

NOTE EXPLICATIVE RELATIVE A LA MISE A JOUR DU FORMAT D'AUTORISATION D'OUVERTURE DES ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES ET DU FORMAT DE CERTIFICAT DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

Cette note, concernant les établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R.5124-2 du code de la santé publique (CSP), a pour objet de présenter les modifications substantielles qui ont été apportées au précédent format d'autorisation d'ouverture et au certificat de bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Pourquoi un nouveau format ?

Consécutivement à l'adoption de la directive 2004/27/CE modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, un nouveau format d'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique et un nouveau format de certificat BPF ont été établis.

La directive 2004/27/CE prévoit en outre la création d'une base de données européenne (EUDRAGMP) qui regroupera :

- les autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques de fabrication et d'importation délivrées par les autorités sanitaires des Etats de la communauté européenne,
- les certificats BPF délivrés suite aux inspections,
- et l'information relative à la conformité ou non aux BPF.

Dans cette optique, les autorisations d'ouverture et les certificats BPF doivent être harmonisés pour faciliter leur enregistrement dans la base de données précitée, d'où la mise en place de nouveaux formats d'autorisation et de certificat BPF identiques pour tous les pays membres de l'Union européenne.

I - NOUVEAU FORMAT D'AUTORISATION D'OUVERTURE

Ce nouveau format adopté par l'EMA en mai 2006 est élaboré à partir de celui qui a été mis en place en 1999.

Des projets d'autorisation au nouveau format ont été élaborés par l'Afssaps lors des inspections réalisées depuis août 2006. Pour ces établissements et pour ceux inspectés immédiatement après, les premières autorisations au nouveau format seront délivrées dans le courant du premier semestre 2007. Pour les autres établissements, les autorisations seront mises à jour progressivement au fur et à mesure des inspections.

A - LE CONTENU DE L'AUTORISATION D'OUVERTURE

L'autorisation est désormais rédigée en deux langues (français/anglais). Elle comprend deux ou trois parties selon les cas :

- une partie décisionnelle,
- une partie synthétique,
- et, le cas échéant, une voire deux annexes.

La partie décisionnelle

Comme précédemment, elle reprend en détail les éléments visés pour l'octroi ou la modification de l'autorisation d'ouverture, tels que mentionnés dans le code de la santé publique, ainsi que ceux figurant dans le rapport d'inspection. Elle énonce, sous forme d'articles, les modalités de validité de l'autorisation.

La partie synthétique

Elle est dorénavant numérotée et reprend de façon synthétique comme précédemment certaines informations déjà mentionnées dans la partie décisionnelle. Cette partie identifie notamment l'établissement pharmaceutique (nom, adresse) et définit le champ d'application de l'autorisation :

- soit par un renvoi aux annexes (1 et 2) pour les activités définies aux 1° et 2° de l'article R. 5124-2 du code de la santé publique (fabrication et importation),
- soit par mention directe pour les activités relevant des 3° à 13° du même article. Ces activités sont directement mentionnées conformément à leur définition dans le code de la santé publique, éventuellement amputées de certains items (cas de l'exploitation).

Les annexes

Elles permettent de définir avec précision l'activité de fabrication et/ou d'importation autorisée. Elles peuvent être au nombre de deux. Elles sont désormais intitulées annexe 1 (médicaments à usage humain) et annexe 2 (médicaments expérimentaux à usage humain) et non plus annexes 1 et 1bis. Elles se présentent sous forme de tableaux et portent le nom du titulaire de l'autorisation et l'adresse de l'établissement pharmaceutique.

Dans la mesure où le formulaire est similaire en ce qui concerne les médicaments vétérinaires, celui-ci précise « médicaments à usage humain ». En France, les deux autorisations sont bien distinctes.

