

Saint-Denis, le 31 JUIL. 2015

Direction de l'inspection

Pôle inspection des essais et des vigilances

Personne chargée du dossier :

Téléphone :

Télécopie :

Mél :

Code : Q13P_DOC_058_v03

Réf. : MV-Allergan-27042015-Courrier C3-15IPV009

NOTES : 2015080300037

Mr.
Associate Director, Product Surveillance
ALLERGAN Limited
Marlow International,
The Parkway, Marlow Buckinghamshire
SL7 1YL
United Kingdom

Company	Address	Period	ANSM Staff
ALLERGAN Ltd.	Marlow International, The Parkway, Marlow Buckinghamshire SL7 1YL United Kingdom.	From Monday 27 th April to Friday 1 st May 2015.	ANSM Inspector. ANSM Expert.

Monsieur,
Dear Sir,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a fait procéder à une inspection du 27 avril au 1er mai 2015 dans l'établissement ALLERGAN, situé à Marlow International, The Parkway, Marlow Buckinghamshire, SL7 1YL (Grande-Bretagne), dont vous êtes le Directeur adjoint.

The French National Drug and Health Products Safety Agency (ANSM) proceeded to an inspection, from Monday 27th April to Friday 1st May 2015, of ALLERGAN Limited site located Marlow International, The Parkway, Marlow Buckinghamshire, SL7 1YL, United Kingdom, of which you are the Associate Director.

Cette inspection concernait la conformité des activités de matériovigilance réalisées par cette entreprise, au regard de l'article 10 et de la section 3.1 de l'annexe II de la Directive 93/42/EEC applicable aux dispositifs médicaux, ainsi que la revue des variations de composants et/ou de fabrication des implants mammaires ayant pu intervenir depuis 2007, dans la mesure où ALLERGAN détient la certification CE pour ces dispositifs médicaux commercialisés en Europe, en particulier sur la marché français.

This inspection concerned the compliance of the materiovigilance activities performed by this company, pursuant to article 10 and Annex II section 3.1 of the Directive 93/42/EEC applicable to medical devices, as well as the review of changes in components and/or manufacturing processes of the breast implants that may have occurred since 2007, as far as ALLERGAN Limited holds the EC certification of those medical devices marketed in Europe, particularly on the French market.

Conformément à l'article R. 5313-3 du Code de la Santé Public français, vous trouverez ci-joint le rapport final d'inspection à la suite de cette mission.

Persuant to article R. 5313-3 of the French Public Health Code, you will find enclosed the final inspection report as a result of this mission.

J'attire votre attention sur le fait qu'il n'a pas été apporté de réponse satisfaisante par ALLERGAN concernant les non-conformités et les manquements d'importance particulière qui ont été relevés, au regard de la législation en vigueur (MDD Annexe I et Annexe II item 3.1). Cela inclue :

1. Le suivi global de l'étude postérieure à la mise sur le marché par ALLERGAN Ltd Marlow, concernant la production des implants mammaires mis sur le marché en Europe, qui n'est pas satisfaisant et pourrait remettre en question la conformité de ces implants à la réglementation applicable aux dispositifs médicaux, dans la mesure où ALLERGAN n'a pas fourni :
 - a. La documentation relative à l'investigation des 3 lots d'implants mammaires, dont chacun d'entre eux inclue deux des implants mammaires posés chez les patientes présentant des cas de Lymphomes à larges cellules anaplasiques, sachant qu'un lot comporte en moyenne seulement 6 unités d'implant mammaire et considérant que 195 cas de lymphomes à larges cellules anaplasiques ont été diagnostiqués dans le monde entier à ce jour chez les patientes portant des implants mammaires, parmi lesquelles 130 cas concernent des patientes portant des implants mammaires commercialisés par ALLERGAN, avec 90 cas confirmés et 40 cas suspectés (écart majeur D11 notifié dans le rapport d'inspection préliminaire) ;
 - b. La procédure concernant la surveillance postérieure à la mise sur le marché (Ecart D5 notifié dans le rapport d'inspection préliminaire) et dont la mise à jour établit clairement que l'évaluation des tendances et du ratio bénéfice/risque doit intégrer les incidents reportés par :
 - Région (mondial / Europe / pays local) ;
 - Année de ventes ;
 - Volumes de vente par année ;
 - Surface (lisse ou texturée) des implants mammaires, afin de permettre l'inter-comparaison du ratio bénéfice/risque des implants mammaires texturés versus les implants mammaires lisses, particulièrement importants pour mettre à jour et consolider les données cliniques.
2. L'absence (Ecart D8 item 5 notifié dans le rapport préliminaire d'inspection) :
 - d'engagement clair que l'enregistrement des lots de production, devront, à partir de maintenant, être systématiquement revus et mis en question dans le traitement de chaque réclamation et cas de matériovigilance ;
 - de transmission d'une procédure de traitement des anomalies (SOP12-018) dont la mise à jour précise que le processus de traitement de chaque anomalie et cas de matériovigilance (non-limité aux cancers, cancer du sein, lymphomes et lymphomes à large cellules anaplasiques), lorsque le numéro de lot ou numéro de série du dispositif médical est connu, doit comporter une revue systématique de l'enregistrement de production des lots.

