

Bonnes Pratiques de Distribution Européennes

**Elena Salazar, Geraldine Siha Mbedy
Alexandre Stoehr, Abdelaali Sarakha**

**Direction de l'Inspection
14 mai et 3 juin 2013
EHESP Rennes**

BPDG : SOMMAIRE

- ◆ HISTORIQUE ET CONTEXTE
- ◆ INTRODUCTION
- ◆ GESTION DE LA QUALITE
- ◆ PERSONNEL
- ◆ LOCAUX ET EQUIPEMENTS
- ◆ DOCUMENTATION
- ◆ OPÉRATIONS
- ◆ RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS FALSIFIES
- ◆ EXTERNALISATION DES ACTIVITES
- ◆ AUTO-INSPECTION
- ◆ TRANSPORT
- ◆ DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIERES
- ◆ MISE EN ŒUVRE DES BPDG

BPDG : SOMMAIRE

◆ HISTORIQUE ET CONTEXTE

- ◆ INTRODUCTION
- ◆ GESTION DE LA QUALITE
- ◆ PERSONNEL
- ◆ LOCAUX ET EQUIPEMENTS
- ◆ DOCUMENTATION
- ◆ OPÉRATIONS
- ◆ RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS FALSIFIES
- ◆ EXTERNALISATION DES ACTIVITES
- ◆ AUTO-INSPECTION
- ◆ TRANSPORT
- ◆ DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIERIS
- ◆ MISE EN ŒUVRE DES BPDG

HISTORIQUE ET CONTEXTE

OMS
OMD
INTERPOL
HMA/ WGEO

Commission Européenne
EMA

Lutte contre l'entrée de médicaments falsifiés
dans le circuit légal
Directive 2011/62/UE
GDP

ANSM
OCLAESP
DNRED (réseau Medifraude)

HISTORIQUE ET CONTEXTE

Quelques faits

- ◆ **Truvada®** (antirétroviral), 2012 – falsification : marché allemand, autrichien et belge
- ◆ **Glivec®** 400 mg, comprimés pelliculés – Novartis Pharma : produit saisi et identifié par les douanes maltaises – Retrait d'un lot le 7/05/2010
- ◆ **Sérétide 250 Evohaler** (antiasthmatique) identifié au Royaume-Uni en 2009
- ◆ **Plavix®** (antiagrégant plaquettaire) identifié au Royaume-Uni en 2007, l'analyse des produits contrefaisants a révélé un sous-dosage en principe actif, voire une absence de principe actif
- ◆ **Casodex®** (traitement du cancer de la prostate) identifié au Royaume-Uni en 2007
- ◆ **Zyprexa®** (neuroleptique) identifié au Royaume-Uni en 2007
- ◆ **Spiropent®** (antiasthmatique) identifié en République Tchèque en 2006
- ◆ **Lipitor®** (médicament hypocholestérolémiant) identifié au Royaume-Uni en 2005 et 2006
- ◆ **Reductil®** (médicament anorexigène) identifié au Royaume-Uni en 2004

HISTORIQUE ET CONTEXTE

Quelques chiffres

- ◆ 3,4 million d'unités de médicaments contrefaisants saisis aux frontières de l'UE (Commission européenne 2011 : direction des douanes)
- ◆ Le groupe d'experts OMS estime la prévalence de la contrefaçon à 10% des produits dans le monde et à 1% des produits dans les pays industrialisés
- ◆ La commission européenne lors d'une étude réalisée en 2007 a relevé 220 cas de contrefaçon en Europe (13 EM impliqués) dont 15 cas en Bulgarie et 5 cas au Royaume Uni (aucun en France à ce jour)
- ◆ Ceci ne prend pas en compte les médicaments vendus par le circuit illégal via INTERNET
- ◆ Opération internationale PANGAEA V (2012) pilotée par INTERPOL à laquelle participe l'ANSM, l'OCLAESP et les DOUANES : 52 sites Internet fermés en France

HISTORIQUE ET CONTEXTE

Paquet pharma

Pilier Matières Premières (SA et excipients)

- ◆ Utilisation pour les industriels de SA fabriquées, distribuées et importées conformément aux BP (vérification via des audits) ;
- ◆ Excipients adaptés à leur utilisation ;
- ◆ Enregistrement des acteurs auprès des AC et transmission à une base de données européenne ouverte (EMA) ;
- ◆ Les EM doivent prendre des mesures nécessaires (inspections) pour s'assurer que la Fabrication, Importation et Distribution des SA conformes aux BP (y compris celles destinées à l'export)
- ◆ Importation de SA accompagnée d'une confirmation écrite des AC des pays tiers attestant que les BP et les systèmes d'inspection sont équivalents à ceux de l'UE (avec deux systèmes dérogatoires possibles)

HISTORIQUE ET CONTEXTE

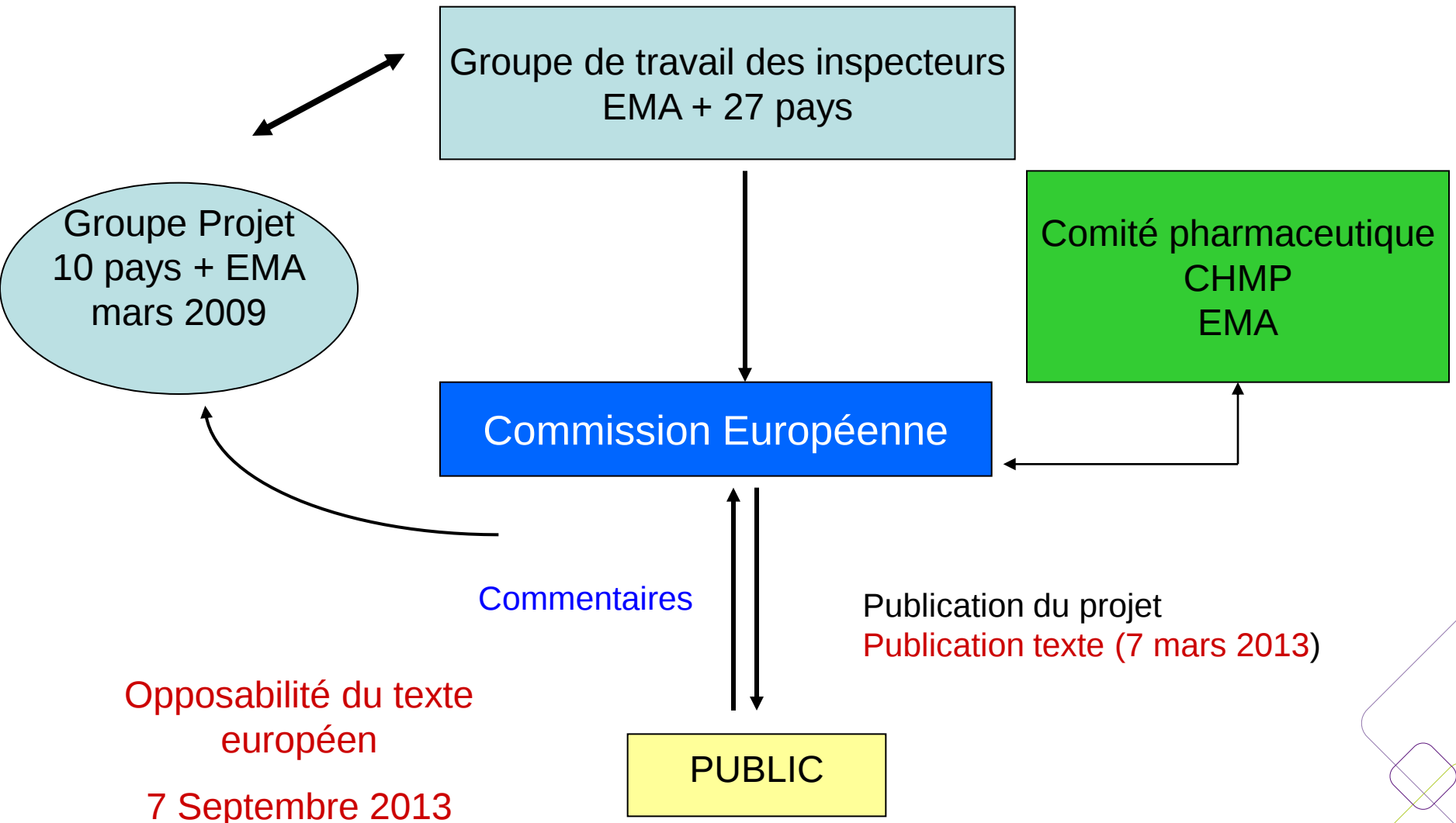
Paquet pharma

Pilier Médicaments

- ◆ Améliorer le contrôle aux frontières extérieures de l'UE par lesquelles les médicaments falsifiés pourraient être introduits (coopération avec les autorités douanières)
- ◆ Renforcer la supervision des différents acteurs de la chaîne de distribution pharmaceutique, notamment par une extension de certaines obligations aux opérateurs participant à des transactions sans contact physique (les courtiers) : **Modification des BPDG pour l'adapter aux exigences de la directive**
- ◆ Mise en place d'un système de rappel/retrait
- ◆ Application de dispositifs de sécurité pour certains médicaments (traçabilité unitaire, dispositifs d'inviolabilité) ;
- ◆ Volet internet

HISTORIQUE ET CONTEXTE

GDP



BPDG : SOMMAIRE

- ◆ HISTORIQUE ET CONTEXTE
- ◆ **INTRODUCTION**
- ◆ GESTION DE LA QUALITE
- ◆ PERSONNEL
- ◆ LOCAUX ET EQUIPEMENTS
- ◆ DOCUMENTATION
- ◆ OPÉRATIONS
- ◆ RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS FALSIFIES
- ◆ EXTERNALISATION DES ACTIVITES
- ◆ AUTO-INSPECTION
- ◆ TRANSPORT
- ◆ DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIERIS
- ◆ MISE EN ŒUVRE DES BPDG

