

Décision du **- 1 OCT. 2019**

relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),

Vu le règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004 ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5124-1 à L. 5124-4 et R. 5124-1 à R. 5124-64 ;

Vu le code des relations entre le public et l'administration, notamment les articles L.112-9 et suivants ;

Vu le décret n° 2017-20 du 9 janvier 2017 relatif aux établissements pharmaceutiques et à l'inspection par l'ANSM et portant simplification de procédures mises en œuvre par cette agence ;

Vu la décision du 15 novembre 2017 relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées ;

Décide :

CHAPITRE I^{ER}

Autorisations d'ouverture et ajout d'une nouvelle activité au sens de l'article R. 5124-2 du code de la santé publique (CSP)

SECTION I

Présentation de la demande et composition du dossier

Art. 1^{er}. – Les demandes d'autorisation d'ouverture mentionnées à l'article L. 5124-3 du CSP sont présentées par le pharmacien responsable, pour les établissements mentionnés à l'article R. 5124-2 du CSP, conformément aux dispositions, selon les cas, de l'article 2, de l'article 3, de l'article 4 ou de l'article 5 de la présente décision.

Ces demandes sont adressées au directeur général de l'ANSM par un dépôt exclusif, sur une plateforme dédiée, d'un dossier spécifique. Il comporte la saisie en ligne de données et le dépôt au format PDF de pièces justificatives. Un accusé de réception du dossier est adressé par voie électronique à l'issue de ce dépôt. Un mode opératoire présentant les modalités d'utilisation de cet outil est mis à la disposition des opérateurs sur le site de l'ANSM.

Art. 2. - La demande d'autorisation d'ouverture comprend les éléments listés ci-dessous. Ces informations doivent permettre d'évaluer la conformité du projet à la réglementation pharmaceutique et d'apprécier l'adéquation entre la nature de l'activité et les moyens mis en œuvre pour l'exercer. Il comporte :

1° Pour la société, l'association ou l'organisme :

a. Toute pièce justificative de la constitution de la personne morale selon les dispositions légales et réglementaires en vigueur, notamment :

- dans le cas d'une société, un extrait du registre du commerce et des sociétés datant de moins de trois mois et faisant apparaître le pharmacien responsable en qualité de dirigeant de l'entreprise ;
- dans le cas d'une association, la copie des statuts complets, datés et dûment signés, accompagnée de l'attestation de déclaration à la préfecture ;
- dans le cas d'un groupement d'intérêt public, la convention constitutive, ou toute autre pièce justificative de la constitution de la personne morale selon les dispositions légales et réglementaires en vigueur.

L'extrait du registre du commerce et des sociétés ou l'objet des statuts de l'association ou de l'organisme mentionne au moins la ou les activités pharmaceutiques pour lesquelles une autorisation est demandée.

b. La copie de la décision intégrale de l'organe social compétent de la personne morale, datée et dûment signée, portant désignation du pharmacien responsable. La décision précise le mandat social du pharmacien responsable et ses pouvoirs qui doivent être conformes aux dispositions des articles R. 5124-34 et R. 5124-36 du CSP.

c. Concernant le pharmacien responsable désigné au point *b*, la copie d'un certificat d'inscription ou de radiation ou une lettre de validation d'expérience ayant été délivré(s) par l'Ordre des pharmaciens; ces documents doivent permettre de justifier que le pharmacien responsable dispose de l'expérience prévue aux articles R. 5124-16 à 18 du CSP.

d. Un engagement signé du pharmacien responsable à disposer d'un pharmacien responsable intérimaire au plus tard à l'ouverture effective de l'établissement pharmaceutique.

e. Pour les établissements mentionnés aux 1° et 2° de l'article R. 5124-2 du CSP, lorsque l'activité concerne des médicaments de thérapie innovante, tels que définis par le règlement n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007, la liste des titres et travaux justifiant de la compétence du pharmacien responsable ou de la personne l'assistant dans les domaines d'activités définis par ce même règlement.

