

Décision de suspension de l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique « TXCELL » pour certaines de ses activités

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;

Vu le code de la santé publique (CSP), et notamment ses articles L. 5121-1, L. 5121-5, L. 5124-3, L. 5311-1, R. 5124-15, R. 5313-3, R. 5313-4 et R. 5313-5 ;

Vu la décision du 4 décembre 2013 modifiée du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) relative aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments à usage humain ;

Vu la décision n° M 14/298 du 05 juin 2014 autorisant la société « TXCELL » à exercer l'activité de son établissement pharmaceutique implanté à Besançon (Doubs), EFS Bourgogne Franche Comté, bâtiment IBFC, 6 rue Docteur Jean François Xavier Girod ;

Vu le rapport préliminaire, en date du 30 avril 2015, relatif à l'inspection menée du 21 au 23 avril 2015 par un inspecteur de l'ANSM ;

Vu la lettre préalable à injonction en date du 30 avril 2015 adressée au pharmacien responsable de la société « TXCELL » en vue de l'enjoindre de mettre ses pratiques de fonctionnement en conformité avec les référentiels en vigueur ;

Vu la réunion qui s'est tenue le 21 mai 2015 dans les locaux de l'ANSM entre le pharmacien responsable de la société « TXCELL » et des représentants de l'ANSM et le compte-rendu adressé au pharmacien responsable le 27 mai 2015 ;

Vu la réunion téléphonique qui s'est tenue le 29 mai 2015 entre le pharmacien responsable de la société « TXCELL » et des représentants de l'ANSM ;

Vu les réponses apportées par le pharmacien responsable de la société « TXCELL » à la lettre préalable à injonction et au rapport préliminaire d'inspection par courriers du 19 mai 2015, du 26 mai 2015 et du 02 juin 2015 ;

Vu le rapport définitif de l'inspection, en date du 10 juin 2015, adressé au le pharmacien responsable de la société « TXCELL » par courrier en date du 22 juin 2015 ;

Vu les réponses apportées par le pharmacien responsable de la société « TXCELL » au projet de suspension de l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique précité par courriers en dates du 29 juin 2015 et du 02 juillet 2015 ;

Considérant que l'activité de la société « TXCELL » est la fabrication de médicaments expérimentaux ;

Considérant que la société « TXCELL » est par ailleurs le promoteur de l'essai clinique intitulé « *A phase IIb, multicenter, randomised, double-blinded, placebo controlled, multi-dose and multi-injection, parallel groups study to evaluate the efficacy and the safety of Ovasave (ovalbumin specific autologous Treg cells (ova Treg)) in patients with active refractory Crohn's Disease (Crohn's And Treg Study: CATS29)* », autorisée par l'ANSM le 17 novembre 2014, enregistré sous le numéro EUDRACT 2014-001295-65 / TC355 ;

Considérant que le pharmacien responsable s'est engagé, en réponse à la lettre préalable à injonction et au rapport préliminaire d'inspection, à suspendre toute nouvelle production de lots à compter du 25 mai 2015 et jusqu'à ce que les actions correctives nécessaires pour restaurer la conformité du site vis-à-vis des BPF aient été mises en place de façon effective dans son établissement ;

Considérant toutefois que les éléments transmis dans le cadre des réponses apportées le 02 juin 2015 par le pharmacien responsable en réponse à la lettre préalable à injonction et au rapport préliminaire d'inspection, notamment la liste des déviations majeures ouvertes, ont permis de mettre à jour d'autres déviations ouvertes sur des lots certifiés et des non-conformités environnementales ;

Considérant ainsi que le système de la gestion de la qualité est déficient, s'agissant notamment de la gestion des déviations, des actions correctives et de la maîtrise de l'environnement de production, en particulier au vu de la liste transmise des 112 déviations majeures non traitées sur la période 2014-2015 qui met en évidence 43 déviations ayant trait à des non conformités environnementales et impactant des lots d'essai, des lots cliniques et des Media Process Test [test de simulation du procédé de fabrication] (30 déviations majeures ouvertes étant liées à la présence de moisissures), ce qui est contraire aux dispositions des chapitres 1 et 2 des BPF (points 1.4 xiv ; 1.5 ; 1.12 ; 2.1, LD1.18, LD1.20) ;

Considérant que certaines déviations majeures ne sont pas clôturées alors qu'elles impactent des lots cliniques déjà certifiés, ce qui est contraire aux dispositions des lignes directrices LD13 et LD16 des BPF (LD13.40, LD16 point 8.1) ;

Considérant que de telles non conformités sont de nature à entraîner un risque de contamination des médicaments expérimentaux fabriqués ;

Considérant par ailleurs, l'incohérence des réponses apportées concernant les mesures transitoires d'entrée des documents papier en zone à atmosphère contrôlée de classe B, ce qui ne permet pas de garantir la mise en place d'un procédé maîtrisé ;

Considérant l'absence de réponse concernant la mise en place de seuils d'alerte pour les résultats de la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée, alors que c'est imposé par les dispositions de la ligne directrice 1 des BPF (BPF LD1.4, LD1.20) ;

Considérant que cela ne permet pas de garantir une surveillance appropriée de ces zones à atmosphère contrôlée ;

Considérant en conséquence que les conditions de fabrication et de certification des lots de médicaments expérimentaux dans l'établissement ne sont pas maîtrisées et ne permettent pas de garantir la qualité, notamment microbiologique, des médicaments expérimentaux faisant l'objet de l'essai clinique précité ;

Considérant toutefois que les résultats de l'analyse de risque transmis par la société « TXCELL » par courrier en date du 02 juillet 2015 sont de nature à permettre la distribution des lots de médicaments expérimentaux déjà fabriqués et certifiés destinés aux patients ayant déjà reçu au moins une administration dans le cadre de l'essai clinique numéro EUDRACT 2014-001295-65 / TC355, mentionnés dans ce courrier ;

DÉCIDE

Art. 1^{er}. – L'autorisation accordée à la société « TXCELL », référencée n° M 14/298 du 05 juin 2014, est suspendue, jusqu'à mise en conformité avec les dispositions du CSP susvisées et des BPF et pour une durée maximum d'un an, en application de l'article R. 5124-15 du CSP, pour :

- les opérations de fabrication de nouveaux lots de médicaments expérimentaux, incluant leur certification et leur distribution ;
- les opérations de certification et de distribution des lots en cours de production ou en attente de certification ;
- les opérations de distribution des lots certifiés.

Art. 2. – Par dérogation à l'article 1^{er}, est autorisée la distribution des lots de médicaments expérimentaux déjà fabriqués et certifiés destinés aux patients ayant déjà reçu au moins une administration dans le cadre de l'essai clinique numéro EUDRACT 2014-001295-65 / TC355 conformes aux analyses de risque validées par l'ANSM pour les lots mentionnés dans le courrier du 02 juillet 2015 susvisé.

Art. 3. – Les opérations de contrôle de la qualité et de stockage restent autorisées.

Art. 4. – Cette décision est enregistrée sous la référence n° **S 15/217**.

Art. 5. – Le directeur des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins et le directeur de l'inspection sont chargés chacun en ce qui le concerne de l'exécution de la présente décision.

Art. 6. – La présente décision entre en vigueur à compter de sa notification à l'intéressé.

Fait le

07 JUL. 2015

François HEBERT

Directeur général adjoint