INTRODUCTION

Produits concernés

- ◆ Médicament **humain** ayant une AMM dans un ou plusieurs pays de l'EEE. Directive 2001/83/CE
 - ❖ AMM centralisée
 - ❖ AMM par la procédure nationale
 - ❖ AMM par la procédure de reconnaissance mutuelle
 - ❖ AMM par la procédure décentralisée
 - ❖ Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte

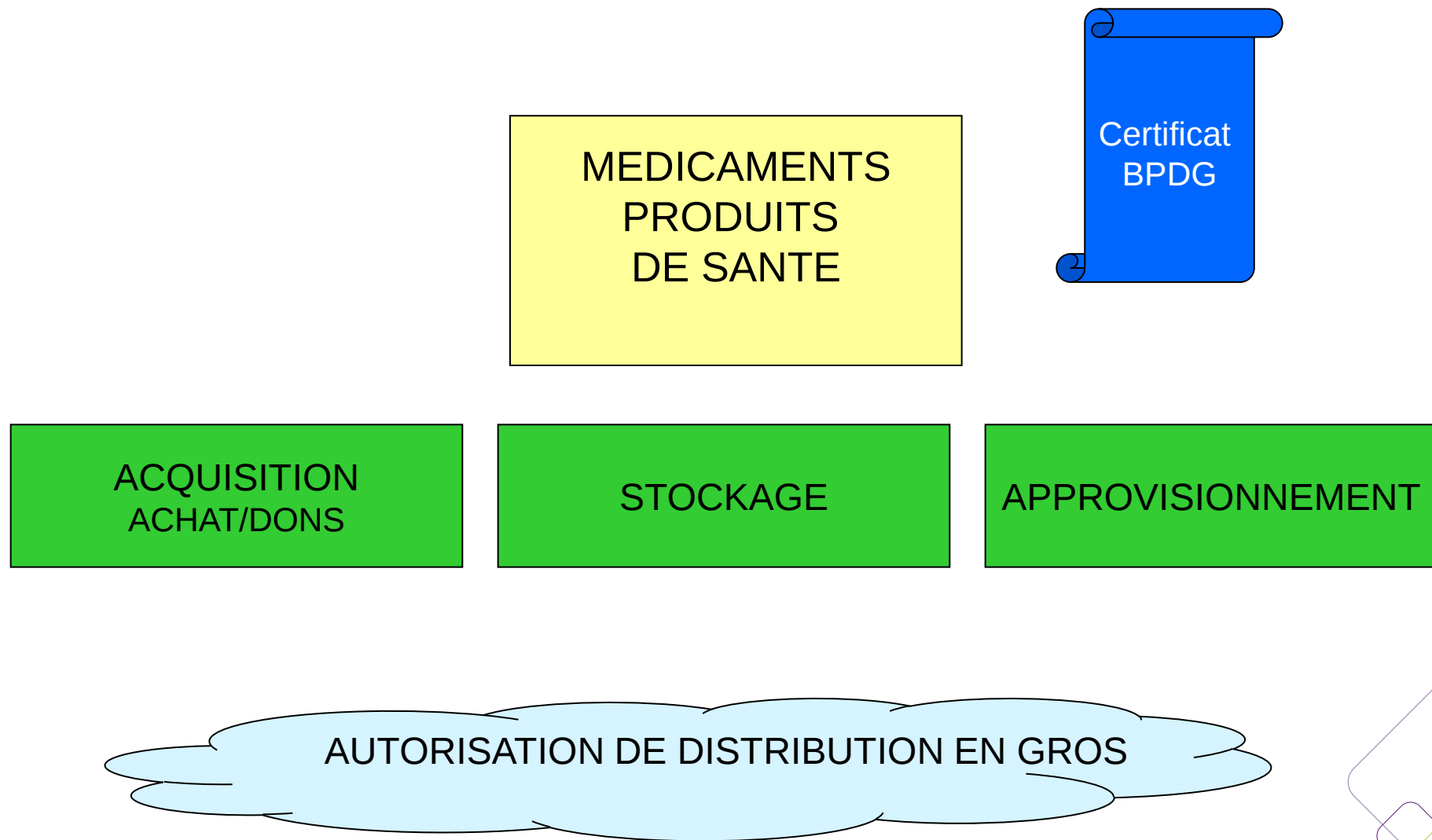
INTRODUCTION

Produits concernés

- ◆ Médicaments humains **sans AMM**
 - ❖ Médicaments expérimentaux
 - ❖ Plantes ou tout produit du monopole pharmaceutique
 - ❖ Médicaments sans AMM fabriqués et destinés à être exportés en pays tiers
 - ❖ Médicaments introduits pour export qui n'ont pas vocation à être mis sur le marché de l'Union

INTRODUCTION

Acteurs concernés



INTRODUCTION

Acteurs historiques

- ◆ Distributeur au titre du code de la santé publique R. 5124-2 :
 - Dépositaire,
 - Grossiste-répartiteur,
 - Distributeur en gros de produits pharmaceutiques autres que les médicaments,
 - Distributeur en gros à l'exportation,
 - Distributeur en gros à vocation humanitaire,
 - Distributeur en gros de médicaments dérivés du sang,
 - Distributeur de médicaments expérimentaux,
 - Distributeur en gros de plantes médicinales,
 - Distributeur en gros de gaz à usage médical,
 - Distributeur en gros du service de santé des armées,
 - Centrale d'achat pharmaceutique,

INTRODUCTION

Acteurs pris en compte dans le cadre de la directive

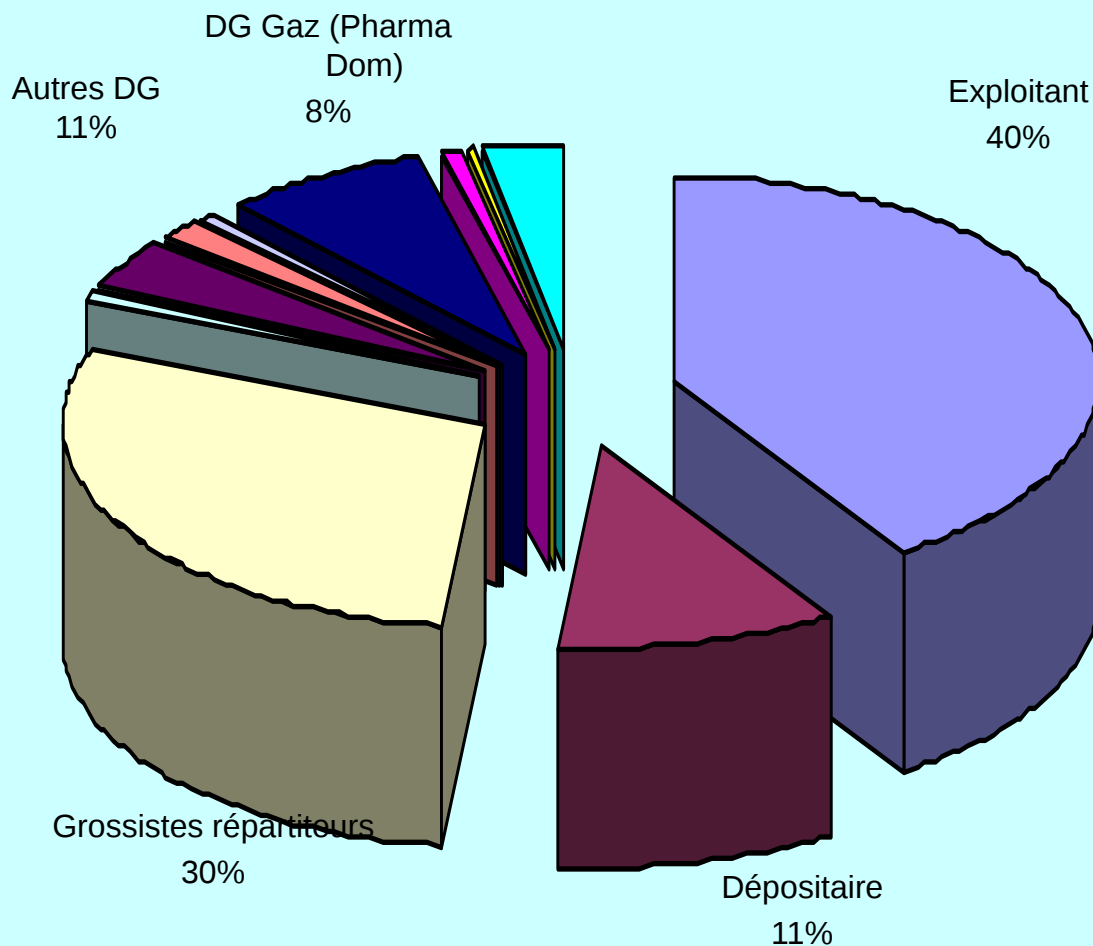
◆ Exploitants

- ◆ Zones franches et entrepôts francs [article 166 du règlement \(CEE\) no 2913/92 du Conseil du 12 octobre 1992](#) : » Les zones franches et entrepôts francs sont des parties du territoire douanier de la Communauté ou des locaux situés sur ce territoire, séparés du reste de celui-ci, dans lesquels:
 - a) les marchandises [non communautaires](#) sont considérées, pour l'application des droits à l'importation et des mesures de politique commerciale à l'importation, [comme ne se trouvant pas sur le territoire douanier de la Communauté](#), pour autant qu'elles ne soient pas mises en libre pratique, ni placées sous un autre régime douanier, ni utilisées ou consommées dans des conditions autres que celles prévues par la réglementation douanière;
 - b) les marchandises communautaires, pour lesquelles une réglementation communautaire spécifique le prévoit, [bénéficient, du fait de leur placement en zone franche ou en entrepôt franc, de mesures se rattachant, en principe, à l'exportation des marchandises](#) »

INTRODUCTION

Distribution des établissements

Total 442



- Exploitants
- Dépositaire
- Grossiste répartiteurs
- DG autre que médicaments
- DG à l'export
- DG à titre humanitaire
- DG Medex
- DG plantes
- DG gaz
- DG armée
- EPRUS

