

Dossier de demande d'extension de l'autorisation d'un établissement pharmaceutique à l'activité de fabricant / importateur (article R. 5124-9-1 du code de la santé publique)

Ce dossier de demande d'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique vise à permettre à l'ANSM d'évaluer, y compris en l'absence d'enquête préalable dans les locaux, l'adéquation entre l'organisation mise en place par le demandeur et les exigences réglementaires en vigueur. Il doit démontrer que le demandeur a non seulement une connaissance approfondie de l'activité revendiquée et de ses contraintes (circuit des produits fabriqués ou importés, liens avec les autres intervenants [titulaire d'AMM, exploitant, sous-traitants, autres fabricants, importateur, distributeur, prestataires, maison-mère, etc.]) mais qu'il a également une parfaite conscience des points critiques de celle-ci et qu'il dispose des moyens adaptés pour les maîtriser. Toutes les rubriques doivent être renseignées et toute absence de réponse doit être justifiée.

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS SUR LE DEMANDEUR

Entreprise/organisme

- dénomination sociale (conforme au Kbis)
- forme juridique
- adresse du siège social
- n° SIREN (9 chiffres)

Etablissement objet de la demande

- adresse de l'établissement
- n° SIRET (14 chiffres)

Pharmacien responsable

- nom et prénom
- adresse électronique
- téléphone et téléphone portable

PIÈCES A FOURNIR

(cf. décision du directeur général de l'ANSM en vigueur)

Pièces concernant le pharmacien responsable et le pharmacien responsable intérimaire

- 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 (sections B ou E) ; ces documents doivent permettre de justifier que le pharmacien responsable dispose de l'expérience prévue aux articles R. 5124-16 à 18 du code de la santé publique
- la liste des titres et des travaux justifiant de la compétence du pharmacien responsable ou de la personne l'assistant dans les domaines d'activités définis par le règlement n°1394/2007 (thérapies innovantes)

Pièces concernant l'établissement pharmaceutique

Le dossier doit définir clairement et précisément le périmètre de l'établissement pharmaceutique (mise en évidence des « zones pharmaceutiques » et de celles qui ne le sont pas).

Le dossier doit pouvoir démontrer que les principes des BPF et des BPDG concernant les locaux s'appliquent, en particulier :

- les locaux concernés par les activités pharmaceutiques doivent être conçus et agencés de façon à permettre la bonne réalisation des opérations ;
- il doit exister une adéquation entre les surfaces des locaux affectés aux zones d'activité (réception, stockage, fabrication, contrôle de la qualité, etc.) et le volume global d'activité envisagé.

Un établissement pharmaceutique doit, en outre, avoir une complète indépendance vis-à-vis de son environnement proche ; dans le cas où il serait implanté dans les mêmes bâtiments que d'autres sociétés, il doit exister une séparation totale qui doit être décrite dans le dossier.

- 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

Cette description permet :

- de situer l'établissement dans son environnement immédiat (voisinage : nom et activité) et au sein du bâtiment (immeuble, entrepôt, etc.) dans lequel il est implanté,
- d'identifier les risques potentiels, par exemple proximité d'activités industrielles classées notamment SEVESO (dans ce cas, les mesures prises pour maîtriser les risques doivent être décrites),
- d'apprécier l'interface avec la (les) société(s) voisine(s) et donc de démontrer l'autonomie nécessaire de l'établissement pharmaceutique.

Cette description peut s'accompagner de photographies des locaux.

- 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

Le plan de situation accompagne la description de l'établissement (une vue satellite avec les indications lisibles des rues peut convenir).

- 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

Le plan de masse est distinct du plan de situation ; il mentionne les limites de l'établissement (périmètre pharmaceutique) et permet de visualiser toutes les ouvertures et les interfaces avec l'extérieur ; il comporte une échelle, une légende et il est orienté.

- 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

Pour toutes les activités, les plans fournis doivent être **lisibles**, comporter une **légende**, faire apparaître toutes les ouvertures et préciser leur nature (portes, fenêtres, issues de secours), indiquer le bureau du pharmacien responsable ou du pharmacien délégué. Ils doivent en outre refléter l'agencement prévu au moment de l'ouverture effective.

Les divers flux doivent être clairement identifiables.

En cas de partage de bâtiment, les **interfaces** avec les sociétés voisines [zones potentiellement communes telles que les zones d'accueil, certains locaux sociaux (salle de repos, cafétéria), etc.] doivent également être bien identifiées.

