

# 1<sup>ère</sup> partie :

## Le décret Etablissements

décret n° 2008-834 du 22 août 2008 relatif aux établissements pharmaceutiques et à l'importation de médicaments à usage humain

*Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé*



**Virginie RIBEIRO**

**Chef de l'unité des établissements pharmaceutiques**

**Direction de l'Inspection et des Etablissements (DIE)**

## SOMMAIRE

### **1. Le nouveau régime applicable aux modifications**

Virginie Ribeiro

Abdelaali Sarakha

### **2. Impact sur le statut d'exploitant**

Oulèye Casta

### **3. Impact sur la distribution en gros**

Géraldine Siha Mbédy

### **4. Autres dispositions du décret**

Véronique Perrin

# 1<sup>ère</sup> partie :

## Le décret Etablissements

décret n° 2008-834 du 22 août 2008 relatif aux établissements pharmaceutiques et à l'importation de médicaments à usage humain

### 1) Le nouveau régime applicable aux modifications

*Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé*



**Virginie RIBEIRO**

**Chef de l'unité des établissements pharmaceutiques**

**Direction de l'Inspection et des Etablissements (DIE)**

**Loi n° 2007-248 du 26 février 2007,  
publiée au JO du 27 février 2007 portant  
diverses dispositions d'adaptation au droit  
communautaire dans le domaine du  
médicament**

**Transposition de la directive 2004/27/CE  
du 31 mars 2004**

**L. 5124-3** : Toute modification **substantielle** des éléments de l'autorisation initiale est soumise à une autorisation préalable

# Les 3 types de modification prévues par le décret



- **R. 5124-10** : Modifications soumises à autorisation préalable
- **R. 5124-10-1** : Modifications soumises à déclaration dans le mois qui suit leur réalisation
- **R. 5124-10-2** : Modifications soumises à déclaration dans l'état annuel

# Définition de la notion de « substantialité »



- Réunions de préparation avec le groupe Etablissements du LEEM : mise au point d'un logigramme de décision
- Application de ce logigramme à des cas concrets → pas de diminution notable du nombre de dossiers soumis à autorisation préalable
- Simplification du logigramme (suppression de la notion de flux)
- Application du logigramme aux dossiers reçus à la DIE → environ 30% des demandes jugées non substantielles
- Elaboration de tableaux d'exemples définissant pour différents types de modification si elles sont substantielles ou non

# A. Modifications soumises à autorisation préalable



- 1) une nouvelle activité
- 2) la fabrication ou l'importation d'une nouvelle catégorie de produits
- 3) la fabrication ou l'importation d'une nouvelle forme pharmaceutique ou d'un produit particulier non mentionné dans l'autorisation d'ouverture en vigueur
- 4) la mise en œuvre d'une nouvelle opération pharmaceutique de fabrication, d'importation ou d'exploitation
- 5) la conception des systèmes de traitement de l'eau ou de l'air
- 6) la création de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations pharmaceutiques de fabrication, d'importation, de distribution en gros ou de stockage
- 7) la suppression de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations de production ou de contrôle de la qualité
- 8) Les modifications des conditions de stockage des médicaments classés comme stupéfiants pour les distributeurs en gros mentionnés aux 4° à 14° de l'article R. 5124-2

# A. Modifications soumises à autorisation préalable (1/8)



## R. 5124-10 :

Sont soumises à autorisation préalable les modifications qui ont trait à l'un des éléments suivants :

- 1) une nouvelle activité  
«Activité» au sens de l'article R. 5124-2

Exemples :

- un fabricant qui souhaite obtenir le statut d'importateur ou de distributeur
- un dépositaire qui souhaite obtenir le statut de distributeur en gros à l'exportation

# A. Modifications soumises à autorisation préalable (2/8)



2) la fabrication ou l'importation d'une nouvelle catégorie de produits

Parmi :

- médicaments à usage humain
- médicaments expérimentaux
- générateurs, trousseaux ou précurseurs (L. 5121-1 8°, 9° et 10°)
- produits destinés à l'entretien ou l'application des lentilles oculaires de contact (L. 4211-12°)
- produits officinaux divisés (L. 5121-14°)
- objets de pansements et articles présentés comme conformes à la Pharmacopée (L. 4211-12°)

# A. Modifications soumises à autorisation préalable (3/8)



3) la fabrication ou l'importation d'une nouvelle forme pharmaceutique ou d'un produit particulier non mentionné dans l'autorisation d'ouverture en vigueur

Nouvelle forme : telles que prévues par l'autorisation d'ouverture (AO)

Ex : la forme « autre forme solide (non stériles) » comprend les poudres, les granules ...