INTRODUCTION

Acteurs concernés

FABRICANT
IMPORTATEUR

Certificat BPF

COURTIER
DECLARE

BPDG opposable totalement
ou partiellement
en fonction de l'activité exercée

BPDG opposable partiellement
(chapitre 10)

Pas d'autorisation
Pas de certificat BPDG

INTRODUCTION

Acteurs concernés

Transporteur

**Prestataire d'opérations
sans d'autorisation DG**

Acteurs dans la mise en œuvre des BPDG
au travers du contrat/cahier des charges
sous la responsabilité du pharmacien responsable

**Pas d'autorisation
Pas de certificat BPDG**

BPDG : SOMMAIRE

- ◆ HISTORIQUE ET CONTEXTE
- ◆ INTRODUCTION
- ◆ **GESTION DE LA QUALITE**
- ◆ PERSONNEL
- ◆ LOCAUX ET EQUIPEMENTS
- ◆ DOCUMENTATION
- ◆ OPÉRATIONS
- ◆ RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS FALSIFIES
- ◆ EXTERNALISATION DES ACTIVITES
- ◆ AUTO-INSPECTION
- ◆ TRANSPORT
- ◆ DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIERES
- ◆ MISE EN ŒUVRE DES BPDG

GESTION DE LA QUALITE

Article 80h de la directive 2001/83/CE modifiée

« Les distributeurs en gros doivent maintenir un système de qualité établissant les responsabilités, les procédures et les mesures de gestion du risque en ce qui concerne leurs activités »

GESTION DE LA QUALITE

Le système de qualité doit garantir que:

- ❖ les médicaments sont acquis, détenus, approvisionnés ou exportés dans le respect des exigences des BPDG
- ❖ les responsabilités de la direction sont clairement spécifiées
- ❖ les produits sont livrés aux bons destinataires dans un délai satisfaisant
- ❖ des enregistrements sont effectués
- ❖ les écarts par rapport aux procédures établies sont documentés et soumis à une enquête
- ❖ des mesures correctives et préventives sont prises pour rectifier les écarts et les prévenir dans le respect des principes de gestion du risque qualité

new

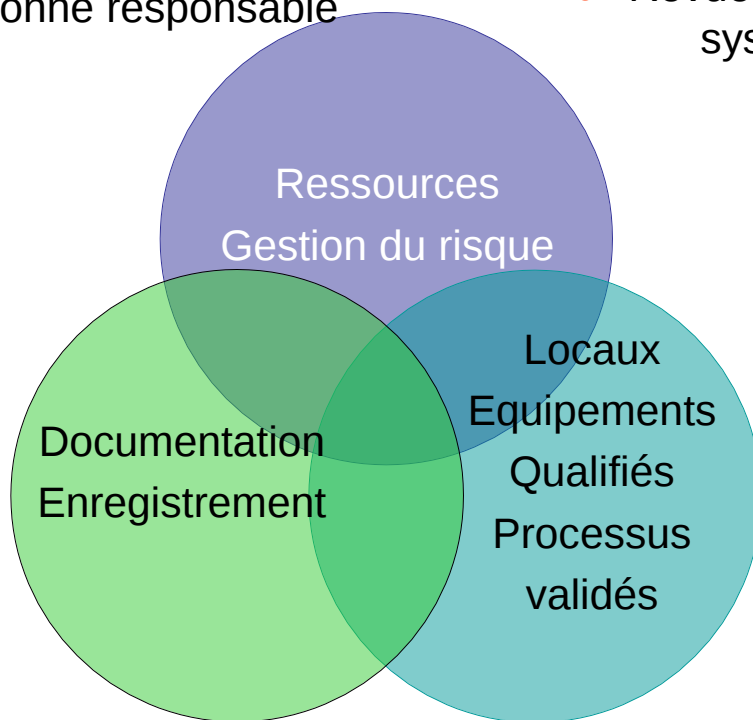
GESTION DE LA QUALITE

Obligations de la Direction

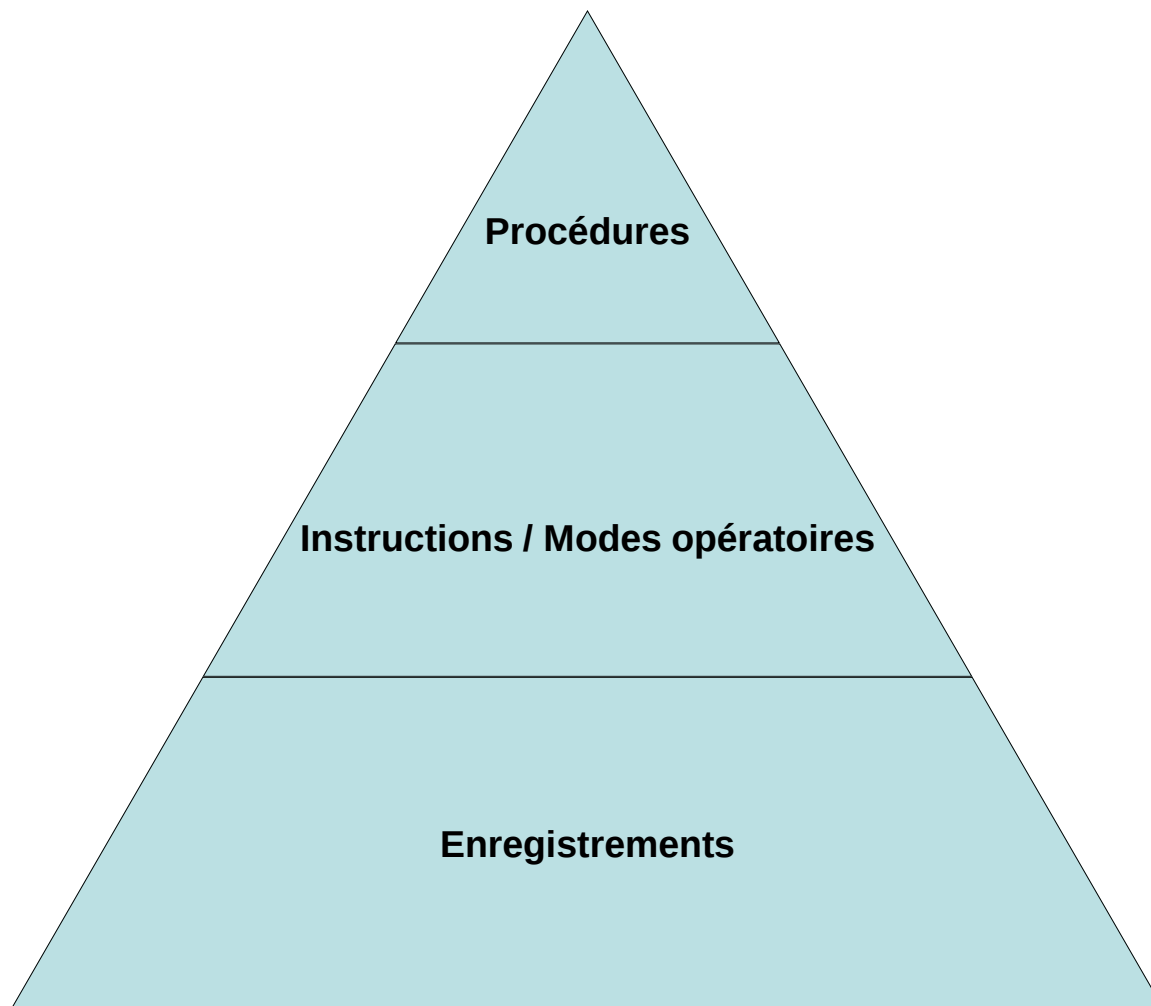
Nomination de la personne responsable
Personnel compétent
Formation

new Revue régulière du système

new Ecart
CAPA



GESTION DE LA QUALITE



Manuel qualité ou équivalent

GESTION DE LA QUALITE

new ◆ La direction **doit évaluer, selon un processus formel et sur une base périodique, le système de qualité.** L'examen inclura les éléments suivants:

- mesure de l'accomplissement des objectifs du système de qualité;
- évaluation des indicateurs de performance pouvant être utilisés pour surveiller l'efficacité des processus au sein du système de qualité, tels que les réclamations, les déviations, les mesures correctives et préventives (CAPA), les modifications des processus; remarques sur les activités externalisées; processus d'auto-évaluation, y compris les évaluations des risques et les audits; et les évaluations externes, telles que les inspections, les écarts et les audits clients;
- **les nouvelles réglementations, orientations et enjeux associés à la qualité qui peuvent avoir une incidence sur le système de gestion de la qualité;**
- **les innovations susceptibles d'améliorer le système de qualité;**
- **les modifications de l'environnement et des objectifs économiques.**

◆ Les conclusions de chaque révision du système de qualité réalisée par la direction doivent être documentées en temps opportun et communiquées efficacement au sein de l'entreprise

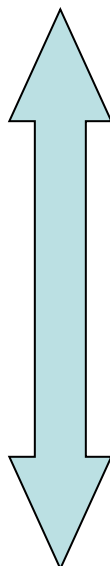
GESTION DE LA QUALITE

Gestion du risque **new**

Processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'un médicament tout au long de son cycle de vie

Paramètre principal d'évaluation des conditions de distribution : cité 10 fois dans le texte des BPDG

Le risque = probabilité (apparition d'un dommage) * gravité
Evaluer le risque qualité sur une connaissance scientifique liée à la protection des patients



1. Apprécier le risque

Qu'est ce qui peut mal tourner ?
Quelle est la probabilité ?
Quelles sont les conséquences ?

2. Maîtriser le risque

Est-ce un niveau acceptable ?