Doivent apparaître sur les plans, clairement identifiés :

- toutes les zones d'activité de fabrication, de contrôle ou de stockage,
- les zones spécifiques de stockage (quarantaine, produits défectueux, zones à température dirigée, stupéfiants, etc.),
- les zones destinées à la documentation.

Les plans doivent être en cohérence avec la note technique.

- 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

- un plan précisant l'implantation des équipements principaux

- le cas échéant, la configuration détaillée de l'établissement mentionnant tous les lieux dans lesquels seront stockés des gaz en réservoir fixe ou en bouteille et assimilé

- une lettre de demande d'extension de l'autorisation d'ouverture

Cette lettre doit être signée par le pharmacien responsable.

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

L'ouverture d'un établissement pharmaceutique est soumise à autorisation préalable. Le dépôt de la demande doit être compatible avec le délai d'instruction de 90 jours **qui n'est ouvert qu'à la réception d'un dossier recevable**. Il est à noter que la date d'ouverture envisagée doit prendre en compte les délais appropriés nécessaires pour que l'établissement soit organisé et puisse fonctionner dans le respect de la réglementation. Concernant les validations/qualifications, les principaux éléments des plans directeurs doivent être fournis.

- toute information pertinente visant à présenter les modifications et leurs impacts liés à l'introduction de la nouvelle activité

Note technique
Ce document doit être rempli intégralement et en respectant l'ordre défini. Préciser « non applicable » le cas échéant.
<i>Cette note est importante car elle doit permettre d'évaluer le degré d'organisation et de maîtrise de l'activité au regard des exigences des bonnes pratiques au travers du système qualité et du système documentaire correspondant.</i>
<i>Concernant l'activité de fabrication, des fiches techniques thématiques n° 1 à 7 sont disponibles sur le site internet de l'ANSM [rubrique Activites/Autorisations-d-ouverture-d-etablissement-pharmaceutique/Aide-administrative-et-technique].</i>
•modalités de mise en œuvre des opérations pharmaceutiques réalisées dans l'établissement
<i>Si l'activité fait l'objet d'une sous-traitance, les éléments spécifiques sont également à décrire dans le paragraphe dédié.</i>
Production (synthétiser les modalités de mise en œuvre des opérations pharmaceutiques concernées)
Matières premières et articles de conditionnement (acquisition)
Opérations de fabrication : produits intermédiaires et vrac
Opérations de conditionnement primaire
Opérations de conditionnement secondaire
Produits finis
Produits refusés, récupérés et retournés
Validation des procédés de fabrication (conditionnement inclus)
Contrôle de la qualité (synthétiser les modalités de mise en œuvre des opérations pharmaceutiques concernées)
Prélèvement
Contrôle physico-chimique
Contrôle microbiologique
Contrôle biologique
Certification et libération des lots (qualification, documentation)
Importation
<i>Ce point doit permettre d'apprécier la capacité de l'importateur à maîtriser les circuits de plus en plus complexes de produits finis, vrac ou intermédiaires destinés au territoire de l'EEE.</i>
Décrire de façon globale les circuits des produits et les interfaces entre les différents intervenants (lieux et acteurs) (fabrication, importation physique, prélèvement, contrôle de la qualité, certification, exploitant, etc.). Un schéma d'ensemble ou un logigramme accompagne cette description.
Présenter de façon détaillée les éléments suivants :
Liens entre le titulaire d'AMM, l'exploitant, le(s) fabricant(s) et l'importateur

Circuit d'importation (pays) et conditions de transport des produits
Audits des fabricants en pays tiers
Modalités de certification des lots
Réclamation, retours, médicaments suspectés de falsification et rappel ou retrait du marché (<i>synthétiser les modalités de mise en œuvre des opérations pharmaceutiques concernées</i>)
Réclamations
Retour des médicaments
Médicaments suspectés d'être falsifiés
Rappel ou retrait du marché de médicaments
• description du système qualité pharmaceutique
Personnel (formation, qualification, délégation pharmaceutique, astreinte pharmaceutique)
Gestion de la documentation (liste des procédures)
Revue qualité des produits
Gestion du risque qualité
Auto-inspection
Qualification des équipements
• conditions de sécurisation des locaux et de la documentation pharmaceutique
Décrire le système :
<ul style="list-style-type: none"> ▪ de contrôle d'accès à l'établissement en général (badge, octroi des droits d'accès...); ▪ de protection contre les risques d'intrusion par des personnes non autorisées pendant et hors des jours et heures ouvrables (gardiennage, vidéosurveillance, alarmes...); ▪ de contrôle des lieux et conditions de stockage et d'archivage de la documentation pharmaceutique; ▪ de sauvegarde informatique, ainsi que les modalités de protection des supports physiques et les modalités de restauration.
• circuit d'approvisionnement et de distribution des produits concernés par l'activité pharmaceutique de l'établissement
Décrire les circuits types des produits depuis le fabricant et/ou l'importateur jusqu'aux distributeurs (dépositaire, grossiste-répartiteur, distributeur en gros à l'exportation, pharmacies à usage intérieur, officines, etc.) et les modalités de traçabilité des lots en amont et en aval. Cette description s'accompagne d'un schéma d'ensemble ou d'un logigramme.
• moyens de transport et de livraison des produits concernés par l'activité pharmaceutique y compris les conditions de sous-traitance du transport
Décrire les mesures prévues pour que le transport et la livraison des médicaments s'effectuent dans des conditions garantissant leur bonne conservation, leur intégrité et leur sécurité.
Transport

