

Décision de suspension de l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique
« THERAVECTYS » pour certaines 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'ANSM relative aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments à usage humain ;

Vu la décision n° F 15/154 du 07 septembre 2015 autorisant la société « THERAVECTYS » à ouvrir un établissement pharmaceutique implanté à Villejuif (Val-de-Marne), 1 mail du Professeur Georges Mathé, immeuble Villejuif Biopark ;

Vu le rapport préliminaire, en date du 30 novembre 2015, relatif à l'inspection inopinée menée du 17 novembre 2015 au 20 novembre 2015 par des inspecteurs de l'ANSM ;

Vu la demande d'autorisation de l'essai clinique : HTLV THV02-14-01 (n° EudraCT : 2015-000845-21)] ;

Vu les courriels du 24 novembre 2015 adressés par le pharmacien responsable de la société « THERAVECTYS », à la suite des non-conformités et manquements graves relevés lors de l'inspection, informant l'ANSM de ses décisions prises le 20 novembre 2015, de refus des lots de Media Fill Test [MFT] et du lot clinique THV02-02 env1 lot 186-15-0008, d'arrêt de production du lot clinique THV02-02 env2 lot 186-15-0009 et informant également l'ANSM du retrait de sa demande d'autorisation d'essai clinique précité ;

Vu le projet de décision de suspension de l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique de la société « THERAVECTYS » en date du 30 décembre 2015 adressé au pharmacien responsable, en vue de prendre une décision de police sanitaire compte-tenu de la gravité des manquements et des non-conformités ;

Vu la réunion qui s'est tenue le 07 janvier 2016 dans les locaux de l'ANSM entre le pharmacien responsable, le directeur général de la société « THERAVECTYS » et des représentants de l'ANSM et le compte-rendu adressé au pharmacien responsable le 12 janvier 2016 ;

Vu les réponses apportées au rapport préliminaire d'inspection par le pharmacien responsable et ses observations formulées en réponse au projet de décision de suspension envisagée par courrier reçu à l'ANSM le 18 janvier 2016 ;

Vu le rapport définitif de l'inspection, en date du 08 février 2016, adressé au pharmacien responsable ;

Considérant que l'établissement pharmaceutique « THERAVECTYS » est autorisé notamment pour la fabrication de médicaments expérimentaux et que dans le cadre de sa demande d'autorisation d'essai, cet établissement a réalisé un lot de médicament expérimental qui n'a pas fait l'objet d'une administration à l'homme ;

Considérant la mise en place à cette occasion et à l'initiative de l'établissement pharmaceutique d'un système dérogatoire pour la réalisation d'opérations pharmaceutiques incompatibles avec les exigences des BPF relatives aux médicaments à usage humain, s'agissant notamment, de la mise en œuvre de matières premières sans contrôle de la qualité et de la réalisation des MFT en utilisant du matériel non qualifié (BPF chapitre 1 Principe, 1.2, 1.4 iii, 1.4 iv, 1.5, 1.8 iii, 1.9) ;

Considérant l'absence de zone de prélèvement des matières premières et articles de conditionnement à réception et l'utilisation systématique en production de matières premières et articles de conditionnement en statut quarantaine (BPF 5.31, Annexe 2 point 31, 1.9, 6.7) ;

Considérant que les mesures existantes de surveillance environnementale particulière et microbiologique en zone à atmosphère contrôlée [ZAC] A et B ne répondent pas aux exigences réglementaires et ne permettent pas d'en garantir une surveillance appropriée s'agissant notamment :

- du choix arbitraire des normes d'alerte et d'action des comptages particuliers sans précision de l'unité dans les dossiers de lots ;
- de l'absence de démonstration scientifique justifiant la réalisation du seul point de comptage particulière lors des opérations de répartition, bouchage, sertissage ;
- d'informations insuffisantes concernant l'emplacement des contrôles particuliers et environnementaux effectués lors des opérations de répartition aseptique, bouchage et sertissage et l'utilisation unique d'une gélose de sédimentation pour ces mêmes étapes ;
- de l'absence de surveillance particulière en continu en classe B lors des opérations de répartition aseptique (BPF LD1.8, LD1.9, LD1.10, LD1.18, LD1.20) ;

Considérant l'absence de protocole de qualification des ZAC et le non-respect des normes relatives à leur classification (BPF LD1.5, LD1.7, LD15.6, LD15.7, LD15.8) ;

