

Autorisation et déclaration des activités de fabrication, d'importation et de distribution de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)

1. Comment dois-je procéder pour demander une autorisation de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives pour mon établissement ? [mars 2015]
2. Quand dois-je formuler ma demande d'autorisation ? [janvier 2017]
3. L'ANSM m'a notifié que mon dossier de demande d'autorisation n'est pas recevable et qu'une mise à jour de mon dossier est nécessaire. A partir de quelle date le délai d'instruction de 60 jours prendra-t-il effet? [mars 2015]
4. Sous quel délai puis-je recevoir l'autorisation ? [mars 2015]
5. En l'absence de notification particulière de l'ANSM, l'autorisation peut être implicitement accordée au terme des délais mentionnés à l'article R.5138-1 du CSP. Si oui, vais-je quand même recevoir une autorisation formelle de l'ANSM ? [mars 2015]
6. L'activité de mon établissement est concernée à la fois par les substances actives et les excipients, dois-je réaliser deux télé-enregistrements distincts ? [mars 2015]
- 6a. Quel régime d'autorisation s'applique aux activités en lien avec les substances actives (et leurs intermédiaires) utilisées dans des médicaments à usage humain? [novembre 2017]
7. Je suis fabricant de MPUP en France et je ne travaille qu'à l'export pour des clients localisés en dehors de l'Espace Economique Européen (EEE). Dois-je formuler une demande d'autorisation pour les substances active et / ou une déclaration d'activité pour les excipients ? [mars 2015]
8. Mon établissement réalise des opérations de traitement physique (par ex : micronisation, broyage, tamisage, atomisation, etc.) de MPUP pour le compte de clients sans que mon établissement soit propriétaire des MPUP confiées. Dois-je demander une autorisation / effectuer une déclaration ? [mars 2015]
9. Mon établissement réalise des prestations d'analyse physico-chimique / microbiologique de MPUP en sous-traitance pour des fabricants de MPUP donneurs d'ordre. Dois-je demander une autorisation / effectuer une déclaration pour ces activités ? Suis-je tenu de procéder au télé-enregistrement des mes activités ? [mars 2015]
10. Mon établissement est régulièrement inspecté et dispose d'un certificat BPF. Ce certificat fait-il office de preuve d'autorisation ? [mars 2015]
11. Mon établissement fabrique des substances actives à usage homéopathique. La monographie 01/2015 :1038 de la Pharmacopée Européenne précise que « les substances actives sont considérées comme étant les dilutions ou triturations de souches homéopathiques, ou les souches homéopathiques (dans le cas d'une teinture mère ou d'un macérat glyciné) ». Est-il nécessaire d'enregistrer les dilutions homéopathiques dans la section 2-1-1 du télé-enregistrement ? [janvier 2017]
12. Mon établissement distribue des MPUP après les avoir reconditionnées ou réétiquetées. Quel est le statut de mon établissement ? [mars 2015]
13. Mon établissement effectue des opérations d'achat / vente de MPUP sans stockage. Dois-je demander une autorisation / me déclarer ? [mars 2015]
14. Mon établissement localisé en France a une activité de représentation technico-commerciale d'une entreprise de fabrication de MPUP et aucune opération d'achat, vente ou stockage n'est réalisée (tout est géré au niveau du fabricant). Dois-je demander une autorisation / me déclarer ? [mars 2015]
15. Mon établissement est localisé dans un autre pays de l'EEE et distribue des MPUP vers la France. Dois-je demander une autorisation / effectuer une déclaration auprès de l'ANSM ? [janvier 2017]
16. Mon établissement fabrique des MPUP, dois-je demander une autorisation / effectuer une déclaration au titre d'une activité de distribution dans la mesure où je vends les MPUP que je fabrique ? [mars 2015]
17. Mon établissement stocke des MPUP pour le compte d'une ou plusieurs sociétés de distribution. Dois-je demander une autorisation / effectuer une déclaration ? [janvier 2017]
18. La demande d'autorisation / la déclaration s'applique-t-elle aux établissements qui stockent des MPUP sous douanes ou en transit ? [mars 2015]
19. Est-ce que l'importation d'échantillons de MPUP est une activité soumise à autorisation / déclaration ? [mars 2015]
20. Quelle est la définition de l'importation au sens de l'article L.5138-1 du CSP ? [janvier 2017]
21. Est-ce qu'un établissement pharmaceutique est soumis à autorisation ou à déclaration au titre des activités MPUP ? [mars 2015]
22. Au sens de l'article R.5138-1 du CSP, qu'entend-t-on par distribution «pour usage propre» dans le cas d'un établissement pharmaceutique ? [janvier 2017]
23. Mon établissement fabrique des substances actives dans le cadre de la réalisation d'essais cliniques (phases I à III). Cette activité est-elle soumise à autorisation ? [mars 2015]
24. Mon établissement développe des substances actives qui sont testées en phase préclinique (tests de sécurité réalisés chez l'animal). Cette activité est-elle soumise à autorisation ? [mars 2015]