2° Pour l'établissement :

a. Un engagement signé du pharmacien responsable confirmant que les locaux concernés par la demande seront occupés légalement et à quel titre (propriété, location, mise à disposition, etc.), et précisant, si l'entreprise n'est pas propriétaire, la durée légale pendant laquelle elle disposera de ces locaux.

b. L'organigramme projeté reflétant l'organisation pharmaceutique de l'établissement, sur lequel figureront les postes clés (préciser s'ils sont occupés par des pharmaciens) et les liens hiérarchiques et fonctionnels.

c. Les documents officiels justifiant :

- l'adresse physique de l'établissement ;
- le numéro de SIRET, dès son attribution.

d. La description de l'établissement présentant l'emplacement du site et son environnement, ses interfaces avec la (les) société(s) voisine (s), sa superficie, le type de bâtiments.

e. Le plan de situation permettant de situer l'établissement par rapport à son environnement immédiat sur lequel figureront les voies de chemin de fer, les voies publiques, les points d'eau, canaux et cours d'eau.

f. Le plan de masse indiquant tous les bâtiments de l'établissement avec leur affectation, et dans le cas de bâtiments partagés, les interfaces avec les autres sociétés.

g. Des plans lisibles des locaux comprenant :

- un plan coté des locaux, précisant notamment toutes les ouvertures et accès et la localisation des contrôles d'accès, les lieux d'exercice des opérations pharmaceutiques, et le cas échéant, les locaux affectés à d'autres activités ;
- le cas échéant, un ou plusieurs plans précisant les flux des personnes, des matières premières et des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, des produits finis et des déchets liés aux opérations pharmaceutiques ;
- le cas échéant, un plan précisant l'implantation des équipements principaux ;
- en outre, pour les établissements pharmaceutiques se livrant à la fabrication de gaz à usage médical, la configuration détaillée de l'établissement mentionnant tous les lieux dans lesquels seront stockés des gaz en réservoir fixe ou en bouteille et assimilé.

h. La date d'ouverture envisagée de l'établissement et, s'il y a lieu, le calendrier de réalisation des travaux ; le planning comprendra notamment les phases de qualification et de validation (locaux, équipements, système informatisé, procédés de fabrication, nettoyage, etc.).

i. Une note technique décrivant :

- les modalités de mise en œuvre des opérations pharmaceutiques réalisées dans l'établissement ;
- une description du système qualité pharmaceutique ;
- les conditions de sécurisation des locaux et de la documentation pharmaceutique ;
- le circuit d'approvisionnement et de distribution des produits concernés par l'activité pharmaceutique de l'établissement et, pour les établissements distributeurs (4° au 15° de l'article R. 5124-2 du CSP), la catégorie de produits distribués ;
- les moyens de transport et de livraison des produits concernés par l'activité pharmaceutique y compris les conditions de sous-traitance du transport ;
- les opérations pharmaceutiques sous-traitées et les conditions de cette sous-traitance ;
- pour les établissements disposant de locaux de stockage, les dispositions prises pour réguler et suivre la température ;
- le cas échéant, la liste des équipements essentiels nécessaires à l'exercice des opérations envisagées ;
- la description du système d'information incluant l'infrastructure matérielle et logicielle ainsi que les modalités de sauvegarde et de sécurisation ;
- les éléments permettant de justifier que les ressources et les moyens mis en œuvre (personnel, locaux, équipement, etc.) seront adaptés à une activité réalisée dans le respect des référentiels en vigueur.

j. Pour les établissements mentionnés au 1° de l'article R. 5124-2 du CSP, la note comprend également :

- la description détaillée des systèmes de traitement d'air et d'eau, avec les plans correspondants ;
- la description des moyens prévus pour éviter les contaminations croisées au regard des bonnes pratiques de fabrication en vigueur et notamment du point 3.6.