3. Communiquer sur le risque

4. Revoir le risque

Quelques outils de gestion du risque

- AMDEC
- Risk Ranking and Filtering : Classement et filtration des risques
- FTA : arbre des défaillances

BPDG : SOMMAIRE

- ◆ HISTORIQUE ET CONTEXTE
- ◆ INTRODUCTION
- ◆ GESTION DE LA QUALITE
- ◆ **PERSONNEL**
- ◆ LOCAUX ET EQUIPEMENTS
- ◆ DOCUMENTATION
- ◆ OPÉRATIONS
- ◆ RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS FALSIFIES
- ◆ EXTERNALISATION DES ACTIVITES
- ◆ AUTO-INSPECTION
- ◆ TRANSPORT
- ◆ DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIERIS
- ◆ MISE EN ŒUVRE DES BPDG

PERSONNEL

Personne responsable

- ◆ **Conditions de nomination inchangées**

Nomination varie en fonction des pays et s'appuie sur la législation nationale

En France, la personne responsable est le **pharmacien responsable** en application du Code de la santé publique R.5124-34

- ◆ En plus du contrôle effectif et l'exercice personnel (prévu par le CSP L.5124-4 et R.5124-19)

new **Obligation d'être constamment joignable**

PERSONNEL

Missions du pharmacien responsable

- ◆ garantir qu'un système de gestion de la qualité est appliqué et respecté;
- ◆ gérer les activités autorisées ainsi que l'exactitude et la qualité des dossiers;
- ◆ garantir que des programmes de formation initiale et continue sont mis en œuvre et tenus à jour;
- ◆ coordonner et accomplir rapidement toutes les actions de retrait de médicaments;
- ◆ garantir que les réclamations des clients sont traitées efficacement
- ◆ garantir que les fournisseurs et les clients sont agréés

Missions du pharmacien responsable

- ◆ approuver toutes les activités de sous-traitance susceptibles d'avoir des répercussions sur les BPDG
- ◆ garantir que des auto-inspections sont réalisées à intervalles réguliers, suivant un programme préétabli et que des mesures correctives nécessaires sont mises en place
- ◆ enregistrer toute délégation de pouvoir
- ◆ prendre une décision quant à la destination finale des produits retournés, refusés, retirés du marché ou falsifiés
- ◆ autoriser la remise dans les stocks de distribution de tout retour de médicaments;
- ◆ garantir que toutes les exigences supplémentaires imposées à certains produits par le droit national sont respectées.

new Délégation de tâches mais pas de
responsabilités

BPDG : SOMMAIRE

- ◆ HISTORIQUE ET CONTEXTE
- ◆ INTRODUCTION
- ◆ GESTION DE LA QUALITE
- ◆ PERSONNEL
- ◆ **LOCAUX ET EQUIPEMENTS**
- ◆ DOCUMENTATION
- ◆ OPÉRATIONS
- ◆ RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS FALSIFIES
- ◆ EXTERNALISATION DES ACTIVITES
- ◆ AUTO-INSPECTION
- ◆ TRANSPORT
- ◆ DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIERIS
- ◆ MISE EN ŒUVRE DES BPDG

LOCAUX ET EQUIPEMENTS

Acquisition-Stockage-Approvisionnement

Une adresse avec exercice
d'activité



Une Autorisation d'ouverture

LOCAUX ET EQUIPEMENTS

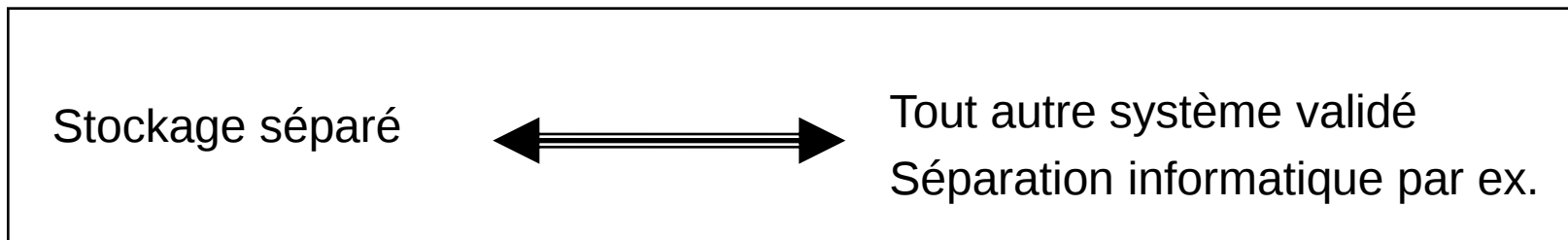
Les locaux doivent être conçus ou adaptés de manière à assurer le maintien des conditions de stockage requises. Ils doivent être **suffisamment sécurisés**, et leur **capacité suffisante** pour permettre de stocker et de manipuler les médicaments en toute sécurité. Les espaces de stockage seront éclairés de manière adéquate pour permettre d'accomplir toutes les opérations de manière correcte et sûre

Les facteurs environnementaux **à considérer** sont notamment la **température**, la lumière, **l'humidité** et la propreté des locaux

LOCAUX ET EQUIPEMENTS

Stockage des différentes catégories de produits

Médicament en quarantaine pharmaceutique ou « administrative »
mais dont la qualité n'est pas remise en cause



Exception : pour les médicaments introduits destinés à être exportés vers les pays tiers
Dans ce cas le stockage est séparé

LOCAUX ET EQUIPEMENTS

Stockage des différentes catégories de produits

Médicament dont la qualité est remise en cause

Périmé
Refusé
Retiré du marché
Falsifié

Stockage séparé et accès réservé

LOCAUX ET EQUIPEMENTS

Stockage des différentes catégories de produits

Médicament stupéfiant
ou
sous le régime des stupéfiants

Stockage en fonction de la législation nationale

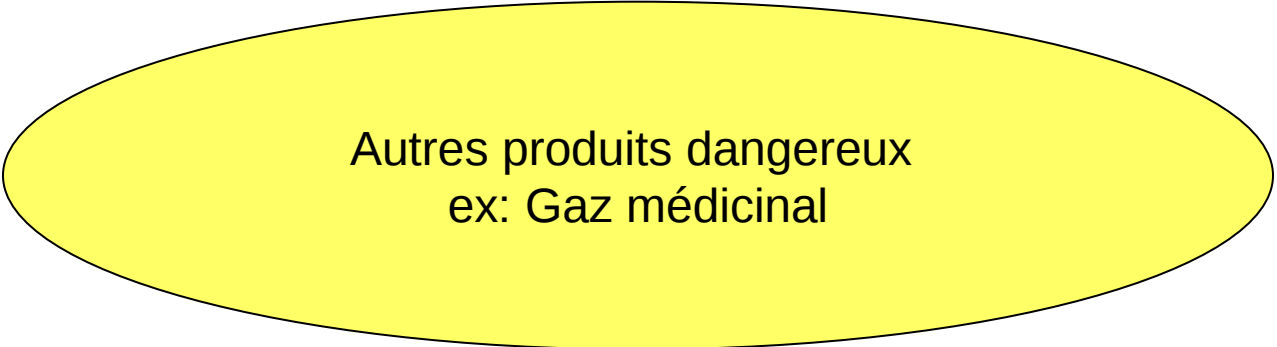
Arrêté du 22 février 1990

En résumé :

- Stockage séparé dans un local fermé
(gestion du visuel)
- Système d'alarme
(gestion de la position du local)

LOCAUX ET EQUIPEMENTS

Stockage des différentes catégories de produits



Autres produits dangereux
ex: Gaz médicinal

Stockage en fonction de la législation nationale

Modalités particulières de stockage

LOCAUX ET EQUIPEMENTS

Gestion des températures

new ♦ Validation **initiale** avant toute utilisation

- **Carte initiale** de température que ce soit pour les locaux ou les zones à température dirigée:
 - ❖ une carte des températures de la zone de stockage doit être dressée avant toute utilisation, dans des conditions représentatives..... Sauf exception
- Détermination des points considérés comme le pire des cas
 - ❖ Permet de localiser les sondes

LOCAUX ET EQUIPEMENTS

Gestion des températures

- ◆ Condition de contrôle de la stabilité ICH QA
 - Métropole et Corse (zone climatique II) : étude de stabilité à 25° C / 60% RH
 - DOM-TOM (zone climatique IVB): étude de stabilité 30° C / 75 % RH
 - mise en stabilité des spécialités pharmaceutiques : **initialement** avant et pendant toute la durée de vie du produit après obtention de l'AMM.
 - Les conditions d'étude de stabilité induisent les conditions de **stockage** que ce soit des conditions de température ou autres.
- Rappel :
- La températures doit être enregistrée en continu
 - L'hygrométrie est à considérer et enregistrement si nécessaire

LOCAUX ET EQUIPEMENTS

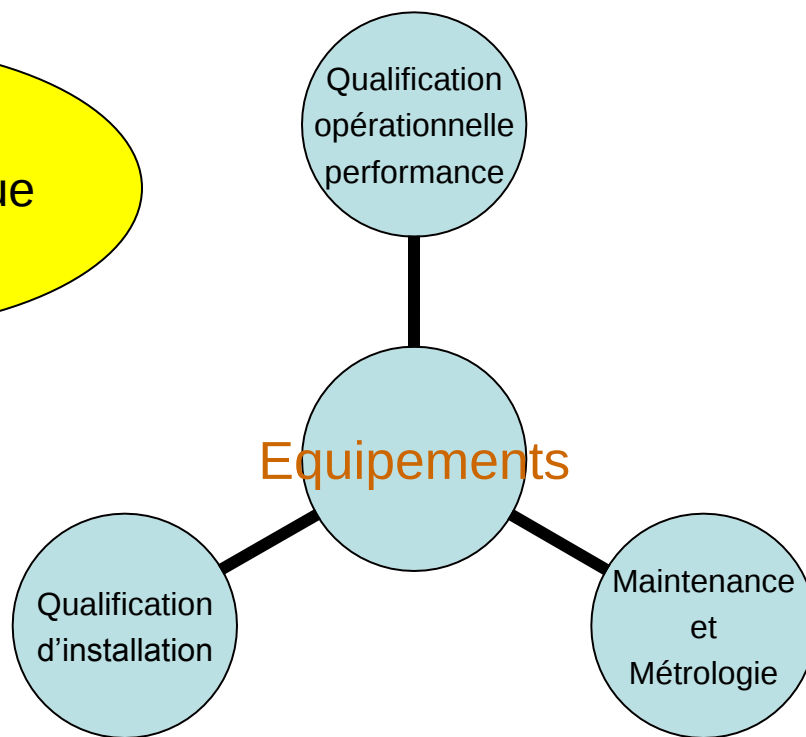
Gestion des températures : exception

Pour les petits locaux hors chambre froide : une évaluation des risques potentiels (p. ex. appareils de chauffage) doit être effectuée et des équipements de surveillance de la température doivent être disposés en fonction des résultats