Les annexes décrivent :

- les opérations de fabrication et/ou d'importation,

- les formes autorisées qui sont classées par type (produits stériles, produits non stériles, produits biologiques). Chaque type est divisé en catégories de formes. L'intitulé des formes est différent de l'autorisation précédente, certaines formes étant regroupées en une seule catégorie. Par exemple, les formes sirop et suspension sont regroupées sous le terme « liquide à usage interne ». L'annexe A (« EUDRAGMP – Mapping of Ph. Eur pharmaceutical forms » : liste des formes pharmaceutiques correspondant à chaque catégorie) définit de manière exhaustive les formes pharmaceutiques correspondant à chaque catégorie.

Les principales modifications qui ont été apportées au précédent format concernent essentiellement ces annexes qui comprennent chacune deux parties, l'une pour la fabrication et l'autre pour l'importation.

B- LA FABRICATION (Première partie)

Dans cette nouvelle autorisation, les opérations de fabrication comprennent :

- la fabrication partielle ou totale (y compris différents procédés de divisions, conditionnement ou présentation). Dans les cas de fabrication partielle, les opérations sont indiquées ou précisées dans la zone « restrictions ou clarifications » figurant à la fin de chaque partie (fabrication ou importation) de l'autorisation,
- la libération de lots et la certification,
- le stockage et la distribution de formes pharmaceutiques précises, sauf indication contraire. Ainsi, pour un établissement pharmaceutique qui ne fabrique que des produits semi-ouvrés, ceci est indiqué dans la zone « restrictions ou clarifications » figurant à la fin de chaque partie (fabrication ou importation).

La fabrication de produits particuliers

Si l'établissement assure la fabrication de produits particuliers tels que les radiopharmaceutiques ou des produits contenant des pénicillines, sulfamides, cytotoxiques, céphalosporines, substances avec une activité hormonale ou autres substances actives potentiellement dangereuses susceptibles d'induire des exigences particulières (locaux, équipements), cette activité est précisément mentionnée pour chaque type de produit et forme pharmaceutique correspondante.

Il convient de souligner que le précédent format d'autorisation d'ouverture ne comportait pas ce niveau de détail. Par conséquent, les projets d'autorisation d'ouverture doivent clairement indiquer que ce type de produits particuliers est fabriqué dans l'établissement pharmaceutique. La fabrication ultérieure de produits particuliers différents de ceux qui sont autorisés sera donc soumise à autorisation préalable conformément aux dispositions de l'article R.5124-10 du code de la santé publique.

1.1 Produits stériles

Cette rubrique comprend d'une part, la liste des formes fabriquées et d'autre part, l'opération de libération uniquement (valable pour toutes les formes pharmaceutiques stériles).

Les produits sont toujours séparés selon le mode d'obtention de la stérilité :

- Préparés de manière aseptique,
- Produits stérilisés dans leur récipient final.

Le point « autres produits.... » réserve une place à une forme non listée précédemment ou innovante.

1.2 Produits non stériles

Cette rubrique comprend d'une part, la liste des formes fabriquées et d'autre part, l'opération de libération des lots uniquement (valable pour toutes les formes pharmaceutiques non stériles). Cette liste est exhaustive. Le point 1.2.1.8 (autres formes solides) est détaillé à l'annexe A (« EUDRAGMP – Mapping of Ph. Eur pharmaceutical forms), ces autres formes n'étant pas reprises dans l'autorisation. Par exemple, un établissement pharmaceutique qui fabrique des poudres, disposera du point « autres formes solides » sans autre précision.

1.3 Produits Biologiques

Cette liste est exhaustive et le point « autre médicament biologique » réserve une place à une forme non listée précédemment ou innovante. Le point 1.3 (produits biologiques) vient en complément des points 1.1 et/ou 1.2 relatifs aux formes fabriquées. Par exemple, un établissement qui fabrique des produits sanguins sous forme de lyophilisat verra son autorisation renseignée des rubriques suivantes :

1.1 produits stériles

1.1.1 préparés de manière aseptique

1.1.1.2 lyophilisats

1.3 produits biologiques

1.3.1 médicaments biologiques

1.3.1.1 produits sanguins

1.4 Autres produits ou opérations pharmaceutiques

Cette rubrique concerne toute autre opération de fabrication ou tout autre type de produit non couvert par les rubriques 1.1, 1.2, 1.3 telles que la stérilisation des produits finis, la fabrication de substances actives d'origine biologique, la fabrication de médicaments à base de plantes ou homéopathiques.

