ces non-conformités et manquements aux textes en vigueur, d'une part, des engagements de l'établissement à l'arrêt de mise à disposition des produits stériles à partir du 07 septembre 2017, et de la réponse de la société SA ALK ABELLO en date du 20 septembre 2017, d'autre part, l'ANSM enjoint la société SA ALK ABELLO :

- 1) de conduire, sous un délai de 4 jours les investigations relatives aux non-conformités environnementales de l'ensemble des zones à atmosphère contrôlée [ZAC], l'analyse d'impact des déviations concernées pour l'ensemble des lots fabriqués et définir les actions correctives et préventives ;
- 2) concernant les actions qui en résultent afin d'assurer la conformité de l'environnement de production de l'ensemble des ZAC et des produits fabriqués :
 - a) de mettre en place, sous 15 jours, les mesures conservatoires appropriées, comportant un renforcement de la surveillance microbiologique de l'environnement et des produits fabriqués,
 - b) de mettre en place, sous 3 mois, les mesures pérennes appropriées,
 - c) de réaliser, sous 6 mois, une revue de l'efficacité de ces actions et le cas échéant, leur adaptation.
- 3) de mettre en place un système qualité pharmaceutique efficace et conforme aux BPF pour l'ensemble des opérations de fabrication du site :
 - a) pour garantir, sans délai, l'ouverture systématique d'une déviation en cas de résultats de contrôle de surveillance microbiologique non conformes ;
 - b) en renforçant, sous 2 mois, les moyens appropriés (personnel, compétence...) afin de procéder de façon systématique et documentée aux investigations des déviations, à la définition des actions correctives et/ou préventives appropriées en réponse aux investigations, et à leur analyse d'impact,
- 4) de mettre en place un processus robuste de certification pour l'ensemble des produits fabriqués sur le site :
 - a) s'assurer, avant toute libération de lot, que le processus de certification des produits est réalisé conformément aux exigences de l'annexe 16 des BPF, en prenant en compte notamment, la revue systématique des résultats de la surveillance environnementale microbiologique des zones à atmosphère contrôlée durant les opérations de fabrication des produits, et en documentant les décisions prises pour chacune des étapes de certification des lots en cas de déviations ;
 - b) régulariser, le cas échéant et sous 1 mois, la mise en œuvre de ces opérations de certification par le dépôt d'un dossier conformément à l'article R. 5124-10 du CSP ;
- 5) de mettre en place, sous 48 heures, un système efficace et rapide d'information de l'ANSM concernant toute problématique liée aux produits fabriqués et susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique, conformément aux dispositions des articles L. 5124-6 et R. 5124-55 du CSP.

Fait à Saint-Denis le,

21 SEP. 2017

Le directeur
Direction de l'inspection

Gaëtan RUDANT