

## Dossier de demande d'extension de l'autorisation d'un établissement pharmaceutique à l'activité d'exploitant

(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 exploités, liens avec les autres intervenants [titulaire d'AMM, fabricant, 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

Pièces concernant l'établissement pharmaceutique
<p><i>Le dossier doit définir clairement et précisément le périmètre de l'établissement pharmaceutique (pour lequel la réglementation s'applique), en particulier s'il n'est pas confondu avec le périmètre du site occupé par l'entreprise.</i></p> <p><i>Le dossier doit pouvoir démontrer que les principes des BPF et BPDG concernant les locaux s'appliquent, en particulier :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>les locaux concernés par les activités pharmaceutiques doivent être conçus et agencés de façon à permettre la bonne réalisation des opérations ;</i></li> <li>▪ <i>il doit exister une adéquation entre les surfaces des locaux affectés aux zones d'activité (bureaux, stockage de documentation, réception/stockage, préparation de commande, etc.) et le volume global d'activité envisagé.</i></li> </ul> <p><i>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, les moyens assurant la séparation doivent être décrits dans le dossier.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul>
<p><i>Cette description permet :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>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,</i></li> <li>▪ <i>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),</i></li> <li>▪ <i>d'apprécier l'interface avec la (les) société(s) voisine(s) et donc de démontrer l'autonomie nécessaire de l'établissement pharmaceutique.</i></li> </ul> <p><i>Cette description peut s'accompagner de photographies des locaux.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• le plan de situation permettant de situer l'établissement par rapport à son environnement immédiat sur lequel figurent les voies de chemin de fer, les voies publiques, les points d'eau, canaux et cours d'eau</li> </ul>
<p><i>Le plan de situation accompagne la description de l'établissement (une vue satellite avec les indications lisibles des rues peut convenir).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul>
<p><i>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.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul>
<p><i>Pour toutes les activités, les plans fournis doivent être <b>lisibles</b>, comporter une <b>légende</b>, faire apparaître toutes les ouvertures et préciser leur nature (portes, fenêtres, issues de secours), indiquer les locaux où seront réalisées les opérations pharmaceutique en général et le lieu d'exercice du pharmacien responsable ou du pharmacien délégué en particulier (agencement prévu au moment de l'ouverture effective).</i></p> <p><i>Les divers flux (personnel et produits en cas d'activité de stockage) doivent être clairement identifiables.</i></p> <p><i>En cas de partage de bâtiment, les <b>interfaces</b> 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.</i></p> <p><i>Doivent apparaître sur les plans, clairement identifiés :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>les lieux d'exercice des activités pharmaceutiques d'exploitation et les lieux de stockage et d'archivage de la documentation pharmaceutique et le cas échéant, des échantillons médicaux,</i></li> <li>▪ <i>si l'établissement stocke des médicaments, toutes les zones relatives à cette activité (réception, stockage, préparation de commande, expédition, etc.) et les zones spécifiques (produits défectueux, produits retournés ou rappelés, zones à température dirigée, stupéfiants, etc.).</i></li> </ul> <p><i>Les plans doivent être en cohérence avec la note technique.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• un plan précisant l'implantation des équipements principaux en cas de stockage de produits</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• une lettre de demande d'extension de l'autorisation d'ouverture</li> </ul>
<p><i>Cette lettre doit être signée par le pharmacien responsable.</i></p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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, etc.)</li> </ul>
<p><i>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 <b>qui n'est ouvert qu'à la réception d'un dossier recevable</b>. 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.</i></p> <p><i>Concernant les validations/qualifications, les principaux éléments des plans directeurs doivent être fournis.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• toute information pertinente visant à présenter les modifications et leurs impacts liés à l'introduction de la nouvelle activité</li> </ul>
<p><b>Note technique</b></p>
<p><b>Ce document doit être rempli intégralement et en respectant l'ordre défini. Préciser « non applicable » le cas échéant.</b></p>
<p><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></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>modalités de mise en œuvre des opérations pharmaceutiques réalisées dans l'établissement</b></li> </ul>
<p><i>Si l'activité fait l'objet d'une sous-traitance, les éléments spécifiques sont également à décrire dans le paragraphe dédié.</i></p>
<p><b>Publicité</b></p>
<p>Décrire les modalités prévues d'élaboration et de validation de <b>tous</b> les types d'éléments publicitaires (y compris le circuit de vérification et d'approbation des bons à tirer [BAT]) afin de respecter :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la conformité au résumé des caractéristiques du produit [RCP],</li> <li>- les stratégies thérapeutiques recommandées par la haute autorité de santé [HAS],</li> <li>- les conditions de conservation et d'archivage.</li> </ul> <p>Cette description peut s'accompagner d'un logigramme.</p>
<p>Décrire les dispositions en cas de refus de visa ou d'interdiction de document promotionnels (arrêt de diffusion, bilan des retours, destruction, etc.).</p>
<p>Décrire, le cas échéant, les modalités de distribution des échantillons médicaux gratuits (y compris le système de traçabilité en place [papier ou informatique]).</p>
<p>Décrire, le cas échéant, l'organisation de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments (réseau propre ou réseau prestataire de service, formation initiale et continue, y compris à la pharmacovigilance (PhV), certification de l'activité ; en cas de sous-traitance, présenter les responsabilités de chacune des parties pour la formation des visiteurs médicaux et les modalités de notification des effets indésirables.</p>
<p><b>Information médicale</b></p>
<p>Décrire l'organisation prévue de l'information médicale et les modalités de traitement des demandes et de validation des réponses suivant leur origine (patients, professionnels de santé). Cette description peut s'accompagner d'un schéma.</p>
<p><b>Pharmacovigilance</b></p>
<p><i>Cf. chapitres 4 et 7 des bonnes pratiques de pharmacovigilance (décision du directeur général de l'ANSM du 2 février 2018).</i></p>