Généralités

1. Comment dois-je procéder pour demander une autorisation de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives pour mon établissement ? [mars 2015]

L'obtention de cette autorisation est conditionnée au préalable par la soumission électronique d'un dossier administratif et technique sur le site internet de l'ANSM. Les informations sur la procédure de télé-enregistrement sont disponibles dans la rubrique « Activités » sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : <http://ansm.sante.fr/Activites/Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP>.

2. Quand dois-je formuler ma demande d'autorisation ? [janvier 2017]

L'autorisation doit être demandée au moins 60 jours avant le commencement de l'activité¹. L'ANSM peut requérir toute information ou procéder à une inspection sur place afin de s'assurer de la conformité du site vis-à-vis des référentiels en vigueur en vue du démarrage de l'activité. Dans ce cas, une prorogation du délai précité pour une durée de 60 jours supplémentaire peut être notifiée au demandeur².

3. L'ANSM m'a notifié que mon dossier de demande d'autorisation n'est pas recevable et qu'une mise à jour de mon dossier est nécessaire. A partir de quelle date le délai d'instruction de 60 jours prendra-t-il effet? [mars 2015]

Le délai de 60 jours débutera à la date du dépôt de la demande d'autorisation mise à jour, dans le cas où cette dernière serait jugée recevable.

4. Sous quel délai puis-je recevoir l'autorisation ? [mars 2015]

Si dans un délai de 60 jours suivant le dépôt de la demande d'autorisation, l'ANSM n'a pas requis d'information complémentaire ou ne vous a pas notifié qu'une inspection sera effectuée, alors l'autorisation est implicitement accordée et votre établissement peut commencer son activité³.

5. En l'absence de notification particulière de l'ANSM, l'autorisation peut être implicitement accordée au terme des délais mentionnés à l'article R.5138-1 du CSP. Si oui, vais-je quand même recevoir une autorisation formelle de l'ANSM ? [mars 2015]

Oui. Dans le cadre de la procédure de télé-enregistrement, un avis de réception du dépôt du dossier de demande d'autorisation est adressé par courriel. Les informations transmises font ensuite l'objet d'une instruction. Lorsque la demande est jugée recevable, un relevé de situation reprenant les informations relatives au champ de l'activité (y compris celles soumises à déclaration le cas échéant) est adressé par courrier au responsable de l'établissement⁴.

6. L'activité de mon établissement est concernée à la fois par les substances actives et les excipients, dois-je réaliser deux télé-enregistrements distincts ? [mars 2015]

Non. La procédure de télé-enregistrement est conçue pour réaliser les démarches en une seule opération, qu'elles concernent les substances actives, les excipients ou les deux.