Conteneurs, emballage et étiquetage
Produits nécessitant des conditions spéciales de transport
• opérations pharmaceutiques sous-traitées et les conditions de cette sous-traitance
<i>Présenter un tableau reprenant pour chaque sous-traitant / donneur d'ordre, prestataires de services, les opérations sous-traitées, la date du contrat/cahier des charges et la date de l'audit réalisé ou planifié</i>
• dispositions prises pour réguler et suivre la température des locaux de stockage
• description détaillée des systèmes de traitement d'air et d'eau, avec les plans correspondants
<i>Voir les fiches techniques ad hoc disponibles sur le site : http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-d-ouverture-d-etablissement-pharmaceutique/Aide-administrative-et-technique/(offset)/1. (page 2)</i>
• description des moyens prévus pour éviter les contaminations croisées au regard des bonnes pratiques de fabrication en vigueur et notamment du point 3.6.
<i>Préciser les mesures mises en place pour éviter les contaminations croisées (production en zone séparée, travail par campagne, nettoyage approprié, etc.).</i>
• 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
<i>En cas d'introduction de substances hautement actives, décrire la démarche mise en œuvre pour maîtriser le risque.</i>
• formes pharmaceutiques
<i>Rappel : la liste des formes doit être cohérente avec la liste des équipements prévus.</i>
• la nature des autres produits fabriqués ou importés dans l'établissement, le cas échéant
• liste des équipements essentiels nécessaires à l'exercice des opérations envisagées, le cas échéant
<i>Répertorier, suivant l'activité, les équipements de production ainsi que les principaux équipements de laboratoire, les chambres froides, les chambres fortes, les automates, convoyeurs, véhicules de livraison, etc. Ces éléments peuvent être présentés sous forme de tableaux qui préciseront également leur localisation.</i>
• description synthétique du système d'information incluant l'infrastructure matérielle et logicielle ainsi que les modalités de sauvegarde et de sécurisation
<i>Concernant les équipements informatiques, les informations attendues permettent de comprendre la structure du système (serveur, réseau, y compris la description du rattachement avec la maison mère le cas échéant, la localisation du service informatique [groupe, interne, sous-traitance]), les logiciels utilisés, le hardware [ordinateurs, PDA (personal digital assistant)], la maintenance du système, etc.</i>
Structure du système d'information
Equipements (hardware) et localisation
Logiciels

Description des modalités de protection ainsi que l'accessibilité et l'exactitude des données au sein des systèmes informatisés
Réalisation de sauvegardes régulières et capacité de restauration des données contrôlées
Modalités relatives au mode dégradé en cas de défaillance ou d'arrêt du système
Gestion des droits dans le système d'information
<ul style="list-style-type: none"> • 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
<i>Mettre ces éléments en perspective pour justifier le caractère adapté des moyens. Exemple le nombre d'employés affectés aux différentes opérations pharmaceutiques, leurs compétences et/ou leur formation, la surface des locaux, les outils informatiques, etc. au regard du volume d'activité prévu (exemple nombre de produits à fabriquer ou le nombre de donneurs d'ordre).</i>
Cas des médicaments de thérapie innovante (règlement n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007)
<ul style="list-style-type: none"> • nature des cellules ou des produits de thérapies génique et cellulaire et leur mode de conditionnement
<ul style="list-style-type: none"> • liste des procédures liées à l'activité concernée
<ul style="list-style-type: none"> • liste des établissements fournisseurs lorsque le prélèvement est réalisé en France
<ul style="list-style-type: none"> • dispositions prises en matière de confinement, le cas échéant