- k.* Pour les établissements mentionnés aux 1° et 2° de l'article R. 5124-2 du CSP :
- la nature des médicaments concernés : à savoir chimique, biologique, homéopathique ou à base de plantes ;
 - les produits particuliers fabriqués, tels que les radiopharmaceutiques, bêta-lactamines, autres antibiotiques hautement sensibilisants, cytotoxiques, substances avec une activité hormonale ou autres substances actives potentiellement dangereuses ;
 - les formes pharmaceutiques ;
 - le cas échéant, la nature des autres produits fabriqués ou importés dans l'établissement.
- l.* Pour les établissements mentionnés au 3° de l'article R. 5124-2 du CSP :
- le cas échéant, la description des conditions de répartition des opérations et responsabilités entre l'établissement pharmaceutique, la maison- mère et les sous-traitants sous forme d'un tableau ;
 - l'identité et les coordonnées des personnes chargées de la pharmacovigilance et la copie de leur diplôme, titre(s) ou certificat(s) : en France (RPV) et en Europe (EUQPPV) et toute justification de qualification appropriée en matière de pharmacovigilance ;
 - la liste des médicaments que le demandeur se propose d'exploiter avec le type de procédure d'autorisation ou d'enregistrement, en précisant le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
- m.* Pour les établissements mentionnés au 4° de l'article R. 5124-2 du CSP le nom de l'entreprise et l'adresse du ou des établissements pharmaceutiques donneurs d'ordre du dépositaire.
- n.* Pour les établissements mentionnés au 5° de l'article R. 5124-2 du CSP, le territoire de répartition envisagé et les moyens mis en œuvre pour assurer le respect des dispositions de l'article R. 5124-59 du même code, au regard notamment de ce territoire.
- o.* Pour les établissements mentionnés au 15° de l'article R. 5124-2 du CSP :
- le type de donneurs d'ordre (structures mentionnées à l'article D. 5125-24-16 du CSP, pharmacies d'officine ou en son nom et pour son compte) ;
 - le cas échéant, le nom et l'adresse de la structure mentionnée à l'article D. 5125-24-16 du CSP, donneur d'ordre de la centrale d'achat pharmaceutique.
- p.* Lorsque l'activité concerne la fabrication et/ou l'importation de médicaments de thérapie innovante, tels que définis par le règlement n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 :
- la nature des cellules ou des produits de thérapies génique et cellulaire et leur mode de conditionnement,
 - la liste des procédures liées à l'activité concernée,
 - la liste des établissements fournisseurs, lorsque le prélèvement est réalisé en France,
 - le cas échéant, les dispositions prises en matière de confinement.

Art. 3. – Pour les établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 14° du CSP, le dossier de demande d'ouverture comprend les pièces mentionnées à l'article 2 de la présente décision à l'exclusion des pièces mentionnées au 1° a) et 2° c) de ce même article.

Art. 4. – En cas de déménagement d'un établissement mentionné à l'article R. 5124-2 3° ou R. 5124-2 1° et 2° du CSP limité à la certification des lots, lorsque l'activité revendiquée est identique à l'activité précédemment autorisée et que l'établissement initial a fait l'objet d'une inspection datant de moins de 3 ans à la date du dépôt de la demande d'autorisation d'ouverture, le dossier comprend :

- les pièces a, c, d, e, f, g et h du 2° de l'article 2 de la présente décision ;
- une note précisant les conditions de sécurisation des locaux et de la documentation pharmaceutique ainsi que les modalités de sécurisation du système d'information dans le nouvel établissement et de sauvegarde des données existantes ;
- une attestation du pharmacien responsable confirmant que le fonctionnement projeté dans le nouvel établissement pour réaliser les opérations pharmaceutiques est identique à celui constaté lors de la dernière inspection et que les engagements pris en réponse au rapport d'inspection correspondant ont bien été mis en œuvre.

Art. 5. – Pour un établissement autorisé, l'ajout d'une nouvelle activité au sens de l'article R. 5124-2 du CSP fait l'objet, conformément aux dispositions de l'article R. 5124-9-1 du même code, d'une demande d'autorisation présentée par le pharmacien responsable. La demande d'ajout d'une nouvelle activité comprend les pièces mentionnées à l'article 2 de la présente décision : 1° c) et e) (le cas échéant), ainsi que toute information pertinente figurant aux paragraphes 2° d) à p) dudit article visant à présenter les modifications et leurs impacts liés à l'introduction de la nouvelle activité.

Alors même que certains éléments peuvent faire l'objet d'une information dans l'état de l'établissement annuel défini à l'article R. 5124-46 du CSP, ils restent à présenter dans le cadre de la demande d'une modification substantielle.

SECTION II

Information de l'ANSM concernant l'ouverture effective et la fermeture des établissements pharmaceutiques

Art. 6. – Le pharmacien responsable fait connaître sans délai au directeur général de l'ANSM selon les dispositions de l'article 8 de la présente décision la date d'ouverture effective de l'établissement. Cette date correspond au démarrage d'au moins une activité pharmaceutique dont la nature devra être précisée.

Art. 7.

I – Le pharmacien responsable adresse au directeur général de l'ANSM selon les dispositions de l'article 8 de la présente décision une lettre l'informant de la date prévue de fermeture définitive d'un établissement pharmaceutique dans les conditions fixées par l'article R. 5124-12 du CSP.

II – La date effective de fermeture définitive de l'établissement est également transmise au directeur général de l'ANSM selon les dispositions de l'article 8 de la présente décision.

