

**INJONCTION N°2018-MP-070-INJ  
portant sur l'établissement « BIOCODOX »,  
situé 1 Avenue Blaise Pascal à Beauvais (60)**

**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 de fabrication de matières premières à usage pharmaceutique BIOCODOX situé 1 Avenue Blaise Pascal à Beauvais (Oise), réalisée du 29 au 31 août 2018 par des inspecteurs de l'ANSM, a mis en évidence des non conformités et manquements importants, qui ont déjà été notifiés dans une lettre préalable à injonction en date du 9 octobre 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 :

- a) Manquements relevés dans les investigations menées suite à des écarts aux procédures établies ainsi que dans la gestion des actions correctives et préventives associées ;
- b) Absence de maîtrise de l'intégrité des données générées par les systèmes informatisés d'acquisition des appareils du laboratoire de contrôle qualité, notamment les chaînes chromatographiques et les spectrophotomètres, et également par le système informatisé de gestion des pesées ;
- c) Manquements relevés en termes de traçabilité au sens des Bonnes Pratiques de Fabrication ;
- d) Défaillances relevées dans le système de qualification des fournisseurs de matières critiques ;
- e) Défaillances relevées dans les contrôles réalisés au sein du laboratoire de contrôle qualité ;
- f) Absence de qualification des équipements utilisés pour la fabrication de la substance active L-citrulline dans un atelier dédié du bâtiment B10 ;
- g) Manquements relevés dans la validation rétrospective du procédé de fabrication de la substance active L-citrulline ;
- h) Manquements relevés dans le système de gestion des modifications.

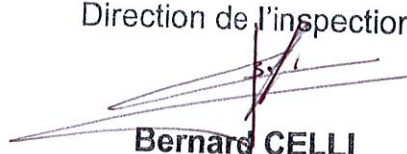
Compte tenu de l'importance de ces non-conformités et manquements aux textes en vigueur, d'une part, et des réponses de l'établissement par courrier reçu le 30 octobre 2018, d'autre part, l'ANSM enjoint l'établissement BIOCODOX de :

1. Mettre en place sous **2 mois** un système qualité robuste autorisant uniquement l'utilisation de matières préalablement approuvées par l'unité qualité pour la fabrication de substances actives ;
2. Déployer sous **2 mois** un système pérenne et efficace de gestion des modifications ;
3. Mettre en place sous **3 mois** un système pérenne et efficace de gestion des investigations, menées suite à des écarts aux procédures établies, et des actions correctives et préventives associées ;

4. Mettre en place sous **3 mois** un système robuste permettant de réduire les risques de perte de traçabilité, notamment en ce qui concerne les dossiers de lots et la réconciliation des étiquettes ;
  
5. Mettre en place sous **3 mois** :
  - a) Une étude comparative des méthodes utilisées par l'établissement lors de l'analyse des substances actives *Saccharomyces boulardii* lyophilisé (SBL), L-citrulline et malate de L-citrulline par rapport à celles déposées dans les différents dossiers réglementaires correspondants ;
  - b) Une gestion de risques relative à la libération de lots de substances actives jugées conformes par l'établissement en dépit de la présence de résultats individuels non conformes, le cas échéant ;
  - c) Une stratégie relative aux résultats analytiques obtenus rappelant l'obligation d'évaluer la conformité des résultats individuels par rapport à la spécification en vigueur en complément de celle réalisée sur le résultat moyen, le cas échéant.
  
6. Réaliser sous **6 mois** :
  - a) La mise en place d'un système robuste de qualification des fournisseurs de matières critiques utilisées dans la fabrication de substances actives ;
  - b) Le déploiement de cette stratégie de qualification des fournisseurs pour les matières critiques utilisées lors de la fabrication des substances actives fabriquées par l'établissement, à savoir : *Saccharomyces boulardii* lyophilisé (SBL), L-citrulline et malate de L-citrulline.
  
7. Procéder sous **9 mois** à la qualification des équipements utilisés pour la fabrication de la substance active L-citrulline ;
  
8. Procéder sous **12 mois** à la validation du procédé de fabrication de la substance active L-citrulline ;
  
9. Déployer sous **12 mois** des systèmes informatisés robustes permettant d'assurer l'intégrité des données analytiques ainsi que celles générées par les systèmes informatisés utilisés en production.

Fait à Saint-Denis le, **29 NOV. 2018**

Le directeur  
Direction de l'inspection



**Bernard CELLI**