LOCAUX ET EQUIPEMENTS

Gestion des équipements

new



Instructions
enregistrements

LOCAUX ET EQUIPEMENTS

Gestion des équipements

new

Gestion du risque



Qualification Conception installation
Qualification opérationnelle
et de performance

Modification d'applications

Principe des qualifications validations

new « Les distributeurs en gros détermineront quelle qualification des équipements essentiels et/ou quelle validation du processus essentiel sont nécessaires pour garantir une installation et un fonctionnement corrects. Le champ et l'étendue de ces activités de qualification et/ou de validation (stockage, processus de préparation et d'emballage, etc.) doivent être déterminés sur la base **d'une approche documentée d'évaluation des risques** »

Pratiquement un plan directeur de validation

Principe des qualifications validations

new «Des rapports de validation et de qualification doivent être établis, résumant les résultats obtenus et commentant tout écart observé. Les écarts par rapport aux protocoles établis doivent être documentés et des mesures complémentaires doivent être prises pour corriger les écarts et éviter qu'ils ne se reproduisent ultérieurement (CAPA). La preuve qu'un processus ou un équipement a obtenu une validation et une acceptation satisfaisante doit être établie et approuvée par le personnel concerné ».

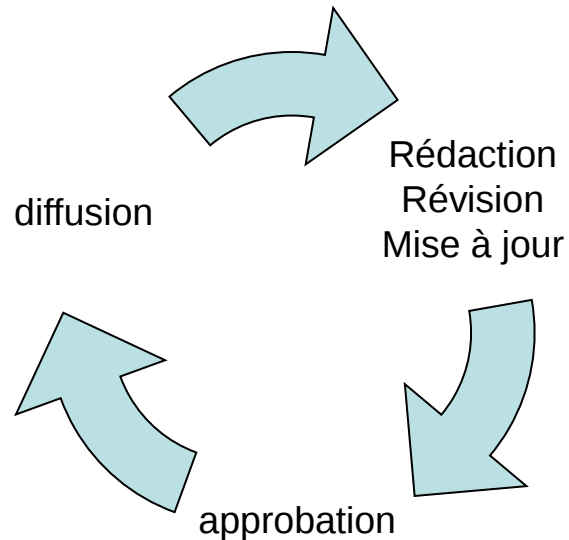
BPDG : SOMMAIRE

- ◆ HISTORIQUE ET CONTEXTE
- ◆ INTRODUCTION
- ◆ GESTION DE LA QUALITE
- ◆ PERSONNEL
- ◆ LOCAUX ET EQUIPEMENTS
- ◆ **DOCUMENTATION**
- ◆ OPÉRATIONS
- ◆ RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS FALSIFIES
- ◆ EXTERNALISATION DES ACTIVITES
- ◆ AUTO-INSPECTION
- ◆ TRANSPORT
- ◆ DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIERIS
- ◆ MISE EN ŒUVRE DES BPDG

DOCUMENTATION

Principes généraux de rédaction des procédures et documentation associée

- Liste de diffusion
- Retrait
- Accessibilité



Pharmacien responsable si procédures

Autre responsable ayant délégation
pour autre documentation

DOCUMENTATION

new

Principe général
Au moins 5 ans
3 ans actuellement

Médicaments dérivés du sang
40 ans (R 5121-195 du CSP)

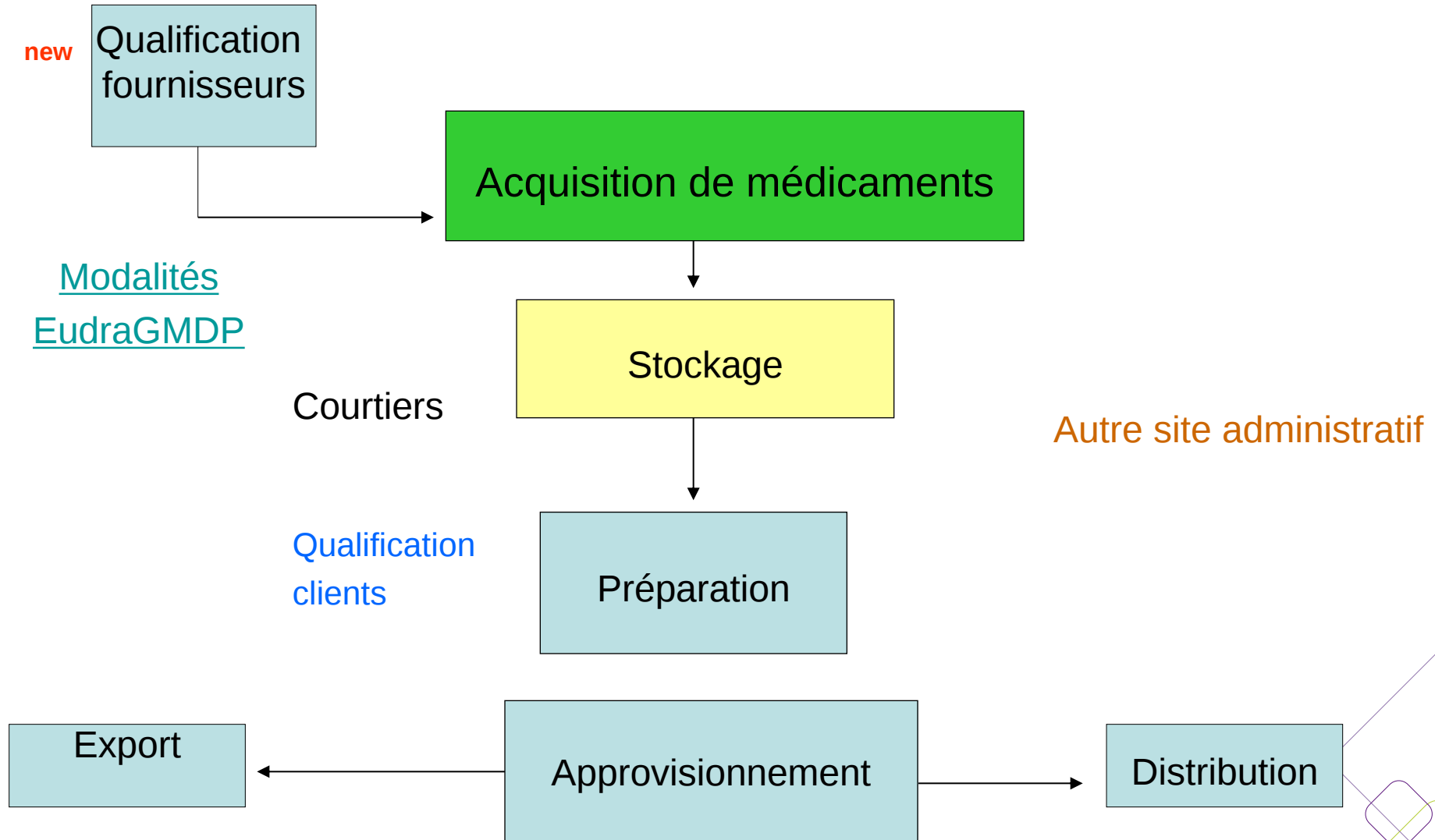
Médicaments expérimentaux
Au moins 5 ans après la fin
de l'essai

BPDG : SOMMAIRE

- ◆ HISTORIQUE ET CONTEXTE
- ◆ INTRODUCTION
- ◆ GESTION DE LA QUALITE
- ◆ PERSONNEL
- ◆ LOCAUX ET EQUIPEMENTS
- ◆ DOCUMENTATION
- ◆ **OPÉRATIONS**
 - ◆ RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS FALSIFIES
 - ◆ EXTERNALISATION DES ACTIVITES
 - ◆ AUTO-INSPECTION
 - ◆ TRANSPORT
 - ◆ DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIERIS
 - ◆ MISE EN ŒUVRE DES BPDG

OPÉRATIONS

schéma général



OPÉRATIONS

Acquisition

new « Les distributeurs en gros ne doivent s'approvisionner en médicaments qu'auprès des personnes qui **soit possèdent elles-mêmes une autorisation de distribution en gros**, **soit détiennent une autorisation de fabrication couvrant le médicament en question...**

...Lorsque le médicament est obtenu auprès d'un autre distributeur en gros, **les titulaires de l'autorisation de distribution en gros doivent vérifier que le distributeur en gros qui a fourni le médicament respecte les principes et les lignes directrices de bonnes pratiques de distribution et qu'il détient une autorisation de distribution en gros**, par exemple en utilisant **la base de données de l'Union**. Lorsqu'un médicament est obtenu par **courtage**, le distributeur en gros doit vérifier que le courtier impliqué est enregistré et qu'il satisfait aux exigences fixées au chapitre 10 »

OPÉRATIONS: Acquisition

new Vérification de l'autorisation d'ouverture Fabricant
Vérification périodique de la conformité aux BPDG
ou base de données Eudra GMDP

Qualification des fournisseurs

Vigilance

Si intervention d'un **courtier**
vérification de son inscription sur le site de l'ANSM
conformité au chapitre 10