¹ I de l'article R.5138-1 du CSP

² III de l'article R.5138-1 du CSP

³ III de l'article R.5138-1 du CSP

⁴ Article 1er de la décision DG du 24 février 2015 fixant la forme et le contenu de la demande d'autorisation des activités de fabrication, d'importation ou de distribution de substances actives et de la déclaration des activités de fabrication, d'importation ou de distribution d'excipients prévues à l'article L.5138-1 du CSP

6a. Quel régime d'autorisation s'applique aux activités en lien avec les substances actives (et leurs intermédiaires) utilisées dans des médicaments à usage humain? [novembre 2017]

Le tableau ci-dessous résume les exigences d'enregistrement prévues pour ces activités à l'Article 52a de la Directive 2001/83/CE modifiée. Ces exigences s'appliquent également aux intermédiaires de substance active dont la fabrication est décrite dans le dossier réglementaire d'un médicament à usage humain. Il est à noter qu'un intermédiaire de substance active est toute substance produite après la matière première de départ et avant la substance active finale.

| | | Substance active destinée à un usage humain | Intermédiaire de substance active destiné à un usage humain |
|---|--------------|---|---|
| Autorisation au titre de l'article L. 5138-1 du CSP ? | Fabricant | Oui | Oui |
| | Distributeur | Oui | Non |
| | Importateur | Oui | Non |

7. Je suis fabricant de MPUP en France et je ne travaille qu'à l'export pour des clients localisés en dehors de l'Espace Economique Européen (EEE). Dois-je formuler une demande d'autorisation pour les substances active et / ou une déclaration d'activité pour les excipients ? [mars 2015]

Oui. Les MPUP fabriquées sur le territoire national et destinées à l'export sont soumises aux mêmes exigences que celles destinées au marché communautaire⁵.

8. Mon établissement réalise des opérations de traitement physique (par ex : micronisation, broyage, tamisage, atomisation, etc.) de MPUP pour le compte de clients sans que mon établissement soit propriétaire des MPUP confiées. Dois-je demander une autorisation / effectuer une déclaration ? [mars 2015]

Oui. Les opérations de traitement physique de MPUP réalisées en dehors du périmètre pharmaceutique sont considérées comme des opérations de fabrication partielles soumises à autorisation pour les substances actives et à déclaration pour les excipients. Votre établissement doit donc effectuer un télé-enregistrement pour l'ensemble de son activité qui concerne les MPUP.

9. Mon établissement réalise des prestations d'analyse physico-chimique / microbiologique de MPUP en sous-traitance pour des fabricants de MPUP donneurs d'ordre. Dois-je demander une autorisation / effectuer une déclaration pour ces activités ? Suis-je tenu de procéder au télé-enregistrement des mes activités ? [mars 2015]

Compte tenu de la nature des activités et du fait qu'elles sont enregistrées dans la rubrique sous-traitance des dossiers de télé-enregistrement des donneurs d'ordre, votre établissement est dispensé des obligations prévues à l'article L.5138-1 du CSP pour ces prestations.

10. Mon établissement est régulièrement inspecté et dispose d'un certificat BPF. Ce certificat fait-il office de preuve d'autorisation ? [mars 2015]

Non, la délivrance d'un certificat BPF ne vaut pas autorisation d'activité ; une demande d'autorisation doit être soumise à l'ANSM.

11. Mon établissement fabrique des substances actives à usage homéopathique. La monographie 01/2015 :1038 de la Pharmacopée Européenne précise que « les substances actives sont considérées comme étant les dilutions ou triturations de souches homéopathiques, ou les souches homéopathiques (dans le cas d'une teinture mère ou d'un macérat glyciné) ». Est-il nécessaire d'enregistrer les dilutions homéopathiques dans la section 2-1-1 du télé-enregistrement ? [janvier 2017]

Il est admis de n'enregistrer que les souches ou les macérats glycinés dans la section 2-1-1 du télé-enregistrement. Si des opérations de dilutions sont réalisées, cette activité doit être, le cas échéant, mentionnée dans la rubrique « 4-Observation » du télé-enregistrement.

⁵ Article L.5138-1 du CSP

Questions relatives à l'importation, la distribution et au stockage des MPUP

12. Mon établissement distribue des MPUP après les avoir reconditionnées ou réétiquetées. Quel est le statut de mon établissement ? [mars 2015]

Le reconditionnement et le réétiquetage sont considérés comme des activités de fabrication au sens des bonnes pratiques de fabrication. Par conséquent, les MPUP concernées doivent être renseignées à la fois dans la partie fabrication et la partie distribution / importation lors du télé-enregistrement.