Art. 8. – Les informations présentées aux articles 6 et 7 sont à adresser au directeur général de l'ANSM. Les modalités de dépôt et d'accusé de réception sont décrites à l'article 1er de la présente décision.

CHAPITRE II

Modifications relatives aux établissements pharmaceutiques soumises à autorisation préalable

Art. 9. – Toute demande de modification substantielle de l'autorisation d'ouverture mentionnée à l'article R. 5124-10 du CSP est adressée par le pharmacien responsable au directeur général de l'ANSM. Les modalités de dépôt et d'accusé de réception sont décrites à l'article 1er de la présente décision.

Alors même que certains éléments peuvent faire l'objet d'une information dans l'état de l'établissement annuel défini à l'article R. 5124-46 du CSP, ils restent à présenter dans le cadre de la demande d'une modification substantielle.

Cette demande comprend les éléments suivants :

- a. Une note technique décrivant la ou les modifications envisagées et leurs impacts sur les opérations qui sont réalisées dans l'établissement, ainsi que sur les flux et les utilités.
- b. Les locaux concernés par la modification, et en outre :
 - en cas d'extension des locaux, la description de l'établissement présentant l'emplacement du site et son environnement, ses interfaces avec la (les) société(s) voisine (s), sa superficie, le type de bâtiments ;
 - pour les modifications mentionnées au 8°, 9° et 10° de l'article du R. 5124-10 du CSP, un engagement signé du pharmacien responsable confirmant que les locaux concernés par la demande seront occupés légalement et à quel titre (propriété, location, mise à disposition, etc.), et précisant, si l'entreprise n'est pas propriétaire des locaux, la durée légale pendant laquelle cette dernière en disposera ;
- c. Les plans détaillés et lisibles des locaux avant et après modification.
- d. Le calendrier de réalisation de la modification envisagée qui comprendra le cas échéant les phases de qualification et de validation (locaux, équipements, système informatisé, procédés de fabrication, nettoyage, etc.).
- e. Le cas échéant, les dispositions mises en œuvre pendant les travaux pour assurer le fonctionnement de l'établissement dans le respect des bonnes pratiques en vigueur.
- f. Les éléments permettant de justifier que les moyens mis en œuvre (personnel, locaux, équipement, etc.) seront adaptés à la nouvelle activité de l'établissement, dans le respect des bonnes pratiques en vigueur.
- g. Toute information pertinente relative à la modification prévues à l'article 2, 2° de la présente décision.

CHAPITRE III

Modifications relatives aux entreprises pharmaceutiques soumises à déclaration

Art. 10. – Selon les dispositions des articles R. 5124-10-1, 4° et R. 5124-35 du CSP, l'entreprise ou l'organisme informe, par voie électronique au moyen d'un portail dédié, dans le mois qui suit sa mise en œuvre, le directeur de l'ANSM de la désignation d'un nouveau pharmacien responsable défini à l'article L. 5124-2 du CSP. Une copie électronique du (des) certificat (s) d'inscription à l'Ordre des pharmaciens est jointe à la déclaration.

Art. 11. – Les modifications prévues à l'article R. 5124-10-1, 1°, 2°, 3°, 5° et 6° du CSP sont adressées par le pharmacien responsable au directeur général de l'ANSM. Les modalités de dépôt et d'accusé de réception sont décrites à l'article 1er de la présente décision.

Art. 12. – Pour les modifications prévues à l'article R. 5124-10-1, 1° à 3° du CSP, relatives au changement de dénomination sociale, de forme juridique ou au transfert de siège social, le dossier de déclaration comprend :

- Un extrait du registre du commerce et des sociétés, datant de moins de trois mois et faisant apparaître le pharmacien responsable en qualité de dirigeant de l'entreprise ;
- La copie intégrale de la décision de l'organe social compétent, datée et dûment signée approuvant la modification.

Pour les modifications prévues à l'article R. 5124-10-1, 3° et 5° du CSP, relatives au changement de libellé de l'adresse du siège social ou de l'établissement pharmaceutique, le dossier de déclaration comprend :

- Une copie du document administratif justifiant le changement de libellé de l'adresse physique de l'établissement pharmaceutique ;
- Et pour le changement de libellé de l'adresse du siège social, un extrait du registre du commerce et des sociétés, datant de moins de trois mois et faisant apparaître le pharmacien responsable en qualité de dirigeant de l'entreprise.