OPÉRATIONS: approvisionnement

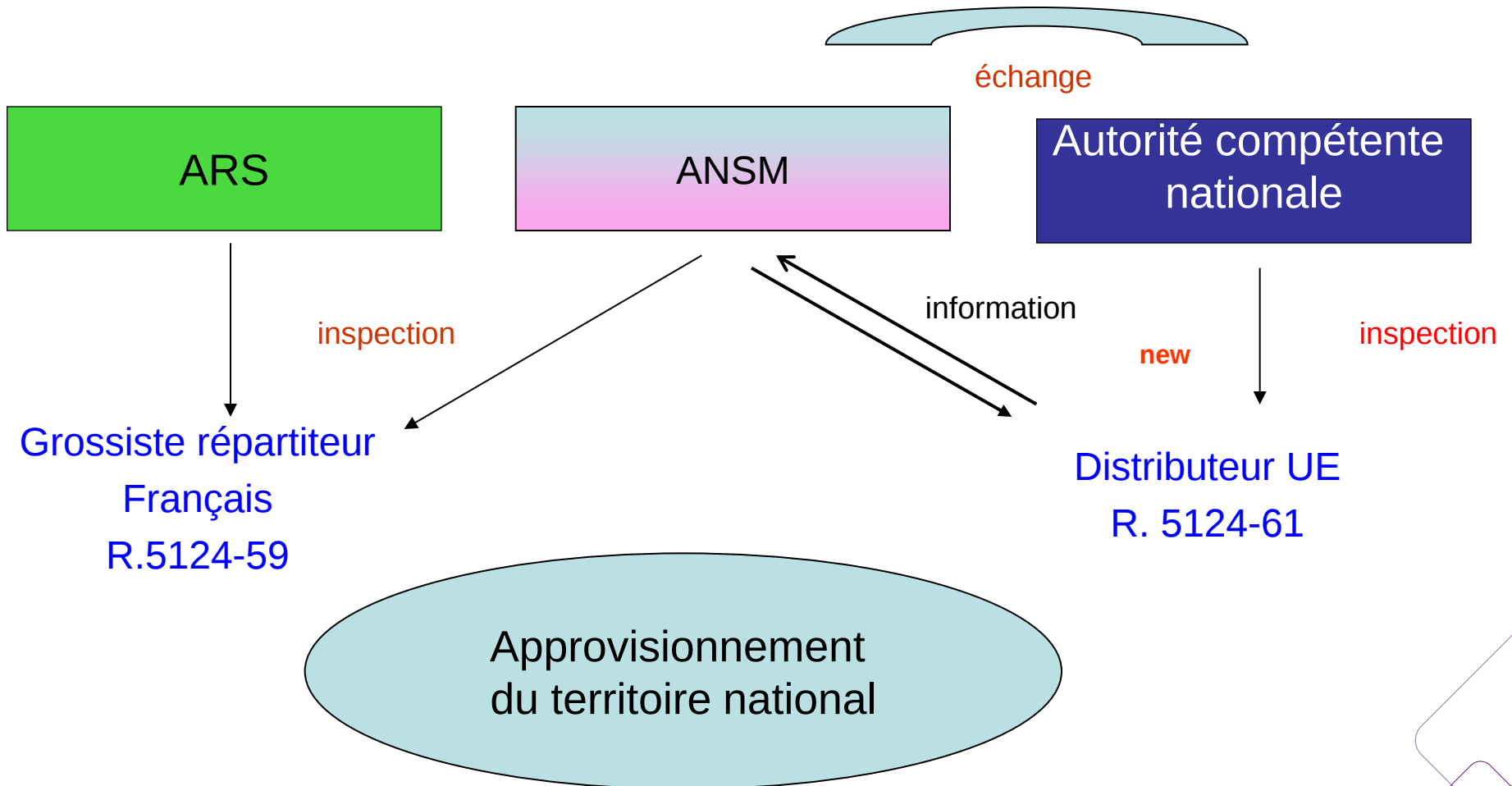
Vérification de l'autorisation
Autre DG

Qualification des destinataires

Vigilance

Vérification des autorisations droits (officine/hôpital)
à distribuer (selon les autorisations)
à dispenser (selon le produit)

OPÉRATIONS: Obligations de service public



OPÉRATIONS: Cas particuliers

Distribution ou importation parallèles

Principe de libre circulation des produits au sein de l'EEE

◆ Distribution parallèle

Le fait pour un opérateur économique, étranger au circuit de distribution officiel du titulaire d'AMM, d'acquérir dans un Etat de l'EEE une spécialité faisant l'objet d'une AMM communautaire délivrée par la commission européenne en vue de sa commercialisation en France (AMM centralisée).

OPÉRATIONS: Cas particuliers

Distribution ou importation parallèles

◆ Distribution parallèle

- Notification à l'Agence européenne (régime déclaratif)
- Notification à l'ANSM et au titulaire d'AMM
- L'ANSM notifie des obligations quant à l'étiquetage (doit apparaître dans le liseré bleu « blue box »)

Liste des produits en distribution parallèle sur le site de l'ANSM:

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3c4d3916dc55d6e3bde9349f1f1413bc.pdf

OPÉRATIONS: Cas particuliers

Distribution ou importation parallèles

◆ Importation parallèle

Le fait pour un opérateur économique, étranger au circuit de distribution officiel du titulaire d'AMM, d'acquérir dans un Etat de l'EEE, une spécialité ayant une AMM délivrée par cet Etat, en vue de sa commercialisation en France, où cette même spécialité a une AMM délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)

OPÉRATIONS: Cas particuliers

Distribution ou importation parallèles

◆ Importation parallèle

- Autorisation par l'ANSM
- Nécessité d'être exploitant
- Dossier de demande spécifiant les conditions de cette importation et les conditions de réalisation du reconditionnement (prise en compte du français dans l'étiquetage et notice)

◆ Tous les intervenants sont autorisés en tant qu'établissement pharmaceutique

◆ Liste des produits en importation parallèle sur le site de l'ANSM :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cef6df1be3f2431bc2d602338d600e8e.pdf

OPÉRATIONS: Cas particuliers

introduction pour export new

- ◆ « Les règles de la distribution en gros s'appliquent dans leur totalité dans le cas des exportations de médicaments. Néanmoins, dans le cas de l'exportation de médicaments, ceux-ci n'ont pas besoin d'être couverts par une autorisation de mise sur le marché régie par le droit de l'Union ou d'un État membre. Les grossistes doivent prendre les mesures appropriées pour éviter que ces médicaments n'arrivent sur le marché de l'Union. Lorsque les distributeur en gros fournissent des médicaments à des personnes dans des pays tiers, ils s'assurent qu'ils ne s'adressent qu'à des personnes qui sont autorisées ou habilitées à recevoir des médicaments en vue d'une distribution en gros ou d'une délivrance au public dans le respect des dispositions juridiques et administratives du pays concerné »

OPÉRATIONS: Cas particuliers

introduction pour export

Qualification des fournisseurs
Principe de respect
de la législation du pays
Évolution de l'article 85 bis

Concerne uniquement les
distributeurs en gros
effectuant l'exportation

new

Stockage séparé

Qualification des destinataires
Principe de respect
de la législation du pays

OPÉRATIONS

Enregistrement

Une documentation de la transaction doit être conservée ou jointe (sous forme de bordereau de livraison, facture d'achat et de vente ou tout autre système validé. Elle doit inclure :

- La date
- La dénomination du médicament
- la quantité concernée
- **Nom et adresse du fournisseur, du client et du destinataire si différents** (localisation physique du stockage), et **du courtier le cas échéant**
- Le numéro de lot