Par exemple, un établissement qui ne fabrique que des médicaments homéopathiques n'aura que ce point dans son autorisation.

1.4.2 Stérilisation de principes actifs, excipients, produits finis

Cette rubrique précise les modes de stérilisation utilisés pour obtenir des produits stériles (filtration, chaleur sèche ...). Elle apparaît systématiquement quand l'établissement réalise des opérations de stérilisation, qu'il réalise ou non des opérations de fabrication.

Il convient de souligner expressément que dans le précédent format d'autorisation, les modes de stérilisation n'étaient pas explicitement mentionnés. Par conséquent, dorénavant, les projets d'autorisation d'ouverture doivent être clairement renseignés lorsqu'un établissement pharmaceutique réalise de la stérilisation. La mise en œuvre ultérieure d'un mode de stérilisation différent de celui qui est autorisé sera donc soumise à autorisation préalable conformément aux dispositions de l'article R.5124-10 du code de la santé publique.

1.5 Conditionnement uniquement

Cette rubrique est réservée aux produits qui sont uniquement conditionnés sur le site. Ce point concerne les formes qui ne sont pas mentionnées précédemment dans l'autorisation au titre de la fabrication. Elle comprend deux parties relatives au :

- conditionnement primaire, pour lequel les formes sont toujours précisées,
- conditionnement secondaire, de toutes les formes, sauf restriction particulière dans la partie « restrictions ou clarifications » de l'autorisation d'ouverture.

Lorsque l'établissement pharmaceutique fait du conditionnement uniquement et qu'il libère les médicaments ainsi conditionnés, les deux rubriques (libération des lots uniquement et

conditionnement uniquement) doivent être renseignées, le cas échéant en fonction du type de produit (stérile, non stérile ou biologique).

1.6 Contrôle de la qualité

Cette rubrique précise les types de contrôle effectués (tests de stérilité, microbiologique hors test de stérilité, physicochimique, biologique) et ne précise plus les formes pharmaceutiques comme dans la précédente autorisation. Cette rubrique apparaît systématiquement quand l'établissement réalise des opérations de contrôle de la qualité, qu'il réalise ou non des opérations de fabrication.

Cette opération est la même pour les médicaments fabriqués ou importés. Ainsi, un établissement pharmaceutique autorisé en qualité de fabricant limité au contrôle de la qualité, peut également contrôler des produits finis importés sans avoir le statut d'importateur.

Tout établissement de fabrication qui fait du contrôle de la qualité doit indiquer les types de contrôle qui sont effectués, les modifications seront alors soumises à autorisation préalable.

Restrictions ou clarifications liées au champ d'application de l'autorisation de l'activité de fabrication :

Cette rubrique fait partie intégrante de l'autorisation d'ouverture, elle permet d'apporter des précisions sur le champ de l'autorisation d'un établissement pharmaceutique donné.

C- L'IMPORTATION (2^{ème} partie)

L'activité d'importation comprend :

- L'importation sans activité de fabrication, le contrôle de la qualité et la libération des lots de médicaments en provenance de pays tiers à l'Espace économique européen ;
- le stockage et la distribution sauf indication contraire.

La partie importation comprend deux divisions :

2.1 Contrôle de la qualité

Cette rubrique précise les types de contrôle effectués (tests de stérilité, microbiologique hors test de stérilité, physicochimique, biologique) et non les formes pharmaceutiques comme dans la précédente autorisation. Cette opération est la même pour les médicaments fabriqués ou importés.

