

14 octobre 2008

Foire Aux Questions

La déclaration, le dossier descriptif, l'inspection des établissements "matières premières à usage pharmaceutique" (MPUP), le coût des inspections, la sous-traitance des contrôles et le respect des spécifications de la pharmacopée.

I. La déclaration et le dossier descriptif

1. Mon établissement effectue des opérations de courtage de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) limitée aux opérations d'achat/vente sans stockage. Doit-on se déclarer ?
2. 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 et stockage n'est réalisée (tout est géré au niveau du fabricant). Doit-on se déclarer ?
3. Mon établissement localisé en Belgique distribue des MPUP vers la France. Doit-on se déclarer ?
4. Je suis fabricant de MPUP en France et je ne travaille qu'à l'export pour des clients localisés en dehors de l'Union européenne. Dois-je me déclarer ?
5. Mon établissement développe des substances actives (SA) qui sont testées en phase préclinique (tests de sécurité réalisés chez l'animal). Doit-on se déclarer ?
6. Notre entreprise possède un établissement pharmaceutique de fabrication régulièrement autorisé sur lequel se trouve un atelier de fabrication de SA. La mention dans l'état des lieux de cette activité vaut-elle déclaration ?
7. Notre entreprise possède un établissement pharmaceutique de fabrication régulièrement autorisé qui procède à l'achat de MPUP pour le compte de nos sous-traitants eux-mêmes établissements pharmaceutiques fabriquant des médicaments pour notre compte. Notre établissement pharmaceutique doit-il se déclarer au titre de distributeur de MPUP ?
8. Est-ce que tout lieu physique où sont stockées des MPUP est soumis à l'obligation de déclaration ? Est-ce que cela s'applique aux MPUP sous douanes ou en transit ?
9. Je souhaiterais faire ma déclaration d'activité par voie électronique et soumettre le dossier descriptif accompagnant la déclaration sous format papier. Est-ce possible et quelles preuves vais-je recevoir que tout a bien été pris en compte ?
10. Je suis fabricant de MPUP. Dois-je me déclarer au titre de l'activité de distribution dans la mesure où je vends les MPUP fabriquées ?
11. L'article R.5138-2 du CSP mentionne que le dossier descriptif doit être mis à jour annuellement en cas de modification majeure sur l'une de ses rubriques. Qu'est-ce que l'Agence considère comme étant une modification majeure ?
12. Je suis fabricant de SA en France et je souhaiterais savoir si les SA fabriquées dans le cadre de la réalisation d'essais cliniques doivent être intégrées dans le dossier descriptif ?
13. L'établissement pharmaceutique fabricant pour lequel je travaille achète en France et à l'étranger des MPUP pour un usage propre qui sont en outre stockées sur le site avant leur mise en œuvre en production? Doit-on procéder à une déclaration d'activité au titre d'importateur et de distributeur ?
14. Les prestataires de services de stockage et de livraison doivent-ils faire la déclaration d'activité et le dossier descriptif pour le 29 janvier 2009 s'ils stockent des MPUP pour les distributeurs et organisent la livraison?
15. Pourriez-vous nous préciser ce qu'est une activité "d'importation pure" ? Et confirmer que ce type d'activité nécessite également la déclaration d'activité et le dossier descriptif pour le 29 janvier 2009 ?
16. Est-ce que l'importation d'échantillons de MPUP est une activité soumise à déclaration ?
17. Un établissement qui démarre une activité de fabrication, distribution ou importation de MPUP doit-il effectuer une déclaration préalablement à son démarrage? Si non, quel est le délai pour effectuer la déclaration?
18. Mon établissement réalise des opérations de micronisation de MPUP pour le compte de clients sans que mon établissement soit propriétaire des MPUP confiées. Doit-on se déclarer ?

1 Mon établissement effectue des opérations de courtage de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) limitée aux opérations d'achat/vente sans stockage. Doit-on se déclarer ?

R *Oui*

2 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 et stockage n'est réalisée (tout est géré au niveau du fabricant). Doit-on se déclarer ?

