

Le directeur général,

Vu le code de la santé publique (CSP) et notamment les articles L. 4221-1, L. 5121-5, L. 5124-3, L. 5124-11, L. 5124-13, L. 5311-1, R. 5121-37-1, R. 5121-172, R. 5121-173, R. 5121-178, R. 5121-179, R. 5124-2, R. 5124-15, R. 5124-36, R. 5124-46, R. 5124-47, R. 5124-49, R. 5124-52, R. 5124-54 et R. 5313-3 ;

Vu l'arrêté du 13 janvier 2011 relatif aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF) ;

Vu l'arrêté du 28 avril 2005 modifié relatif aux Bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV) ;

Vu la décision n° F 08/140 en date du 11 juin 2008 autorisant la société "LABORATOIRES GENOPHARM" à ouvrir un établissement pharmaceutique à Saint-Thibault-des-Vignes (Seine et Marne), Zone Industrielle de l'Esplanade, 2 rue Niels Bohr ;

Vu la lettre de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en date du 8 août 2011 mettant le pharmacien responsable intérimaire en demeure de mettre l'établissement précité en conformité avec les textes en vigueur ;

Vu les réponses apportées à la mise en demeure et au rapport d'inspection préliminaire par courrier du 25 août 2011 par le pharmacien responsable intérimaire ;

Vu le rapport définitif établi le 10 octobre 2011, à la suite de l'inspection du 7 au 9 juin 2011 par des inspecteurs de l'Afssaps et tenant compte des réponses du pharmacien responsable intérimaire en date du 25 août 2011 à la suite de la lettre de mise en demeure du 8 août 2011 transmettant le rapport préliminaire d'inspection ;

Vu le projet de suspension de l'autorisation d'ouverture de l'établissement précité pour la seule activité d'exploitation, transmis au pharmacien responsable intérimaire en date du 22 novembre 2011 ;

Vu les réponses à la lettre du 22 novembre 2011 et au projet de suspension, adressées en date des 25 et 29 novembre 2011 par le pharmacien responsable nouvellement nommé, et complétées en date du 30 novembre 2011 consécutivement à la réunion à cette date dans les locaux de l'Afssaps ;

Vu le projet de suspension de l'autorisation d'ouverture de l'établissement précité, transmis au pharmacien responsable en date du 9 décembre 2011 ;

Vu la lettre du pharmacien responsable en date du 14 décembre 2011 apportant des réponses au projet de suspension du 9 décembre 2011 et la réunion dans les locaux de l'Afssaps du 15 décembre 2011 ;

Considérant qu'aucune activité de pharmacovigilance n'a été réalisée en 2011 jusqu'au jour de l'inspection et que les engagements annoncés en réponse au projet de suspension nécessitent un délai de mise en œuvre significatif visant à organiser le traitement et l'exploitation des signaux de pharmacovigilance, intégrant la reprise de l'historique ;

Considérant les retards dans la soumission des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance ("Periodic Safety Update Report" - PSURs) ;

Considérant que l'établissement n'a disposé d'aucune personne déclarée en qualité de responsable de la pharmacovigilance telle que définie à l'article R. 5121-178 du CSP entre le 6 juillet 2011 et le 29 novembre 2011 ;

Considérant qu'il n'existe pas de contrat permettant d'identifier quelles sont les opérations assurées respectivement par les sociétés "LABORATOIRES GENOPHARM" (exploitant) et "ALKOPHARMA SARL" (titulaire implanté au Luxembourg d'autorisations de mise sur le marché – AMM), contrairement aux dispositions de l'article R. 5124-2 du CSP ;

Considérant que le contrat établi le 6 avril 2009 entre les sociétés "LABORATOIRES GENOPHARM" et "ALKOPHARMA SA" (fabricant implanté en Suisse), dans lequel cette société se présente comme titulaire de plus de 35 AMM, ne définit pas de façon complète et précise les obligations respectives relatives à la pharmacovigilance entre ces sociétés, ce qui est contraire à l'article R. 5124-47 du CSP et au point 9 du chapitre 6 des BPPV ;

Considérant que le contrat entre les sociétés "ALKOPHARMA SA" et "LABORATOIRES GENOPHARM", daté du 1<sup>er</sup> avril 2004 et transmis au jour de l'inspection, stipule que la société

"LABORATOIRES GENOPHARM" est responsable du maintien à jour des dossiers d'autorisation de mise sur le marché ;

Considérant que les produits dont les "LABORATOIRES GENOPHARM" assurent l'exploitation ne sont pas tous conformes, pour les opérations de fabrication, de contrôle ou de libération aux conditions mentionnées dans les dossiers d'AMM desdites spécialités ;

Considérant l'absence d'explications apportées par les "LABORATOIRES GENOPHARM" quant aux incohérences précitées et l'absence d'information des titulaires quant à la nécessité de mettre à jour les AMM concernées avant la transmission du projet de suspension en date du 22 novembre 2011 ;

Considérant la commercialisation en France et dans la Communauté européenne (CE) de lots de médicaments en provenance de Suisse mais non libérés dans la CE ou l'Espace économique européen, ce qui est contraire aux dispositions de l'accord de reconnaissance mutuelle entre la Suisse et la Communauté européenne, à l'article R. 5124-52 du CSP et au point 2.1 de la ligne directrice 16 des BPF ;

Considérant que les points précités révèlent de graves lacunes dans le système de gestion de la qualité tel que défini au chapitre 1 des BPF ;

Considérant en outre le délai nécessaire à la mise à niveau du système de gestion de la qualité ;