Produits particuliers : prévus par l'AO

Ex : pénicillines, sulfamides, cytotoxiques, céphalosporines, substances avec une activité hormonale...

# A. Modifications soumises à autorisation préalable (4/8)



4) la mise en œuvre d'une nouvelle opération pharmaceutique de fabrication, d'importation ou d'exploitation

Exemples d'opérations :      conditionnement  
  contrôle de la qualité  
  nouveau mode de stérilisation ...

# A. Modifications soumises à autorisation préalable (5/8)



5) la conception des systèmes de traitement de l'eau ou de l'air

Exemples pour le traitement d'eau :

Modifications substantielles :

remplacement du système de traitement d'eau

Modifications non substantielles :

changement du système par une installation de même principe, modification d'un élément du système existant, à performances au moins équivalentes (filtre, batterie, échangeur, capteur...), création d'un point de puisage...

# A. Modifications soumises à autorisation préalable (5/8)



## Exemples pour le traitement d'air :

Modifications substantielles :

nouveau principe de fonctionnement de la CTA, installation d'une centrale complémentaire, modification du rationnel de pression...

Modifications non substantielles :

remplacement par une centrale de même principe, modification du nombre ou de la position des bouches de soufflage/reprise, sans modification du principe du schéma aéraulique

# A. Modifications soumises à autorisation préalable (6/8)



6) la création de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations pharmaceutiques de fabrication, d'importation, de distribution en gros ou de stockage

Exemple : création d'un nouveau bâtiment, réaffectation d'une zone jusqu'alors non pharmaceutique en zone pharmaceutique

Pas de demande de modification pour une extension des locaux (bureaux) chez un exploitant

# A. Modifications soumises à autorisation préalable (7/8)



7) la suppression de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations de production ou de contrôle de la qualité

Exemple : un bâtiment ou une zone dédiés au pharmaceutique réattribués à des activités non pharmaceutiques

# A. Modifications soumises à autorisation préalable (8/8)



8) les modifications des conditions de stockage des médicaments classés comme stupéfiants pour les distributeurs en gros mentionnés aux 4° à 14° de l'article R. 5124-2

Exemple : création ou agrandissement du local de stockage des stupéfiants, modification du mode de sécurisation...

# A. Modifications soumises à autorisation préalable



## En résumé :

- Modification de l'autorisation d'ouverture
- Modification ayant un impact sur la conception des traitements d'eau et d'air
- Modification du périmètre de l'établissement pharmaceutique
- Modification des conditions de stockage des médicaments classés comme stupéfiants (pour les distributeurs en gros)

## B. Modifications soumises à déclaration sous un mois



- 1) Changement de dénomination sociale de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture
- 2) Changement de forme juridique de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture
- 3) Transfert du siège social de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture
- 4) Nomination d'un nouveau pharmacien responsable (titulaire ou intérimaire)
- 5) Transfert de propriété ou mise en location-gérance de l'établissement pharmaceutique
- 6) Cessation d'une activité ou d'une opération pharmaceutique dans l'établissement pharmaceutique

## B. Modifications soumises à déclaration sous un mois (1/6)



### R. 5124-10-1 :

Font l'objet d'une déclaration, en vertu du deuxième alinéa de l'article L. 5124-3, les modifications suivantes de l'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique :

1) Changement de dénomination sociale de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture

Pièces à fournir :

- Procès verbal
- Statuts
- K bis

## B. Modifications soumises à déclaration sous un mois (2&3/6) *afssaps*

### 2) Changement de forme juridique de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture

Pièces à fournir :

- Procès verbal
- Statuts
- K bis

### 3) Transfert du siège social de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture

Pièces à fournir :