R *Non*

3 Mon établissement localisé en Belgique distribue des MPUP vers la France. Doit-on se déclarer ?

R *Non. Seuls les établissements implantés sur le territoire national ayant des activités de fabrication, d'importation ou de distribution de MPUP doivent se déclarer (cf. Note explicative § II.1.a).*

4 Je suis fabricant de MPUP en France et je ne travaille qu'à l'export pour des clients localisés en dehors de l'Union européenne. Dois-je me déclarer ?

R *Oui*

5 Mon établissement développe des substances actives (SA) qui sont testées en phase préclinique (tests de sécurité réalisés chez l'animal). Doit-on se déclarer ?

R *Non*

6 Notre entreprise possède un établissement pharmaceutique de fabrication régulièrement autorisé sur lequel se trouve un atelier de fabrication de SA. La mention dans l'état des lieux de cette activité vaut-elle déclaration ?

R *Non*

7 Notre entreprise possède un établissement pharmaceutique de fabrication régulièrement autorisé qui procède à l'achat de MPUP pour le compte de nos sous-traitants eux-mêmes établissements pharmaceutiques fabriquant des médicaments pour notre compte. Notre établissement pharmaceutique doit-il se déclarer au titre de distributeur de MPUP ?

R *Oui dès lors que les MPUP sont vendues aux établissements sous-traitants.*

8 Est-ce que tout lieu physique où sont stockées des MPUP est soumis à l'obligation de déclaration ? Est-ce que cela s'applique aux MPUP sous douanes ou en transit ?

R *Un établissement se livrant au stockage répond à la définition de distribution et doit donc se déclarer. Les établissements stockant des MPUP en transit sans mise à la consommation et sans opération de fabrication telle que définie à l'article L.5138-2 IV sont exonérés de cette obligation. La connaissance de l'existence de ces établissements sera apportée le cas échéant par le donneur d'ordre dans le dossier descriptif (section 2.a 3^e alinéa de la décision du 8 avril 2008 relative au dossier descriptif).*

9 Je souhaiterais faire ma déclaration d'activité par voie électronique et soumettre le dossier descriptif accompagnant la déclaration sous format papier. Est-ce possible et quelles preuves vais-je recevoir que tout a bien été pris en compte ?

R L'application relative à la déclaration électronique étant disponible, il est tout à fait possible de procéder ainsi. L'Agence, après vérification du contenu des informations de la déclaration et du dossier descriptif, enverra un courrier officiel accusant réception de ces informations et attestant de la clôture de la procédure de déclaration.

10 Je suis fabricant de MPUP. Dois-je me déclarer au titre de l'activité de distribution dans la mesure où je vends les MPUP fabriquées ?

R Non si les MPUP sont fabriquées par votre établissement. Oui si les MPUP vendues ne sont pas fabriquées par votre établissement.

11 L'article R.5138-2 du CSP mentionne que le dossier descriptif doit être mis à jour annuellement en cas de modification majeure sur l'une de ses rubriques. Qu'est-ce que l'Agence considère comme étant une modification majeure ?

R Toutes les modifications ayant un impact potentiel sur la qualité des matières premières fabriquées, distribuées ou importées sont à considérer comme majeures. A ce titre, les exigences du chapitre 13 des BPF relatives aux substances actives doivent être prises en considération.

12 Je suis fabricant de SA en France et je souhaiterais savoir si les SA fabriquées dans le cadre de la réalisation d'essais cliniques doivent être intégrées dans le dossier descriptif ?

R Si la déclaration d'activité (article L.5138-1 du CSP) au titre de fabricant et éventuellement distributeur de SA est obligatoire dans votre cas, il est admis que seules les SA utilisées à partir de la phase III d'un essai clinique doivent être intégrées dans le dossier descriptif (section II.1.a. de la décision du 8 avril 2008 relative au dossier descriptif).

13 L'établissement pharmaceutique fabricant pour lequel je travaille achète en France et à l'étranger des MPUP pour un usage propre qui sont en outre stockées sur le site avant leur mise en œuvre en production ? Doit-on procéder à une déclaration d'activité au titre d'importateur et de distributeur ?