Pour la modification prévue à l'article R. 5124-10-1, 6° du CSP, relative à la cessation d'une activité ou d'une opération pharmaceutique dans l'établissement pharmaceutique, le dossier comprend une lettre du pharmacien responsable en informant le directeur général de l'ANSM.

CHAPITRE IV

Changement de titulaire d'une autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique

Art. 13. – Le changement de titulaire d'une autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique mentionnée à l'article L. 5124-3 du CSP, à la suite notamment d'une fusion, d'une cession/acquisition, d'une mise en location-gérance ou d'une cessation de mise en location-gérance, est soumis à une autorisation préalable selon les dispositions de l'article R. 5124-13 du CSP. Les modalités de dépôt et d'accusé de réception sont décrites à l'article 1er de la présente décision.

I. Au plus tard un mois avant la date de changement :

Le dossier de demande de changement de titulaire de l'autorisation d'ouverture de l'établissement, présenté conjointement par les pharmaciens responsables de chaque société, comprend :

A. *Pièces concernant les deux sociétés*

- Lettre de demande du pharmacien responsable de chaque société attestant que l'organe social compétent de sa société a approuvé la procédure visant à ce changement de titulaire de l'autorisation ;
- Copie du projet de l'acte juridique entraînant le changement de titulaire de l'autorisation d'ouverture.

B. *Pièces relatives au futur titulaire*

- Document établi par le pharmacien responsable précisant les conditions dans lesquelles les activités seront exercées dans l'établissement après les opérations ayant conduit au changement de titulaire de l'autorisation d'ouverture ;
- Extrait du registre du commerce et des sociétés datant de moins de trois mois, faisant apparaître le pharmacien responsable en qualité de dirigeant de l'entreprise.

C. *Pièces relatives au pharmacien responsable du futur titulaire*

C.1 Dans le cas où le futur titulaire de l'autorisation d'ouverture dispose déjà d'un établissement pharmaceutique :

- Certificat d'inscription à la section compétente de l'Ordre des pharmaciens en qualité de pharmacien responsable.

C.2 Dans le cas où le futur titulaire de l'autorisation d'ouverture ne dispose pas d'un établissement pharmaceutique :

- Copie de la décision intégrale de l'organe social compétent de la personne morale, datée et dûment signée, portant désignation du pharmacien responsable. La décision précise le mandat social du pharmacien responsable et ses pouvoirs qui doivent être conformes aux articles R. 5124-34 et R. 5124-36 du CSP ;

- Documents justifiant de l'expérience professionnelle du pharmacien responsable, mentionnée aux articles R. 5124-16 et 17 ou R. 5124-18 du CSP : copie d'un certificat d'inscription ou de radiation ou lettre de validation d'expérience délivrée par l'Ordre des pharmaciens.

II. Afin de permettre la mise à jour de l'autorisation de l'établissement, lorsque le changement autorisé par l'ANSM est effectif :

- Lettre du pharmacien responsable du nouveau titulaire confirmant l'effectivité du changement et attestant que celui-ci a été réalisé selon les conditions décrites dans le dossier de demande initial (en particulier le projet d'acte et la note relative à l'activité exercée) ;

- Tout document permettant de justifier du numéro de SIRET de l'établissement.

CHAPITRE V

Changement de titulaire d'une partie de l'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique

Art. 14. – Le changement de titulaire d'une partie de l'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique présenté à l'article R. 5124-14 du CSP est subordonné à une modification de l'autorisation initiale d'ouverture dans les conditions prévues à l'article R. 5124-10 et à la délivrance d'une autorisation d'ouverture accordée à l'acquéreur dans les conditions définies aux articles R. 5124-6 et R. 5124-7.

Le pharmacien responsable de l'entreprise cédant une partie de l'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique dont elle est propriétaire, devra adresser à l'ANSM les modifications afférentes et consécutives à ce changement partiel en application de l'article R. 5124-10 ou de l'article R. 5124-10-1 et selon les dispositions des chapitres II ou III de la présente décision.

Les modalités de dépôt et d'accusé de réception sont décrites à l'article 1er de la présente décision.

CHAPITRE VI

Dispositions finales

Art. 15. – La décision du directeur général de l'ANSM du 15 novembre 2017 relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du CSP, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées, est abrogée.

Art. 16. - Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision, qui est publiée sur le site internet de l'ANSM.

Dr Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

Directrice générale adjointe