2.2. Libération de lots des médicaments importés

Cette rubrique comprend 4 points : produits stériles, produits non stériles, médicaments biologiques, autres activités d'importation (de radiopharmaceutiques, de gaz à usage médical, de médicaments à base de plantes, de médicaments homéopathiques). Les formes pharmaceutiques ne sont pas précisées.

II- NOUVEAU FORMAT DE CERTIFICAT DE BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

Conformément à l'article 111 de la directive 2004/27/CE, un certificat BPF est délivré systématiquement au fabricant et/ou à l'importateur dans les 90 jours qui suivent une inspection si l'inspection aboutit à la conclusion que l'établissement respecte les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication prévues par la législation.

Le contenu du certificat BPF

Le certificat BPF est un document rédigée en deux langues (français/anglais) certifiant que le fonctionnement de l'établissement pharmaceutique autorisé à la fabrication ou à l'importation de médicaments à usage humain ou de médicaments expérimentaux à usage humain, respecte les bonnes pratiques de fabrication européennes.

Le certificat BPF comprend deux parties :

1- La première partie, synthétique reprend :

- le nom de la société et l'adresse du siège social ;
- l'adresse de l'établissement pharmaceutique concerné ;
- la référence de l'autorisation d'ouverture de l'établissement et la date de la dernière inspection qui a permis de conclure à la conformité du fonctionnement de l'établissement aux bonnes pratiques de fabrication ;
- la date de validité du certificat correspondant à une durée de trois ans à compter du dernier jour d'inspection.

2- La deuxième partie, l'annexe qui correspond au champ d'inspection. Contrairement au précédent format, la copie de l'autorisation d'ouverture n'est plus annexée au certificat BPF.

Pour ce nouveau format, le champ d'inspection peut différer du champ de l'autorisation d'ouverture. Le certificat BPF ne couvre que les formes, les opérations et les activités qui ont été inspectées, le champ du certificat BPF est égal au champ de l'inspection. Par exemple, pour un établissement fabricant et importateur, si l'inspection ne porte que sur l'activité de fabrication, le certificat BPF émis ne portera que sur l'activité de fabrication. Il s'agit d'une évolution conceptuelle significative.

Pour un établissement qui fabrique et/ou importe des médicaments à usage humain et des médicaments expérimentaux à usage humain, il est délivré deux certificats différents en fonction du statut des produits.

Modalités de délivrance et de mise à jour

Depuis le 1^{er} novembre 2005, un certificat BPF doit être délivré systématiquement, en 5 exemplaires, au fabricant et/ou importateur dans les 90 jours qui suivent une inspection si le fonctionnement de l'établissement est conforme aux BPF.

Délivrance

Le nouveau format modifie les modalités de demande d'exemplaires supplémentaires. Jusqu'à présent, l'industriel fournissait les copies de l'autorisation de l'établissement pharmaceutique pour lequel la demande était formulée et une attestation de conformité aux bonnes pratiques de fabrication du pharmacien responsable ou du pharmacien responsable intérimaire sur la conformité du fonctionnement de l'établissement aux bonnes pratiques en vigueur.

Dorénavant, pour obtenir des exemplaires supplémentaires lorsqu'un certificat BPF initial a été délivré au nouveau format, le pharmacien responsable devra faire une demande par courrier à laquelle il

joindra une attestation (du pharmacien responsable ou du pharmacien responsable intérimaire - cf annexe B). Cette demande doit préciser le numéro du certificat initial, le nom de l'entreprise, l'adresse du site fabricant et/ou importateur et le nombre d'exemplaires souhaités. Les exemplaires du certificat portent le même numéro que le certificat initial et ont la même date de validité.

Mise à jour

Le certificat BPF émis n'est pas renouvelable sans nouvelle inspection mais il peut être mis à jour à la demande de l'industriel si des modifications administratives affectent des éléments apparaissant dans le certificat BPF, par exemple le changement de dénomination sociale ou de l'adresse du siège social. Dans ce cas et uniquement dans ce cas, un nouveau certificat est délivré avec un nouveau numéro, la date de validité liée à l'inspection restant donc inchangée.