

**INJONCTION N° 18MB050-INJ**  
**portant sur l'établissement pharmaceutique de la société**  
**« LABORATOIRES LEO » situé à Vernouillet (Eure-et-Loir), 39 route de Chartres**  
Prise en application des articles L. 5311-1, L. 5312-4-3, L. 5313-1 du code de la santé publique

L'inspection de l'établissement situé à Vernouillet (Eure-et-Loir), 39 route de Chartres de la société « LABORATOIRES LEO », réalisée du 2 au 6 juillet 2018 par des inspecteurs de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a mis en évidence des non-conformités et manquements importants, qui ont été notifiés à l'entreprise dans une lettre préalable à injonction en date du 20 septembre 2018. A la suite de cette inspection et des réponses apportées par l'établissement, les non-conformités et manquements suivants ont été relevés et n'ont pas été résolus de manière satisfaisante, s'agissant :

- 1/. de carences dans la formation du personnel aux étapes de confirmation et de certification des lots ;
- 2/. d'insuffisances dans les pratiques aseptiques au niveau de la remplisseuse aseptique de la ligne conventionnelle A/B ;
- 3/. de l'absence de validation de certaines méthodes du laboratoire de contrôle ;
- 4/. de défaillances dans les modalités de retraitement ;
- 5/. de carences dans la gestion des non-conformités récurrentes rencontrées en classe A lors des qualifications périodiques du flux laminaire de la remplisseuse aseptique de la ligne conventionnelle A/B ;
- 6/. d'insuffisances du système qualité pharmaceutique relatives au processus de gestion des déviations liées en particulier aux non-conformités environnementales, incluant notamment la définition des récurrences, les actions correctives et l'étude d'impact sur les lots potentiellement concernés et dont l'insuffisance peut conduire à des décisions inadaptées de certification des lots ;
- 7/. de manquements dans les modalités de réalisation du contrôle visuel (mirage) des seringues visant à détecter tout corps étranger ou autre défaut ainsi que dans les modalités de validation de cette étape sur les équipements automatiques ;
- 8/. de déficiences dans le processus de suivi des fournisseurs, des prestataires de service et des transporteurs.

**Compte tenu de l'importance de ces non-conformités et manquements aux textes en vigueur, d'une part, et des réponses de la société « LABORATOIRES LEO » en date du 5 octobre 2018, complétées le 19 octobre 2018, d'autre part, l'ANSM enjoint la société « LABORATOIRES LEO » de :**

- 1/. Concernant la formation et l'habilitation du personnel :
  - Déployer sous 3 mois, un système de formation et d'habilitation du personnel aux étapes de confirmation et de certification des lots conforme aux BPF.
- 2/. Concernant la maîtrise des pratiques aseptiques de la ligne conventionnelle de remplissage aseptique A/B :
  - a. mettre en place, sous 15 jours, les mesures conservatoires nécessaires permettant d'assurer des pratiques aseptiques conformes aux BPF,
  - b. mettre en place sous 5 mois, les mesures pérennes nécessaires.
- 3/. Concernant les validations des méthodes de contrôle :
  - selon l'analyse qui résulte de l'état des lieux des validations des méthodes pour les produits fabriqués par l'établissement, procéder, sous 9 mois, à la validation des méthodes analytiques et aux essais d'applicabilité.
- 4/. Procéder sous 2 mois, à une revue rétrospective des lots retraités sur le marché, et mettre en place le cas échéant les actions appropriées dans les délais requis.
- 5/. Mettre en œuvre sous 3 mois les actions correctives afin d'établir la laminarité du flux laminaire de la remplisseuse aseptique de la ligne conventionnelle A/B en appliquant les spécifications des BPF.

6/. Pérenniser sous 4 mois, un système qualité pharmaceutique opérationnel et efficace par la mise en place d'un système de gestion des déviations (incluant les non-conformités environnementales) conformes aux référentiels en vigueur, en définissant de façon appropriée les récurrences des non-conformités environnementales, en procédant de façon systématique et documentée à la définition des actions correctives et/ou préventives et en procédant à l'étude d'impact sur les lots potentiellement concernés par les dites déviations.

7/. Renforcer, sous 3 mois, les modalités de gestion du mirage manuel et automatique des seringues en incluant notamment les mesures conservatoires nécessaires et procéder, sous 6 mois, à la revalidation de cette opération sur les équipements automatiques, afin que cette opération soit réalisée dans des conditions adaptées.

8/. Déployer, sous 6 mois, un processus robuste de suivi des fournisseurs, des prestataires de service et des transporteurs :

- a. en établissant les cahiers des charges qui n'ont pas été établis avec les fournisseurs, en incluant notamment le fabricant de silicone ;
- b. en mettant en place une évaluation annuelle documentée des fournisseurs, des prestataires de service et des transporteurs.

Fait à Saint-Denis, le **13 NOV. 2018**



Le Directeur adjoint de la  
Direction de l'inspection  
**Guillaume RENAUD**