

Décision du 13/03/2025 portant suspension de l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique de la société Institut Georges Lopez-IGL, et retrait du marché de certains lots de la spécialité pharmaceutique Celsior

La directrice générale 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. 5111-1, L. 5111-4, L. 5121-5, L.5121-14-2, L.5124-1, L. 5124-3, L. 5311-1, R.5121-48, R.5124-2 1°, R. 5124-15, R. 5124-46, R. 5313-3 et R. 5313-4 ;

Vu la décision du directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015 modifiée relative aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments à usage humain mentionnées à l'article L. 5121-5 du CSP ;

Vu la décision n° 2021_003_1 du 6 janvier 2021 autorisant la société Institut Georges Lopez – IGL à poursuivre l'activité de fabrication de son établissement pharmaceutique implanté à Saint-Laurent-de-Chamousset (Rhône), 6 route de Saint-Bonnet ;

Vu l'inspection réalisée du 16 au 20 décembre 2024 dans l'établissement pharmaceutique de la société Institut Georges Lopez – IGL ;

Vu la lettre urgente de mise en garde de l'ANSM adressée le 16 janvier 2025 au pharmacien responsable de la société Institut Georges Lopez – IGL ;

Vu le courrier du 21 janvier 2025, complété les 3 et 17 février 2025 du pharmacien responsable de la société Institut Georges Lopez – IGL en réponse à la lettre urgente de mise en garde de l'ANSM du 16 janvier 2025 ;

Vu le rapport préliminaire en date du 7 février 2025 de l'inspection menée du 16 au 20 décembre 2024 dans l'établissement pharmaceutique de la société Institut Georges Lopez – IGL ;

Vu la mise en demeure adressée le 25 février 2025 au pharmacien responsable de la société Institut Georges Lopez – IGL, accompagnée du projet de décision de suspension de l'autorisation d'ouverture et de retrait du marché des lots de la spécialité pharmaceutique Celsior, transmis pour observations ;

Vu les observations orales formulées par la société Institut Georges Lopez – IGL à l'occasion d'une réunion intervenue le 4 mars 2025 dans le cadre de la procédure contradictoire ;

Vu les réponses écrites apportées dans le cadre de la procédure contradictoire, par la société Institut Georges Lopez – IGL le 6 mars 2025 ;

Considérant que l'établissement pharmaceutique implanté à Saint-Laurent-de-Chamousset (Rhône), 6 route de Saint-Bonnet de la société Institut Georges Lopez – IGL est autorisé à exercer l'activité de fabrication de médicaments à usage humain, en application des dispositions de l'article R. 5124-2 1° du CSP ;

Considérant que la spécialité Celsior, solution pour conservation d'organes, seule spécialité pharmaceutique fabriquée dans cet établissement, réservée à l'usage hospitalier et produit selon un procédé de répartition aseptique sous isolateur, est un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) tel que défini à l'article L. 5111-4 du CSP ;

Considérant qu'aux termes des dispositions de l'article L. 5121-5 du CSP « la préparation, l'importation, l'exportation, la

distribution en gros (...) de médicaments doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'ANSM » ;

Considérant que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) constituent l'un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché ;

Considérant en premier lieu que l'inspection menée du 16 au 20 décembre 2024 a mis en évidence 2 écarts critiques concernant **la gestion défaillante de la validation du procédé aseptique et de la surveillance de l'environnement de production de l'isolateur** en raison :

- **d'une gestion défaillante du traitement des déviations critiques relatives à la simulation des procédés aseptiques (APS) et aux surveillances de l'environnement de production de l'isolateur**, susceptible d'entraîner un risque élevé de contamination microbiologique des médicaments fabriqués, du fait notamment d'une contamination récurrente de l'environnement de l'isolateur ce qui est contraire aux points 1.4.xiv et 1.8.vii des BPF, aux points 3.2 et 9.46 de l'Annexe 1 des BPF ;
- de l'utilisation en production de l'isolateur depuis mars 2024, sans maîtrise suffisante du niveau de conformité de cet équipement, et sans la réalisation d'un nombre suffisant d'APS et qu'en l'occurrence il a été relevé qu'un arrêt de 5 semaines a eu lieu après la fabrication d'un lot de Celsior qui s'est avéré par la suite non conforme avec des contaminations, sans qu'aucune APS n'ait été réalisée avant le redémarrage de l'isolateur et alors même que des contaminations récurrentes ont été constatées lors de la répartition de lots après ce redémarrage, ce qui est contraire aux points 9.46 et 9.49 de l'Annexe 1 des BPF ;

Considérant de surcroît qu'en l'espèce l'APS ne doit pas être considérée comme le principal moyen de valider le procédé aseptique dans toutes ses composantes ; que l'efficacité du procédé aseptique doit être déterminée par la conception du procédé, le respect du système qualité pharmaceutique, la maîtrise du procédé, la formation du personnel et l'évaluation des données de surveillance ;

Considérant que ces non conformités sont susceptibles d'entraîner un risque élevé de contamination microbiologique des lots de médicaments fabriqués ;