R Les établissements pharmaceutiques de fabrication industrielle, mentionnés au 1° de l'article R.5124-2 et au 1° de l'article R.5142-1 du CSP régulièrement autorisés, et achetant, stockant ou important des matières premières pour leur propre usage, n'ont pas à procéder à la déclaration. En effet, il est considéré que la mention de cette activité dans l'état annuel prévu aux articles R.5124-46 et R.5142-42 du CSP vaut déclaration au titre de l'article L.5138-1 du même code.

14 Les prestataires de services de stockage et de livraison doivent-ils faire la déclaration d'activité et le dossier descriptif pour le 29 janvier 2009 s'ils stockent des MPUP pour les distributeurs et organisent la livraison ?

R Les prestataires de service effectuant des opérations de stockage de MPUP doivent se déclarer auprès de l'Agence (article L.5138-1 et L.5138-2) au titre de l'activité de distribution.

15 Pourriez-vous nous préciser ce qu'est une activité "d'importation pure" ? Et confirmer que ce type d'activité nécessite également la déclaration d'activité et le dossier descriptif pour le 29 janvier 2009 ?

R L'activité d'importation est définie dans la note explicative au § I.3.e et nécessite une déclaration. Sauf cas particulier comme par exemple celui des établissements pharmaceutiques de fabrication et important des MPUP pour leur propre usage et exemptés de la déclaration, l'activité d'importation s'accompagne d'une autre activité soit de distribution (vente) soit de fabrication (purification, reconditionnement, etc.). Ainsi, il est attendu que les déclarations effectuées au titre de l'activité d'importation soient aussi effectuées au titre d'au moins l'une des autres activités mentionnées à l'article L.5138-1.

16 Est-ce que l'importation d'échantillons de MPUP est une activité soumise à déclaration ?

R L'importation d'échantillons n'est pas une activité visée à priori par la déclaration tant que les quantités et fréquence d'importation restent cohérentes.

17 Un établissement qui démarre une activité de fabrication, distribution ou importation de MPUP doit-il effectuer une déclaration préalablement à son démarrage? Si non, quel est le délai pour effectuer la déclaration?

R Les établissements ont jusqu'au 29 janvier 2009 pour effectuer leur déclaration auprès de l'Agence. Après ce délai et pour toute nouvelle activité, il serait souhaitable que la déclaration intervienne au plus tard au démarrage de l'activité.

18 Mon établissement réalise des opérations de micronisation de MPUP pour le compte de clients sans que mon établissement soit propriétaire des MPUP confiées. Doit-on se déclarer ?

R Les opérations de traitements physiques comme la micronisation de MPUP réalisées en dehors du périmètre pharmaceutique sont considérées comme des opérations de fabrication partielles soumises à déclaration.

II. Coût des inspections

- 1. Combien coûte une inspection ?**
- 2. Je suis fabricant d'excipients à usage pharmaceutique et je souhaite être inspecté afin d'obtenir une attestation d'inspection. L'inspection sera-t-elle payante ?**

1. Combien coûte une inspection ?

R Rien si l'inspection n'a pas été réalisée sur demande de l'industriel.

En revanche, une inspection réalisée par les inspecteurs de l'Agence à la demande de l'industriel sera facturée de la manière suivante :

- En France, une somme forfaitaire de 1000 euros majorée de 300 euros par journée d'inspection entamée sera perçue par l'Agence. Ainsi une inspection à Marseille de 5 jours impliquant deux inspecteurs ou une inspection en région parisienne de 2,5 jours impliquant un seul inspecteur seront facturées respectivement 2500 et 1900 euros ;*
- A l'étranger (pays tiers à l'Union européenne ou à l'Espace Economique Européen), une somme forfaitaire de 1000 euros majorée de 3000 euros par journée d'inspection entamée dans la limite de 10 000 euros, sera perçue par l'Agence.*

2. Je suis fabricant d'excipients à usage pharmaceutique et je souhaite être inspecté afin d'obtenir une attestation d'inspection. L'inspection sera-t-elle payante ?