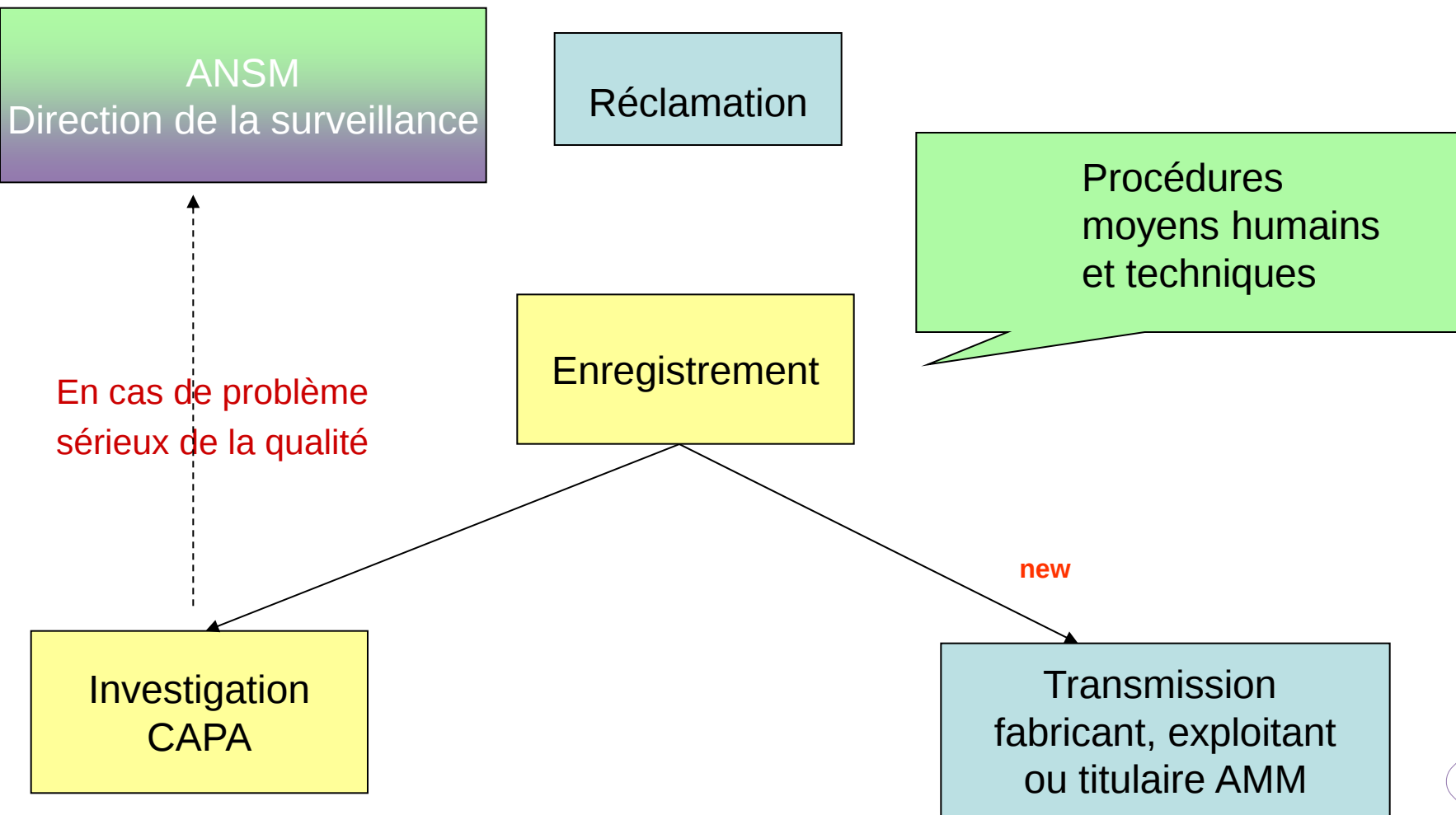
new

Le mouvement physique du produit doit être enregistré en plus du mouvement financier

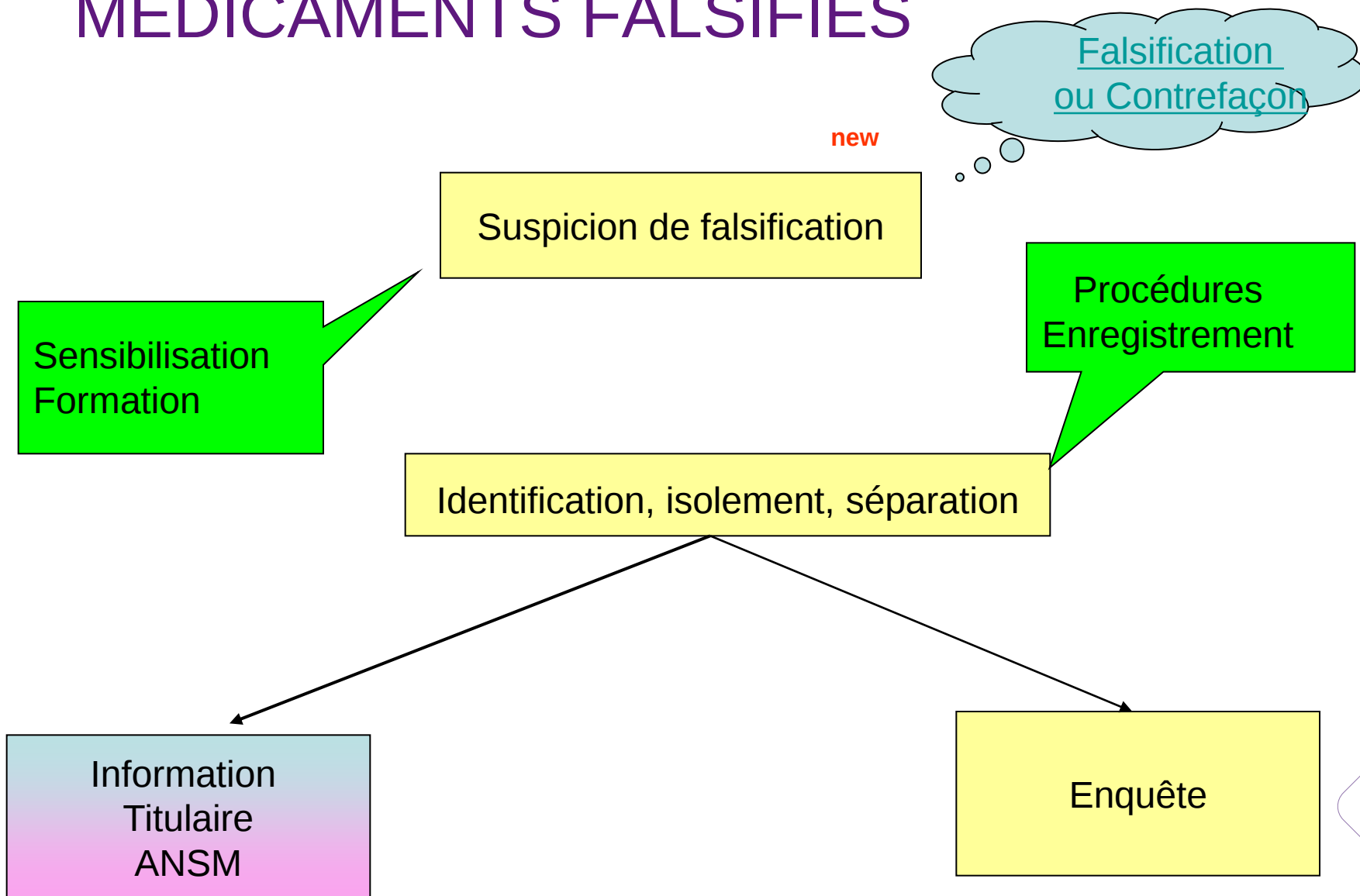
BPDG : SOMMAIRE

- ◆ HISTORIQUE ET CONTEXTE
- ◆ INTRODUCTION
- ◆ GESTION DE LA QUALITE
- ◆ PERSONNEL
- ◆ LOCAUX ET EQUIPEMENTS
- ◆ DOCUMENTATION
- ◆ OPÉRATIONS
- ◆ RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS
FALSIFIES
- ◆ EXTERNALISATION DES ACTIVITES
- ◆ AUTO-INSPECTION
- ◆ TRANSPORT
- ◆ DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIERES
- ◆ MISE EN ŒUVRE DES BPDG

RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS FALSIFIES



RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS FALSIFIES



MEDICAMENT ET REMISE EN DISTRIBUTION

◆ Objectif : Gérer les erreurs de commande

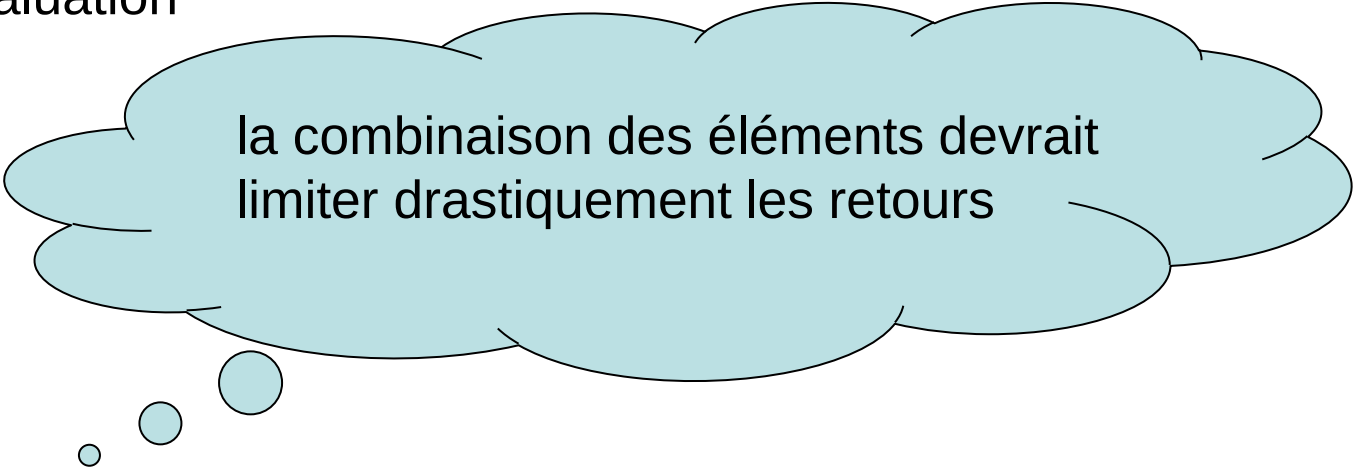
◆ Dispositions générales :

- new ● Délai de retour
- new ● Preuve de la commande (incluant la traçabilité au lot: R. 5124-58)
- Conditions de retours
- Intacts (présence de dispositif de sécurité le cas échéant)
- N'ont pas été retirés du marché
- Acceptation par PR ou délégation

MEDICAMENT ET REMISE EN DISTRIBUTION

new ◆ Cas particulier des médicaments thermosensibles :

- Manipulation de l'emballage Isotherme (ouverture, retrait schémas de remplacement du produit dans l'emballage)
- Conditions de stockage avant retour à documenter
- La collecte et le renvoi au distributeur (validation, contrôle)
- La gestion du produit sur le site de distribution jusqu'à son évaluation



la combinaison des éléments devrait limiter drastiquement les retours

BPDG : SOMMAIRE

- ◆ HISTORIQUE ET CONTEXTE
- ◆ INTRODUCTION
- ◆ GESTION DE LA QUALITE
- ◆ PERSONNEL
- ◆ LOCAUX ET EQUIPEMENTS
- ◆ DOCUMENTATION
- ◆ OPÉRATIONS
- ◆ RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS FALSIFIES
- ◆ **EXTERNALISATION DES ACTIVITES**
- ◆ AUTO-INSPECTION
- ◆ TRANSPORT
- ◆ DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIERIS
- ◆ MISE EN ŒUVRE DES BPDG