I draw your attention on the fact that non-conformities and deficiencies of particular importance that have been raised, with regard to the legislation in force (MDD Annex I and Annex II item 3.1), did not receive satisfactory responses from ALLERGAN. These include:

1. The global management of the post-market survey by ALLERGAN Ltd Marlow, within the scope of the production of the breast implants marketed in Europe, which is not satisfactory and might question the continuous compliance of those implants with the essential requirements applicable to medical devices, insofar as ALLERGAN did not provide :
 - a) any documentation related to the investigation on the 3 batches of breast implants, each of them including 2 breast implants involved among the cases of Anaplastic Large Cells Lymphomas diagnosed worldwide on patients bearing breast implants manufactured by ALLERGAN, while 1 batch represents an average of only 6 breast implant units, considering especially that 195 cases of Anaplastic Large Cells Lymphomas are diagnosed worldwide to date on patients bearing breast implants, among which 130 cases concern patients bearing breast implants manufactured by ALLERGAN, with 90 cases confirmed and 40 cases suspected (Deviation D11 Major notified in the preliminary inspection report) ;
 - b) the updated Post Market Surveillance procedure (Deviation D5 notified in the preliminary inspection report) stating clearly that the assessment of the trends and of the breast implants Benefit/Risk ratio shall integrate the reported incidents broken down by :

- regions of occurrence (Worldwide / Europe / local countries) ;
 - years of sales ;
 - sale volumes per year ;
 - surface (smooth or textured) of the breast implants, in order to allow the inter-comparison of the Benefit/Risk ratio of the textured breast implants versus smooth breast implants, particularly important to update and consolidate the clinical data.
2. The absence of (Deviation D8 item 5 notified in the preliminary inspection report) :
- clear commitment that the production batch records (*DHR*) shall, from now on, systematically be reviewed and challenged in the processing of each complaint and materiovigilance case ;
 - transmission of the updated Complaint Processing procedure (*SOP12-018*) stating that the processing of each complaint and materiovigilance case (not limited to cancers, cancer-breast, lymphomas and Anaplastic Large Cells Lymphomas cases), when the batch number or serial number of the medical device involved is known, shall include a systematic review of the *DHR*.

En conséquence, je vous demande, dans les deux mois suivant la réception de ce courrier, de me fournir :

1. Les documents démontrant les recherches effectuées par ALLERGAN sur les trois lots d'implants mammaires, pour lesquels chacun d'entre eux comporte deux des implants mammaires posés chez les patientes chez qui des cas de Lymphomes à large cellules anaplasiques ont été diagnostiqués, parmi l'ensemble des cas de Lymphomes à large cellules anaplasiques diagnostiqués dans le monde entier chez des patientes portant des implants mammaires commercialisés par ALLERGAN;
2. La procédure d'ALLERGAN concernant la surveillance postérieure à la mise sur le marché et mise à jour pour établir clairement que l'évaluation des tendances et du ratio bénéfice/risque doit intégrer les incidents reportés par :
 - i. Région (mondial / Europe / pays local) ;
 - ii. Année de ventes ;
 - iii. Volumes de vente par année ;
 - iv. Surface (lisse ou texturée) des implants mammaires.
3. L'engagement clair d'ALLERGAN concernant l'enregistrement des lots de production, qui devront, à partir de maintenant, être systématiquement revus et mis en question dans le traitement de chaque réclamation et cas de matériovigilance ;
4. La procédure de traitement des anomalies dont la mise à jour précise que le processus de traitement de chaque anomalie et cas de matériovigilance (non-limité aux cancers, cancer du sein, lymphomes et lymphomes à large cellules anaplasiques), lorsque le numéro de lot ou numéro de série du dispositif médical est connu, comporte une revue systématique de l'enregistrement de production des lots.

Consequently, you will be willing, within a period of 2 months upon receipt of this letter, to provide me with :

1. The documentation demonstrating your investigation on the 3 batches of breast implants, each of them including 2 breast implants involved among the cases of Anaplastic Large Cells Lymphomas diagnosed worldwide on patients bearing breast implants manufactured by ALLERGAN ;
2. Your updated Post Market Surveillance procedure stating clearly that the assessment of the trends and of the breast implants Benefit/Risk ratio shall integrate the reported incidents broken down by :
 - regions of occurrence (Worldwide / Europe / local countries) ;
 - years of sales ;
 - sale volumes per year ;
 - surface (smooth or textured) of the breast implants.
3. Your commitment so that the production batch records (*DHR*) shall, from now on, systematically be reviewed and challenged in the processing of each complaint and materiovigilance case ;
4. Your updated Complaint Processing procedure (*SOP12-018*) stating that the processing of each complaint and materiovigilance case (not limited to cancers, cancer-breast, lymphoma and Anaplastic Large Cells Lymphomas cases), when the batch number or serial number of the medical device involved is known, shall include a systematic review of the *DHR*.

Je souhaite attirer votre attention sur le fait qu'en l'absence de réponses de la part d'ALLERGAN au-delà de cette période de deux mois, ou en cas de réponses qui demeureraient non-satisfaisantes de la part d'ALLERGAN, je serais contraint de prendre une décision à l'encontre d'ALLERGAN qui pourrait conduire à la suspension des produits concernés sur le marché.

I wish to draw your attention to the fact that in absence on any response beyond this period of 2 months, or in case of persistent non-satisfactory responses from you, I will be forced to implement a decision that may lead to a suspension of the putting on the market of these products.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'assurance de mes salutations distinguées.

François ~~HEBERT~~

Yours sincerely.

~~Directeur~~ général adjoint

Pièce jointe / Attached : rapport final d'inspection / Final inspection report.