<p>Décrire <b>de façon globale</b> le système prévu, y compris en cas de sous-traitance. Cette description doit inclure, le cas échéant, les interfaces et le partage des rôles et responsabilités avec les différentes filiales et la maison mère, ou les prestataires (existence d’audits, de contrats et de cahier des charges). Un logigramme <b>accompagne</b> cette description.</p>
<p>Présenter <b>de façon détaillée</b> les modalités prévues pour opérations suivantes :</p>
<p><b>Recueil des notifications d’effet indésirable [EI]</b> (circuit de notification, système de recueil y compris en dehors des heures d’ouverture de l’établissement ; lien avec la gestion des réclamations)</p>
<p><b>Evaluation scientifique et traitement des informations recueillies</b> (méthode de détermination de l’imputabilité, type de codage ; information et relance du notificateur ; contrôle de la qualité des données (doublons) ; réconciliation des informations avec les réclamations)</p>
<p><b>Gestion du dossier permanent</b> et les mesures mises en place pour respecter, dans les délais définis, sa mise à disposition aux autorités de santé</p>
<p><b>Archivage</b></p>
<p><b>Veille bibliographique</b> internationale et non indexée ; fréquence et sources d’information, interfaces avec les autres intervenants le cas échéant</p>
<p><b>Déclaration des cas</b> par voie électronique à la banque de données européenne <b>EudraVigilance</b></p>
<p><b>Élaboration des PSUR</b> (Periodic Safety Update Report) / Rapports périodiques actualisés de sécurité</p>
<p><b>Validation et transmission des PSUR</b> aux autorités (place du PR)</p>
<p><b>Audits du système de PV</b> (champ de l’audit, qualification des intervenants, fréquence, etc.)</p>
<p><b>Système de gestion des risques</b> et de surveillance des résultats des mesures de réduction des risques pour les médicaments concernés</p>
<p><b>Sécurité</b> des moyens de <b>stockage</b> et <b>transmission</b> des données et respect de la confidentialité des patients et des notificateurs</p>
<p><b>Suivi / retrait de lots</b></p>
<p>Présenter <b>de façon détaillée</b> les modalités prévues pour les opérations suivantes :</p>
<p><b>Interactions avec le fabricant</b> pour la gestion des réclamations qualité</p>
<p><b>Modalités de suivi des lots</b> (dossier de distribution, liste des destinataires, garantie du statut certifié des lots distribués, liens avec le/les dépositaire(s))</p>

<b>Modalités de retrait des lots</b>
<b>Autres dispositions spécifiques aux exploitants liés à la maîtrise de la chaîne d'approvisionnement et de la distribution</b>
<b>Système d'astreinte pharmaceutique</b> hors des jours et heures ouvrables.
<b>Lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments</b>
<i>Décrire l'organisation prévue pour disposer d'un centre d'appel d'urgence permanent mentionné à l'article R.5124-49-1 du CSP et transmettre à l'ANSM les informations requises.</i>
Mesures envisagées pour <b>prévenir</b> les ruptures des produits devant être exploités
<b>Maîtrise des MP/AC</b> Description du processus d'agrément des fournisseurs de substances actives qui entrent dans la composition des médicaments exploités, de gestion des articles de conditionnement (notice, étui) et des règles d'étiquetage (élaboration, mise à jour, validation, etc.) et des modalités de mise en place et de suivi de la sérialisation.
<b>Autres activités</b> (promoteur d'essais cliniques, courtage de médicaments, activités non pharmaceutiques, etc.)
<b>• description synthétique du système qualité pharmaceutique pour les points suivants :</b>
<b>Personnel</b> (formation, qualification, délégation pharmaceutique, astreinte pharmaceutique)
Gestion de la <b>documentation</b> (liste des procédures)
<b>Gestion des anomalies</b>
<b>Auto-inspection</b>
<b>Revue qualité des produits</b> (organisation, intervenants, fréquence)
<b>Gestion du risque qualité</b>
<b>• conditions de sécurisation des locaux et de la documentation pharmaceutique</b>
<i>Décrire le système :</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ de contrôle d'accès à l'établissement en général (badge, octroi des droits d'accès...) ;</li> <li>▪ de protection contre les risques d'intrusion par des personnes non autorisées pendant et hors des jours et heures ouvrables (gardiennage, vidéosurveillance, alarmes...);</li> <li>▪ de contrôle des lieux et conditions de stockage et d'archivage de la documentation ;</li> <li>▪ de sauvegarde informatique, ainsi que les modalités de protection des supports physiques et les modalités de restauration.</li> </ul>