Considérant qu'en qualité de fabricant et importateur, la société "LABORATOIRES GENOPHARM" doit s'assurer que les médicaments qu'elle distribue sont conformes aux caractéristiques auxquelles ils doivent répondre et disposer d'un système de documentation comportant notamment les spécifications et formules de fabrication, conformément aux dispositions des articles R. 5124-49 et R. 5124-54 du CSP ;

Considérant que la société "LABORATOIRES GENOPHARM" a réalisé des opérations d'exportation de médicaments non pourvus d'AMM nationales sans avoir effectué de déclaration préalable auprès de l'Afssaps, ce qui est contraire à l'article L. 5124-11 ;

Considérant enfin que la société "LABORATOIRES GENOPHARM" a réalisé des opérations d'importation de médicaments non pourvus d'AMM mentionnée à l'article L.5121-8 du CSP sans avoir obtenu une autorisation préalable de l'Afssaps, ce qui est contraire à l'article L. 5124-13 du CSP ;

Considérant que les médicaments exploités sont pour la plupart des substances hautement actives, notamment des anticancéreux, mais également des psychotropes ou des produits utilisés dans des traitements d'urgence ;

Considérant que certains des médicaments exploités par la société "LABORATOIRES GENOPHARM" ne disposent pas d'alternatives thérapeutiques actuellement disponibles en France ou que leur substitution nécessite un délai d'adaptation du traitement ou des précautions particulières ;

Considérant que l'absence de maîtrise des activités pharmaceutiques est susceptible d'engendrer des risques pour la santé publique ;

Considérant dès lors qu'un rappel des lots de médicaments mis sur le marché avant la suspension temporaire de toute activité d'exploitation par la société « LABORATOIRES GENOPHARM » est nécessaire ;

Décide :

Art. 1<sup>er</sup> : L'autorisation accordée à la société "LABORATOIRES GENOPHARM", référencée n° F 08/140 en date du 11 juin 2008, est suspendue jusqu'à mise en conformité avec les dispositions de l'article R. 5124-46 du CSP, pour une durée maximum d'un an, en application de l'article R. 5124-15 du CSP.

Art. 2 : Cette décision est enregistrée sous la référence S 11/327.

Art. 3 : La présente décision entre en vigueur à compter de sa notification pour les activités de fabrication et d'importation et à compter du 3 janvier 2012 pour l'activité d'exploitation, à l'exception de l'exploitation des spécialités figurant à l'article 4 pour lesquelles la suspension de l'autorisation d'ouverture entre en vigueur à compter du 20 avril 2012, afin de permettre soit la mise en conformité de l'établissement pharmaceutique, soit le changement d'exploitant de l'ensemble des spécialités concernées.

Art. 4 : Les spécialités visées à l'article 3 sont :

- ADIXONE 50 microgrammes, comprimé sécable (fludrocortisone)
- ALKERAN 2 mg, comprimé pelliculé (melphalan)
- ALKERAN 50 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (IV) (melphalan)
- ALKONATREM 150 mg, gélule (déméclocycline)
- ALLOCHRYSSINE 25 mg solution injectable IM (aurothiopropanolsulfonate de sodium)
- ALLOCHRYSSINE 50 mg solution injectable IM (aurothiopropanolsulfonate de sodium)

- ALLOCHRYSSINE 100 mg solution injectable IM (aurothiopropanolsulfonate de sodium)
- DI-HYDAN 100 mg, comprimé sécable (phénytoïne)
- DOPRAM 2 %, solution injectable (doxapram)
- ETHYOL 50 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion (amifostine)
- ISMELIN (guanéthidine)
- LANVIS 40 mg, comprimé sécable (thioguanine)
- MARSILID 50 mg, comprimé sécable (iproniazide)
- MYAMBUTOL 250 mg, comprimé pelliculé (éthambutol)
- MYAMBUTOL 400 mg comprimé pelliculé sécable (éthambutol)
- MYAMBUTOL 1000 mg/10 ml, solution injectable (IM-IV) en ampoule (éthambutol)
- MYLERAN 2 mg, comprimé pelliculé (busulfan)
- NEPRESSOL 25 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable (dyhydralazine)
- NORMISON 10 mg, comprimé (témazépam)
- NORMISON 20 mg, comprimé (témazépam)
- PHOSPHORE ALKO 750 mg, comprimé effervescent (phosphore)
- PRORACYL 50 mg, comprimé (propylthiouracile)
- PURINETHOL 50 mg, comprimé sécable (mercaptopurine)
- SEMAP 20 mg, comprimé (penfluridol)
- STRIADYNE 20 mg/2 ml, solution injectable en ampoule (triphosadénine)
- TERONAC (mazindol) (ATU)
- TRANDATE 5 mg/ml, solution injectable (labétalol)
- TRANDATE 200 mg, comprimé pelliculé (labétalol)

Art.5 : Les médicaments non listés à l'article 4 font l'objet d'un retrait de lots réalisé par la société "LABORATOIRES GENOPHARM" avant le 3 janvier 2012.

Art.6 : Dès lors qu'elle n'en assure plus l'exploitation, la société "LABORATOIRES GENOPHARM" transfère les stocks de médicaments en sa possession ainsi que ceux issus du retrait de lots prévu à l'article 5 et l'ensemble des données relatives à la pharmacovigilance à tout nouvel exploitant désigné par le titulaire d'AMM ou à tout établissement autorisé indiqué par celui-ci.

Art. 7 : Le directeur de l'inspection et des établissements est chargé de l'exécution de la présente décision.

Fait le 20 décembre 2011

Pr Dominique Maraninchi  
Directeur Général