Considérant l'absence de validation de certaines méthodes de contrôle et de procédés utilisés dans le cadre de l'essai clinique HTLV THV02-14-01 (BPF LD13.17, LD13.40) ;

Considérant de surcroît, les manquements et non-conformités importants relevés s'agissant plus particulièrement :

- de la gestion du système qualité pharmaceutique concernant notamment la gestion des déviations dont la rédaction n'est pas toujours faite en temps réel, incluant des investigations absentes ou incomplètes et des actions correctives non systématiquement définies alors que la mise en production a été autorisée ou que la perte des données de comptage particulière a été enregistrée (BPF 1.4 xiv, 1.5, 1.8 vii, 1.9 i, 1.9 iv, 4.8, LD15.22, annexe 11.7.1, Annexe 11.13),
- de déficiences en termes de documentation s'agissant notamment, de cahiers de route de production et de contrôle de la qualité incomplets, de procédures non mises en place et de mode opératoire absent (Logiciel Qualitrace) ainsi que des déficiences dans la traçabilité des opérations pharmaceutiques (BPF 3.12, 3.34, 4.2, 4.3, 4.31, 4.8, 4.29, LD13.1, Annexe 11.9) ;
- de la formation du personnel s'agissant notamment, de l'absence d'expérience en pharmacovigilance et de formation à la certification des lots du pharmacien responsable intérimaire alors que ces activités sont décrites dans sa fiche de fonction et d'enregistrement de la formation aux BPF des techniciens de contrôle de la qualité et d'évaluation du suivi (CSP R.5124-23, R.5124-38, BPF 2.11, 4.8, 4.29) ;
- de la gestion de la laverie pour laquelle le formulaire de nettoyage et de désinfection des locaux n'est pas renseigné depuis le 08 septembre 2014, qui est un lieu de fabrication de milieux de culture où des balances sans statut métrologique sont en place, où des flacons d'eau sont présents sans que soient identifiés la qualité de l'eau (osmosée), ni la date d'ouverture et ni de péremption, ainsi que de celle du contrôle de la qualité pour lequel il n'y a pas d'enregistrement en continu des températures et des alarmes sur les enceintes d'incubation des contrôles environnementaux microbiologiques et des MFT (BPF 3.34, 6.5, 6.6, 4.8) ;

Considérant au surplus les non-conformités aux BPF du plan directeur de validation PDV-2015-01 du 09 juin 2015 faisant état, d'équipements non réceptionnés, de qualifications non finalisées et de modes opératoires d'utilisation non créés pour la fabrication des médicaments expérimentaux (BPF LD13.17, LD15.8) ;

Considérant l'insuffisance du procédé de nettoyage du matériel de répartition imposant des pratiques de nature à entraîner un risque de contamination microbiologique pour ce matériel (BPF LD1.64, LD 1.77, LD 1.78) ;

Considérant les déficiences dans le processus d'agrément et de suivi des fournisseurs d'articles de conditionnement primaire, fabricants de banques cellulaires et sous-traitants d'opérations pharmaceutiques liées à l'absence de certains cahiers des charges et de réalisation d'audits (BPF 7.7, 7.14, 7.15, 7.17) ;

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

Considérant que les conditions de fabrication des médicaments expérimentaux sont non conformes aux exigences des BPF et, en conséquence ne permettent pas de garantir la qualité des médicaments expérimentaux faisant l'objet de l'essai clinique précité ;

Considérant que certaines non conformités sont de nature à entraîner un risque important de fabriquer un produit nocif ;

Considérant que certains manquements constatés avaient fait l'objet de remarques dans le cadre de l'instruction de la demande d'ouverture de l'établissement initiée en mars 2014 et à la suite desquelles des engagements du pharmacien responsable à mettre en place en avril 2015 des mesures correctives avaient été enregistrés ;

Considérant au vu de ce qui précède que la poursuite de l'activité de l'établissement est susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique ;

DÉCIDE

Art. 1^{er}. – L'autorisation accordée à la société « THERAVECTYS », référencée n° F 15/154 du 07 septembre 2015, 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 ;

Art 2. – Par dérogation à l'article premier, les opérations de stockage demeurent autorisées.

Art. 3. – Cette décision est enregistrée sous la référence n° **S 16/050**.

Art. 4. – La présente décision entre en vigueur à compter de sa notification à l'intéressé.

Art. 5. – Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision.

Fait le

22 FEV. 2016

François HEBERT

Directeur général adjoint

S 16/050 – 3/3