<p>Si des opérations de stockage sont effectuées, notamment en ce qui concerne les échantillons médicaux, décrire les conditions : local, enregistrement des températures, zone de réception et d'expédition distincte de la zone de stockage, zone de quarantaine pour les produits rappelés ou retournés.</p>		
<p>Décrire les conditions de stockage / archivage des dossiers d'AMM et des données de pharmacovigilance (les dossiers d'AMM doivent être conservés dans un emplacement bien défini permettant de reconstituer l'historique)</p>		
<p><b>• circuit d'approvisionnement et de distribution des produits concernés par l'activité pharmaceutique de l'établissement</b></p>		
<p><i>Décrire la chaîne d'approvisionnement dans sa globalité en incluant 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.) en lien avec l'exploitant, et les modalités de traçabilité des lots en amont et en aval (y compris pour les grossistes répartiteurs). Cette description s'accompagne d'un logigramme qui précise la place de l'exploitant.</i></p>		
<p><b>• moyens de transport et de livraison des produits concernés par l'activité pharmaceutique y compris les conditions de sous-traitance du transport</b></p>		
<p><i>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.</i></p>		
<p><b>• opérations pharmaceutiques sous-traitées et les conditions de cette sous-traitance</b></p>		
<p><i>Présenter un tableau reprenant pour chaque sous-traitant / donneur d'ordre, prestataires de services, les opérations sous-traitées, la date prévue ou effective de signature du contrat/cahier des charges et la date de l'audit réalisé ou planifié ; le cas échéant, décrire les conditions de répartition des opérations et des responsabilités entre l'établissement pharmaceutique et la maison- mère quand elle prend en charge une partie de l'activité relevant de l'exploitant.</i></p>		
<p><b>• en cas de stockage, dispositions prises pour réguler et suivre la température des locaux de stockage</b></p>		
<p><b>• le cas échéant, la liste des équipements essentiels nécessaires à l'exercice des opérations envisagées</b></p>		
<p><i>Répertorier, le cas échéant, les équipements de stockage et de distribution (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></p>		
Equipement	Destination	Localisation
<p><b>• description synthétique du système d'information incluant l'infrastructure matérielle et logicielle ainsi que les modalités de sauvegarde et de sécurisation</b></p>		
<p><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></p>		
<p><b>Structure du système d'information</b></p>		
<p><b>Equipements (hardware) et localisation</b></p>		
<p><b>Logiciels</b></p>		

Décrire les <b>modalités de protection</b> ainsi que l' <b>accessibilité</b> et l' <b>exactitude</b> des données au sein des systèmes informatisés				
Réalisation de <b>sauvegardes</b> régulières et capacité de <b>restauration</b> des données contrôlée				
Existence de procédures relatives au mode dégradé en cas de <b>défaillance</b> ou d' <b>arrêt du système</b>				
<b>Gestion des droits</b> dans le système d'information				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>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</b></li> </ul>				
<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 exploiter).</i>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>identité, coordonnées des personnes chargées de la pharmacovigilance et 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</b></li> </ul>				
<i>Ce point concerne la personne responsable de la PV résidant et exerçant dans un Etat membre de l'Union européenne (EQQPPV) ou de l'Espace économique européen et la personne de référence en matière de PV localisée en France.</i>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>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</b></li> </ul>				
<i>Cette liste sera présentée sous forme de <b>tableau</b> comprenant pour chaque médicament : le nom du titulaire, nom du fabricant/importateur certificateur, le type d'autorisation [AMM (type de procédure), ATU], les éventuelles autres spécificités (générique, importation ou distribution parallèle, RTU, MITM, sous surveillance renforcée, orphelins, sans alternative thérapeutique, etc.)</i>				
Spécialité	Titulaire (nom et pays)	Certificateur (nom et pays)	Type d'autorisation	Autres spécificités