R Non

III. BPF – INSPECTION

1. Y a t-il une fréquence d'inspection prévue par les textes réglementaires pour ce qui concerne les MPUP ?
2. L'obligation pour les fabricants de médicaments de n'utiliser que des SA fabriquées et distribuées conformément aux BPF introduite par l'article L.5138-3 s'applique t-elle aussi aux usages vétérinaires ?
3. Les distributeurs de MPUP sont-ils soumis aux mêmes obligations de validation des systèmes informatisés que les fabricants ? Si non, quelles sont-elles ?
4. L'activité de distribution « simple » des MPUP hors reconditionnement et réétiquetage semble ne plus être soumise à une obligation d'inspection ?
5. Je suis fabricant d'excipient et souhaite être inspecté en vue d'obtenir une attestation d'inspection. Comment procéder ?
6. Je suis distributeur de MPUP et souhaite être inspecté en vue d'obtenir une attestation d'inspection. Comment procéder ?
7. Où peut-on se procurer le formulaire de demande d'inspection ?
8. Où peut-on se procurer les BPF relatives aux substances actives ?

1. Y a t-il une fréquence d'inspection prévue par les textes réglementaires pour ce qui concerne les MPUP ?

R *Non*

2. L'obligation pour les fabricants de médicaments de n'utiliser que des SA fabriquées et distribuées conformément aux BPF introduite par l'article L.5138-3 s'applique t-elle aussi aux usages vétérinaires ?

R *Oui. Cette obligation s'applique aux SA et à certains excipients.*

3. Les distributeurs de MPUP sont-ils soumis aux mêmes obligations de validation des systèmes informatisés que les fabricants ? Si non, quelles sont-elles ?

R *La section 5.4 des BPF s'applique. La validation des systèmes informatisés devra couvrir au minimum les activités critiques de l'établissement pour son activité.*

4. L'activité de distribution « simple » des MPUP hors reconditionnement et réétiquetage semble ne plus être soumise à une obligation d'inspection ?

R *Le code de la santé publique (articles L.5311-1 et L.5313-1) prévoit que des inspections peuvent être réalisées dans le cadre du contrôle de l'application des lois et règlements relatifs aux MPUP (par exemple) ou pour le recueil des informations nécessaires à l'exercice des missions de l'Agence (L.5311-2). Par conséquent, un établissement de distribution de MPUP peut être soumis à inspection.*

5. Je suis fabricant d'excipient et souhaite être inspecté en vue d'obtenir une attestation d'inspection. Comment procéder ?

R *Une demande d'inspection doit être adressée à l'AFSSAPS au directeur de l'inspection et des établissements par courrier.*

6. Je suis distributeur de MPUP et souhaite être inspecté en vue d'obtenir une attestation d'inspection. Comment procéder ?

R Une demande d'inspection doit être adressée à l'AFSSAPS au directeur de l'inspection et des établissements par courrier.

7. Où peut-on se procurer le formulaire de demande d'inspection ?

R Le formulaire est téléchargeable à la rubrique « Infos pratiques>formulaire & avis/certificats>matières premières à usage pharmaceutique » du site de l'Agence à l'adresse <http://afssaps.sante.fr/hm/3/indavmpup.htm>

8. Où peut-on se procurer les BPF relatives aux substances actives ?

R Les BPF SA sont téléchargeables à la rubrique « Infos pratiques > bonnes pratiques > fabrication de médicaments » du site de l'Agence à l'adresse <http://afssaps.sante.fr/hm/3/indbpfm.htm>

IV. Sous-traitance des contrôles - pharmacopée

1. L'article R.5124-47 du CSP prévoit la possibilité pour les fabricants de médicaments de sous-traiter au fabricant d'une MPUP tout ou partie des contrôles à l'exception de l'identification. Cette possibilité de sous-traitance inclut-elle l'échantillonnage ?
2. La possibilité de sous-traitance des contrôles est-elle applicable aussi si le fabricant de la MPUP ne réalise pas un contrôle de tous les paramètres mentionnés sur le certificat d'analyse pour chaque lot libéré ?
3. La disposition du CSP selon laquelle toute MPUP doit être conforme aux spécifications de la pharmacopée s'applique t-elle aux fabricants et distributeurs de MPUP ou plutôt aux laboratoires pharmaceutiques utilisateurs de la MPUP responsables du niveau de spécifications exigées ?
4. En tant que distributeur, doit-on refuser de vendre à un client pharmaceutique une MPUP répertoriée à la pharmacopée mais dont on ne trouve aucun fournisseur s'engageant sur cette conformité ?
5. La sous-traitance des contrôles est-applicable si le fabricant de MPUP n'est pas localisé en France ?