Considérant en second lieu que cette même inspection a mis en évidence **une gestion défaillante des locaux et des équipements**, notamment en matière de stratégie de qualification et de validation des procédés de nettoyage, ce qui est contraire aux points 3.1, 3.2, 3.3, 3.34, 3.38, 4.10, 5.10 des BPF, aux points 4.13 et 5.5 de l'Annexe 1 des BPF ;

Considérant par ailleurs, que l'inspection a relevé l'absence de stratégie claire et efficiente de qualification et de maintien de l'état qualifié des équipements, ce qui est contraire aux points 3.34 des BPF, aux points 1.5, 3.1 et 4 de l'annexe 15 ;

Considérant en outre, que la qualification et la surveillance de l'environnement de l'isolateur de répartition ne sont pas satisfaisantes eu égard notamment à la qualification de l'isolateur antérieure à l'approbation du protocole de qualification et à l'absence de justification des plans de prélèvement de l'environnement, ce qui est contraire aux points 3.34 des BPF et aux points 4.25, 4.28, 4.29, 9.9 et 9.13 de l'Annexe 1 des BPF ;

Considérant également, qu'aucun test d'identification de l'azote et de fréquence de remplacement des filtres n'a été effectué alors que ce gaz est en contact direct avec le produit fini, ce qui est contraire aux points 3.34 des BPF, aux points 8.1, 6.9, 5.35 de l'Annexe 15 et au point 6.18 de l'Annexe 1 des BPF ;

Considérant que des défaillances et des incohérences ont été relevées dans les rapports approuvés de validation relatifs au bionettoyage et au cycle de bio-décontamination de l'isolateur et des zones à atmosphère contrôlée (ZAC), eu égard notamment à l'absence d'analyse de risque justifiant l'emplacement des indicateurs biologiques et des tests additionnels démontrant l'élimination des résidus de peroxyde d'hydrogène, ce qui est contraire aux points 4.22, 4.33, 4.34, 4.35 et 4.36 de l'Annexe 1 des BPF ;

Considérant enfin que le niveau de suffisance du système de filtration stérilisante n'est pas garanti, ce qui est contraire aux points 8.80, 8.82 vi et 8.87 de l'Annexe 1 des BPF, en raison d'une configuration inadaptée d'installation ;

Considérant en troisième lieu que cette même inspection a mis en évidence **une qualification insuffisante des fournisseurs**, en raison d'insuffisances dans la maîtrise des fournisseurs de matériels critiques de production, tels que les tubulures de lignes de répartition aseptique, ce qui est contraire aux points 5.27, 5.28, 5.29 et 1.4.vi des BPF ;

Considérant que les observations formulées par la société Institut Georges Lopez – IGL les 4 et 6 mars 2025 dans le cadre de la procédure contradictoire ne permettent pas de considérer que l'établissement s'est mis en conformité avec la réglementation en vigueur pour les manquements graves aux BPF relevés lors de l'inspection menée du 16 au 20 décembre 2024 ;

Considérant que ces nombreuses non-conformités aux BPF d'une gravité particulière relevées au cours de l'inspection susvisée sont susceptibles d'entraîner pour les médicaments fabriqués par l'établissement de la société Institut Georges Lopez – IGL un risque élevé de contamination microbiologique des lots de ces médicaments du fait d'une contamination

avérée de l'environnement ;

Considérant que de telles non-conformités aux BPF ne permettent pas de garantir la qualité des médicaments et, en conséquence sont susceptibles d'entraîner un risque important de fabriquer des médicaments non conformes ;

Considérant au vu de ce qui précède que la poursuite de l'activité de fabrication des médicaments de l'établissement de la société Institut Georges Lopez – IGL, situé à Saint-Laurent-de-Chamousset (Rhône), est susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique ;

Considérant enfin, que compte tenu de la particulière gravité du non respect des BPF par l'établissement de la société Institut Georges Lopez – IGL, et du risque de contamination microbiologique des lots de médicaments fabriqués depuis l'utilisation en production de l'isolateur en mars 2024, il convient dans l'intérêt de la santé publique, en application du 5° du I de l'article L. 5121-14-2 du CSP, de retirer les lots de Celsior fabriqués depuis mars 2024 et présents sur le marché ;

Décide

Art. 1er.

L'autorisation accordée à la société Institut Georges Lopez – IGL, référencée n° 2021_003_1 du 6 janvier 2021, est suspendue, jusqu'à sa mise en conformité avec les dispositions du CSP et des BPF susvisées, pour une durée maximale d'un an, en application de l'article R. 5124-15 du CSP.

Art. 2.

Les lots de la spécialité CELSIOR fabriqués depuis mars 2024 et présents sur le marché sont retirés par la société Institut Georges Lopez – IGL.

Art. 3.

Cette décision enregistrée sous la référence n° S 2025_01 entre en vigueur à compter de sa notification à l'intéressé.

Art. 4.

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

Fait à Saint-Denis, le 13/03/2025

Catherine PAUGAM-BURTZ
Directrice générale

● En lien avec cette information



PUBLIÉ LE 13/03/2025

L'ANSM suspend l'activité de l'Institut Georges Lopez et rappelle les lots de Celsior fabriqués depuis mars 2024

MESURES ADMINISTRATIVES

DÉCISIONS DE POLICE SANITAIRE - MÉDICAMENTS