13. Mon établissement effectue des opérations d'achat / vente de MPUP sans stockage. Dois-je demander une autorisation / me déclarer ? [mars 2015]

Oui, les opérations d'achat / vente sont considérées comme des opérations de distribution.

14. Mon établissement localisé en France a une activité de représentation technico-commerciale d'une entreprise de fabrication de MPUP et aucune opération d'achat, vente ou stockage n'est réalisée (tout est géré au niveau du fabricant). Dois-je demander une autorisation / me déclarer ? [mars 2015]

Non.

15. Mon établissement est localisé dans un autre pays de l'EEE et distribue des MPUP vers la France. Dois-je demander une autorisation / effectuer une déclaration auprès de l'ANSM ? [janvier 2017]

Non. Seuls les établissements localisés sur le territoire national et ayant des activités de fabrication, d'importation ou de distribution de MPUP doivent demander une autorisation / se déclarer auprès de l'ANSM. Dans le cas d'une activité liée aux substances actives à usage humain, un établissement localisé dans un Etat membre devra toutefois être enregistré auprès de l'autorité compétente de l'Etat membre dans lequel il est établi⁶.

16. Mon établissement fabrique des MPUP, dois-je demander une autorisation / effectuer une déclaration au titre d'une activité de distribution dans la mesure où je vends les MPUP que je fabrique ? [mars 2015]

Dans le cas où les MPUP distribuées sont fabriquées par votre établissement, alors la mention de l'activité de distribution de ces matières est implicite et ne doit pas être mentionnée dans le télé-enregistrement.

En revanche, si d'autres MPUP sont distribuées mais ne sont pas fabriquées par votre établissement, il s'agit bien d'une activité de distribution en parallèle d'une activité de fabrication donnant lieu à télé-enregistrement.

17. Mon établissement stocke des MPUP pour le compte d'une ou plusieurs sociétés de distribution. Dois-je demander une autorisation / effectuer une déclaration ? [janvier 2017]

Oui. Les prestataires de service effectuant des opérations de stockage de MPUP doivent demander une autorisation / se déclarer auprès de l'ANSM au titre de l'activité de distribution⁷.

18. La demande d'autorisation / la déclaration s'applique-t-elle aux établissements qui stockent des MPUP sous douanes ou en transit ? [mars 2015]

Non. Les établissements stockant des MPUP en transit sans mise sur le marché et sans opération de fabrication sont exonérés de cette obligation dans la mesure où le stockage est temporaire et de courte durée. Ces établissements seront alors mentionnés le cas échéant par le donneur d'ordre dans le dossier transmis par télé-enregistrement⁸.

19. Est-ce que l'importation d'échantillons de MPUP est une activité soumise à autorisation / déclaration ? [mars 2015]

Non. Toutefois, les quantités importées doivent être compatibles avec les objectifs poursuivis et les échantillons ne doivent pas entrer dans la composition d'un médicament à usage humain ou vétérinaire.

⁶ Article 52bis de la directive 2001/83 modifiée instituant un code communautaire relatif au médicament à usage humain.

⁷ V de l'article L.5138-2 du CSP

⁸ III- 2.1 et IV – 2.1 de l'annexe à la décision DG du 24 février 2015.

20. Quelle est la définition de l'importation au sens de l'article L.5138-1 du CSP ? [janvier 2017]

L'importation au sens de l'article L.5138-1 du CSP est toute introduction physique de MPUP sur le territoire douanier de l'EEE. De même, l'importateur est l'établissement établi dans l'EEE responsable de l'importation. Dans le cas où l'opération d'importation fait intervenir plusieurs établissements, le responsable de l'importation doit être défini entre les parties dans un document contractuel.