- Procès verbal
- Statuts
- K bis

## B. Modifications soumises à déclaration sous un mois (4/6)



### 4) Nomination d'un nouveau pharmacien responsable (titulaire ou intérimaire)

Pièces à fournir :

- Procès verbal de nomination
- Diplôme
- Certificat d'inscription à l'Ordre des pharmaciens
- Fiche de situation en qualité de pharmacien responsable (titulaire ou intérimaire) dans le répertoire ADELI (jusqu'à mise en place du RPPS)
- K bis à jour (PR)

## B. Modifications soumises à déclaration sous un mois (5/6)



### 5) Transfert de propriété ou mise en location-gérance de l'établissement pharmaceutique

Y compris les transferts de propriété relatifs à tous les établissements d'une entreprise (notamment cas des fusion/absorption)

Pièces à fournir :

- Lettre cosignée des 2 PR
- Procès verbaux des deux sociétés
- Acte de transfert
- Titre de propriété ou de location au nom du nouveau titulaire de l'AO (sauf si prévu dans l'acte de transfert)

Si l'entreprise qui reprend l'établissement ne dispose pas d'établissement pharmaceutique :

- Pièces relatives au pharmacien responsable
- Statuts, K bis

## B. Modifications soumises à déclaration sous un mois (6/6)



### 6) Cessation d'une activité ou d'une opération pharmaceutique dans l'établissement pharmaceutique

Exemple :

- Abandon d'un statut (fabricant, importateur, dépositaire...)
- Arrêt de la fabrication d'une forme pharmaceutique

Pièces à fournir :

- Lettre du pharmacien responsable
- Plan des locaux le cas échéant
- Impact sur les autres activités le cas échéant

## B. Modifications soumises à déclaration sous un mois



Les modifications sont déclarées **dans le mois qui suit leur mise en œuvre** à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Le directeur général de l'Afssaps fait connaître son **opposition motivée** à cette modification, ou procède à **l'actualisation de l'autorisation**, dans un **délai de trois mois à compter de la déclaration** mentionnée au premier alinéa

## C. Modifications soumises à déclaration dans l'état annuel



### R. 5124-10-2 :

Les modifications autres que celles énumérées aux articles R. 5124-10 et R. 5124-10-1 sont déclarées dans **l'état annuel** prévu à l'article R. 5124-46

Ces modifications sont gérées en interne, notamment dans le cadre de la maîtrise des changements

# Tableau récapitulatif des modifications à déclarer dans EDL (fiche C)



Objet de la modification	Localisation et référence aux plans	Impact de la modification		Date de réalisation	Date de qualification ou de validation
		Modification des flux	Modification des utilités		

# C. Modifications soumises à déclaration dans l'état annuel



Exemples de demandes non substantielles reçues :

- séparation physique de la zone de stockage des produits non-conformes de celle des produits à détruire
- aménagement d'un nouvel atelier de fabrication et de conditionnement (dans le périmètre initialement autorisé et sans impact sur la conception du traitement d'air)
- suppression d'une ligne de conditionnement
- modification d'une ligne de conditionnement
- réaménagement des surfaces à l'intérieur des locaux existants par déplacement du département qualité et par création d'un laboratoire de dissolution et d'un bureau

# Mise en œuvre pratique du décret au niveau de l'UEP



- A réception des dossiers de demande de modification, l'évaluateur vérifie, pour chaque demande, si elle relève de l'article R. 5124-10 ou de l'article R. 5124-10-2
- A ce jour, 8 dossiers ont été renvoyés au demandeur pour cause de non substantialité de la modification (soit 16% des dossiers reçus)
- Quelques dossiers ont fait l'objet à la fois d'une recevabilité pour les modifications substantielles et d'un renvoi à l'Etat annuel pour les autres demandes présentées dans le dossier

# CONCLUSION



Essayer autant que possible de présenter uniquement des demandes substantielles

Lorsque plusieurs modifications sont réalisées simultanément dans l'établissement, ne présenter dans le dossier de demande que celles qui sont substantielles

Ne pas hésiter à joindre par téléphone un évaluateur de l'UEP en cas de doute

Des éléments seront prochainement mis en ligne sur le site internet de l'Afssaps afin de faciliter l'interprétation du décret