1. L'article R.5124-47 du CSP prévoit la possibilité pour les fabricants de médicaments de sous-traiter au fabricant d'une MPUP tout ou partie des contrôles à l'exception de l'identification. Cette possibilité de sous-traitance inclut-elle l'échantillonnage ?

R Le prélèvement / échantillonnage dans le cadre de l'identification individuelle des contenants à réception restent une obligation pour le fabricant de médicament et ne peut pas rentrer dans le cadre de la sous-traitance, telle que prévue par le CSP. Néanmoins, il est admis, à titre exceptionnel, comme par exemple dans le cas de MPUP stériles ou présentant une dangerosité particulière (MP explosive ou hautement active,...) que le fabricant de la MPUP procède à cet échantillonnage pour le compte du fabricant pharmaceutique. S'agissant d'une opération de contrôle confiée en sous-traitance, elle doit être conduite et encadrée par des dispositions garantissant un niveau de qualité et de sécurité équivalent au prélèvement sur le site pharmaceutique : un contrat et un cahier des charges technique doivent être établis avec le fournisseur (au sens du chapitre 7 des BPF) et le donneur d'ordre doit auditer préalablement puis régulièrement le fournisseur pour cette activité.

2. La possibilité de sous-traitance des contrôles est-elle applicable aussi si le fabricant de la MPUP ne réalise pas un contrôle de tous les paramètres mentionnés sur le certificat d'analyse pour chaque lot libéré?

R La possibilité de sous-traitance prévue par l'article R.5124-47 au fabricant d'une matière première à usage pharmaceutique de tout ou partie des contrôles de cette matière première à l'exception de l'identification tels que prévus par le dossier d'autorisation de mise sur le marché ou d'enregistrement et les BPF (partie I paragraphes 1.4, 5.28 et chapitre 6 « Principe ») n'est envisageable que pour les contrôles effectués sur chaque lot par le fabricant de la matière première.

3. La disposition du CSP selon laquelle toute MPUP doit être conforme aux spécifications de la pharmacopée s'applique t-elle aux fabricants et distributeurs de MPUP ou plutôt aux laboratoires pharmaceutiques utilisateurs de la MPUP responsables du niveau de spécifications exigées?

R L'obligation de conformité aux spécifications de la pharmacopée est introduite dans le CSP aux articles L.5138-3 et R.5112-1. Cette obligation garantit une qualité minimum des matières premières utilisées pour la fabrication de médicaments. Il est néanmoins tout à fait possible pour différentes raisons que des médicaments autorisés sur le marché par l'Agence soient composés de MPUP dont les spécifications et/ou méthodes de contrôle ne correspondent pas à celles de la Pharmacopée en vigueur. Ainsi, l'obligation mentionnée aux articles L.5138-3 et R.5112-1 s'applique bien à tous les acteurs et en tout premier lieu aux titulaires des autorisations de mise sur le marché et aux fabricants de médicaments responsables du respect des engagements pris notamment au titre de l'AMM, y compris de ses mises à jours (article R.5121-37).

4. En tant que distributeur, doit-on refuser de vendre à un client pharmaceutique une MPUP répertoriée à la pharmacopée mais dont on ne trouve aucun fournisseur s'engageant sur cette conformité?

R Dès lors que les documents (certificat d'analyse par exemple) fournis par le fabricant de MPUP et transmis aux clients pharmaceutiques par le distributeur sont conformes notamment aux exigences de la section 11.4 de la partie II des BPF et non ambigus quant à la qualité revendiquée, il n'y a pas de motif à priori à refuser la vente (cf. réponse précédente). En tout état de cause, il est de la responsabilité des fabricants de médicaments d'établir des spécifications qualité pour les MPUP (BPF Partie I paragraphes 4.10; 4.11) en accord avec le dossier d'AMM (BPF Partie I paragraphe 4.2).

5. La sous-traitance des contrôles est-applicable si le fabricant de MPUP n'est pas localisé en France ?

R Il n'y a pas de restriction liée à la localisation géographique du fabricant de MPUP pour la mise en place d'une sous-traitance des contrôles.