Questions relatives aux établissements pharmaceutiques

21. Est-ce qu'un établissement pharmaceutique est soumis à autorisation ou à déclaration au titre des activités MPUP ? [mars 2015]

D'une manière générale, les activités de fabrication, distribution ou importation de MPUP réalisées par un établissement pharmaceutique mentionné au 1° de l'article R.5124-2 ou au 1° de l'article R.5142-1 du CSP sont soumises à autorisation ou à déclaration pour respectivement les substances actives et les excipients. Toutefois, des **exemptions** sont prévues lorsque certaines activités sont réalisées pour un usage propre et si elles sont mentionnées dans l'état annuel prévu à l'article R.5124-46 ou à l'article R.5142-42 du CSP.

Plusieurs cas de figure sont possibles et sont décrits ci-après :

| | Fabrication | Distribution | Importation |
|---------------------------|-----------------------------------|---|--|
| Substances actives | Autorisation dans tous les cas | Autorisation sauf dans le cas d'un usage propre | Autorisation dans tous les cas |
| Excipients | Déclaration dans tous les cas | Déclaration sauf dans le cas d'un usage propre | Déclaration sauf dans le cas d'un usage propre |

22. Au sens de l'article R.5138-1 du CSP, qu'entend-t-on par distribution «pour usage propre» dans le cas d'un établissement pharmaceutique ? [janvier 2017]

Il convient dans un premier temps d'indiquer que la fourniture de MPUP sans opération d'achat / vente n'est pas une opération de distribution au sens de l'article L.5138-2 (V) du CSP. Ce cas se présente généralement lors de l'approvisionnement d'un sous-traitant par un établissement pharmaceutique donneur d'ordre sans transfert de propriété. Cette activité n'est pas soumise à autorisation ou à déclaration au titre des activités MPUP.

En revanche, lorsqu'un établissement pharmaceutique donneur d'ordre réalise des opérations d'achat / vente de MPUP (donc des opérations de distribution) avec son sous-traitant pharmaceutique, deux cas peuvent se présenter :

- 1) la MPUP distribuée, donc vendue, est exclusivement utilisée par le sous-traitant pharmaceutique pour la fabrication du médicament de l'établissement pharmaceutique donneur d'ordre ;
- 2) la MPUP distribuée, donc vendue, n'est pas exclusivement utilisée pour la fabrication du médicament de l'établissement pharmaceutique donneur d'ordre. Elle est également utilisée par le sous-traitant pharmaceutique pour la fabrication de médicaments pour lui-même ou pour d'autres donneurs d'ordres.

Le premier cas est considéré comme une activité de distribution «pour usage propre» de l'établissement pharmaceutique donneur d'ordre, activité qui n'est pas soumise à autorisation ou à déclaration au titre des activités MPUP sous réserve d'en faire mention dans l'état annuel récapitulatif prévu à l'article R.5124-46 ou R.5142-42 du CSP.

Dans le deuxième cas, l'établissement pharmaceutique donneur d'ordre est soumis à autorisation ou à déclaration au titre de distributeur de MPUP.

Questions relatives aux substances actives pour essais cliniques ou non-cliniques

23. Mon établissement fabrique des substances actives dans le cadre de la réalisation d'essais cliniques (phases I à III). Cette activité est-elle soumise à autorisation ? [mars 2015]

Oui. Par conséquent, la liste de toutes les substances actives utilisées en essais cliniques (phases I à III) ainsi que la description des procédés de fabrication doivent être incluses dans le télé-enregistrement. Dans l'éventualité où le nom serait codifié, la dénomination précise devra être communiquée (dénomination commune internationale ou nomenclature chimique, le cas échéant). Ces mentions pourront apparaître dans la rubrique "Observations" du télé-enregistrement et/ou au niveau de la description des procédés de synthèse.

24. Mon établissement développe des substances actives qui sont testées en phase préclinique (tests de sécurité réalisés chez l'animal). Cette activité est-elle soumise à autorisation ? [mars 2015]

Non, dans la mesure où la substance active n'est pas destinée à être utilisée pour la fabrication d'un médicament mais uniquement à visée de développement.