EXTERNALISATION DES ACTIVITES

Donneur d'ordre

Prestataire

Sous traitant

Toute autre activité

Toute activité couverte
par les lignes directrices
en matière de BPDG

Limitation de
la sous-traitance
CSP R. 5124-47

Contrat, Cahier des charges
Audit préalable puis régulier

EXTERNALISATION DES ACTIVITES

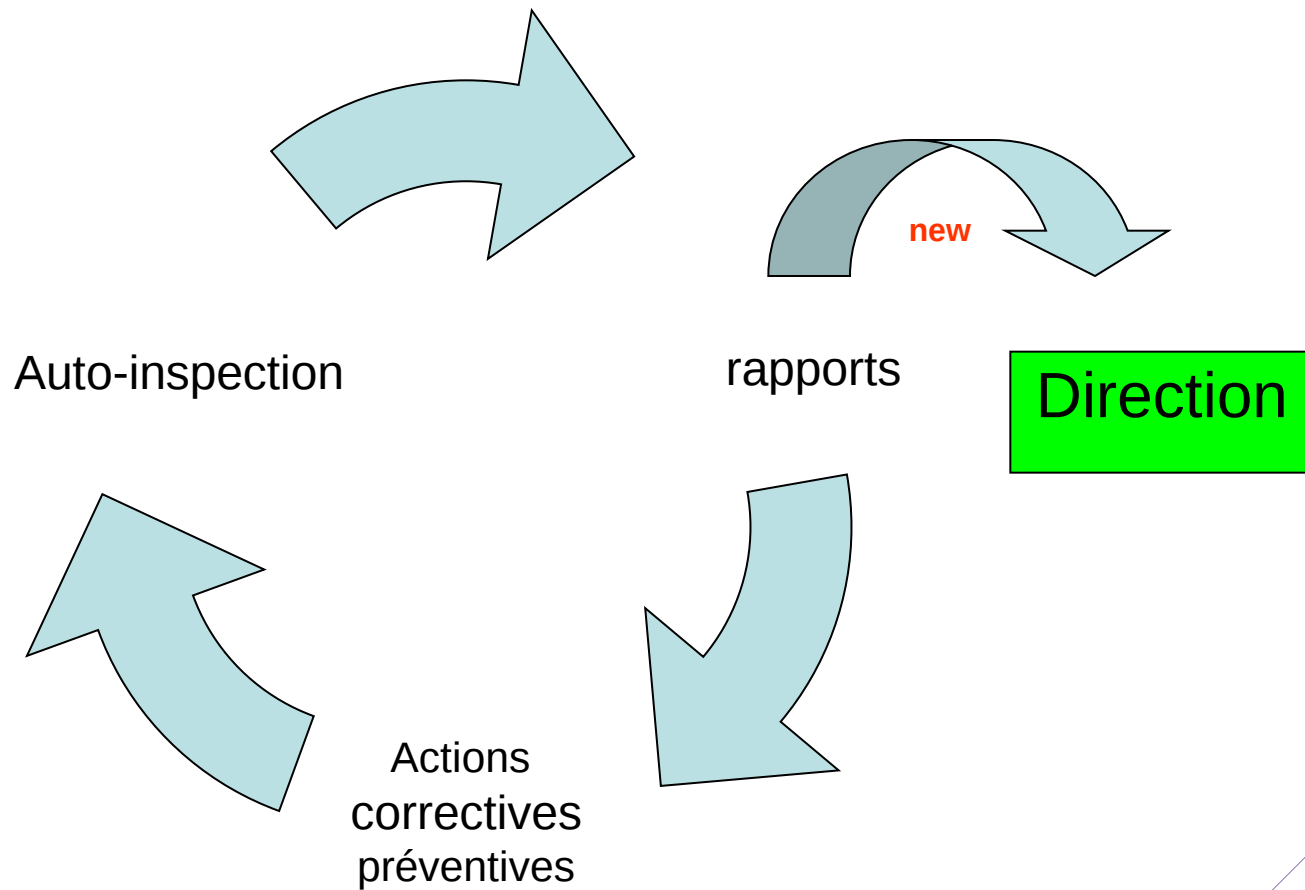
Règles de sous-traitance

- ◆ « Le sous-traitant doit disposer de locaux et d'équipements adéquats, de procédures, de connaissances et de l'expérience nécessaires pour effectuer le travail confié par le donneur d'ordre.
- new** ◆ Le sous-traitant ne doit pas **confier**, même partiellement, à un tiers le travail que lui a confié le donneur d'ordre, sans l'évaluation des dispositions par celui-ci et son accord préalable et sans un audit du tiers par le donneur d'ordre ou le sous-traitant. **Les dispositions prises entre le sous-traitant et un tiers doivent garantir que les informations relatives à l'autorisation de distribution en gros sont disponibles de la même manière qu'elles le seraient entre le donneur d'ordre d'origine et le sous-traitant.** »

BPDG : SOMMAIRE

- ◆ HISTORIQUE ET CONTEXTE
- ◆ INTRODUCTION
- ◆ GESTION DE LA QUALITE
- ◆ PERSONNEL
- ◆ LOCAUX ET EQUIPEMENTS
- ◆ DOCUMENTATION
- ◆ OPÉRATIONS
- ◆ RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS FALSIFIES
- ◆ EXTERNALISATION DES ACTIVITES
- ◆ **AUTO-INSPECTION**
- ◆ TRANSPORT
- ◆ DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIERIS
- ◆ MISE EN ŒUVRE DES BPDG

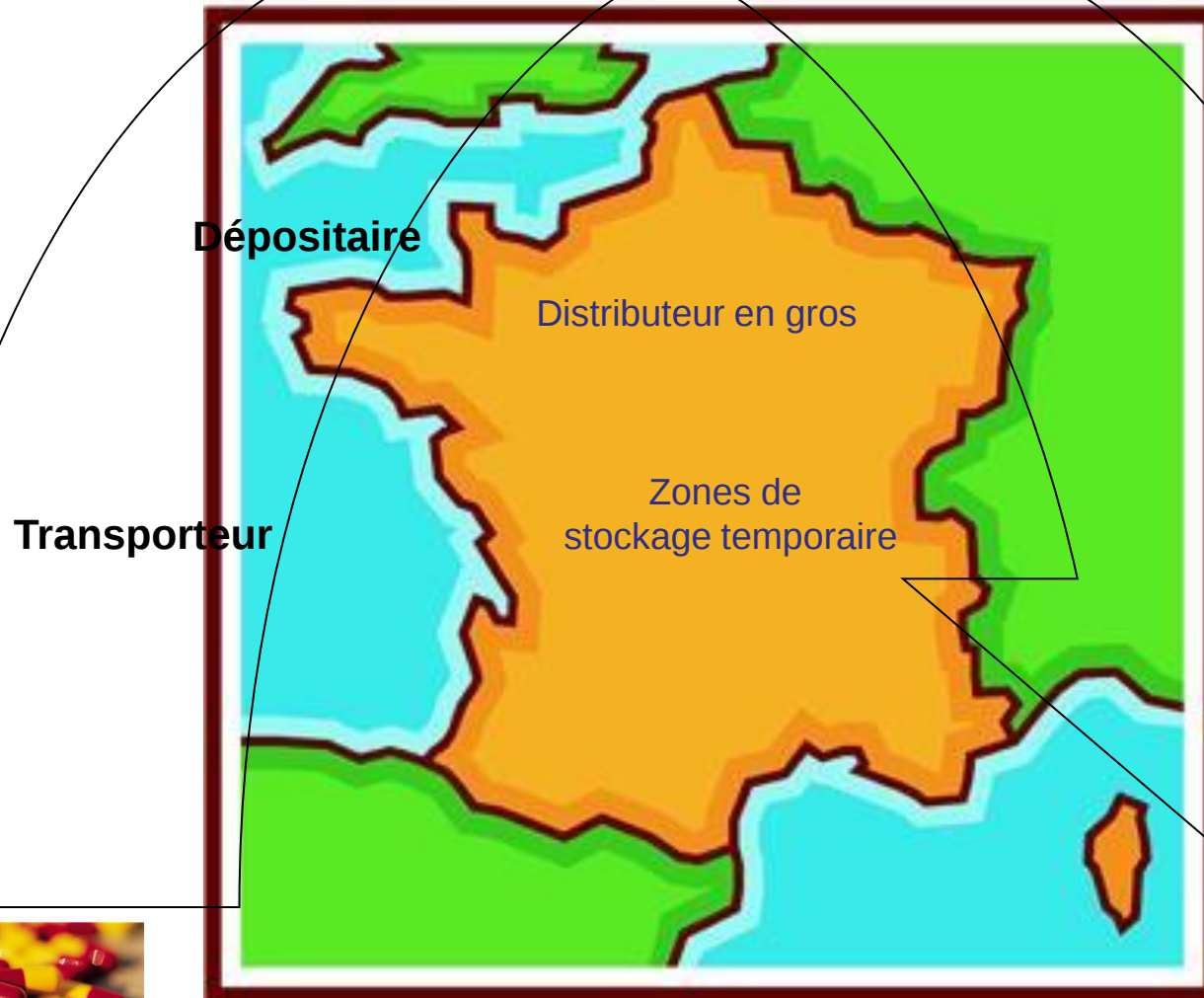
AUTO-INSPECTION



BPDG : SOMMAIRE

- ◆ HISTORIQUE ET CONTEXTE
- ◆ INTRODUCTION
- ◆ GESTION DE LA QUALITE
- ◆ PERSONNEL
- ◆ LOCAUX ET EQUIPEMENTS
- ◆ DOCUMENTATION
- ◆ OPÉRATIONS
- ◆ RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS FALSIFIES
- ◆ EXTERNALISATION DES ACTIVITES
- ◆ AUTO-INSPECTION
- ◆ **TRANSPORT**
- ◆ DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIERIS
- ◆ MISE EN ŒUVRE DES BPDG

TRANSPORT



TRANSPORT

Principe

La responsabilité du transport incombe au DG expéditeur

- « - Il incombe au distributeur en gros de protéger les médicaments contre la casse, le frelatage et le vol, et de garantir que les conditions de température sont maintenues dans des limites de température acceptables pendant le transport.
- Indépendamment du mode de transport, il doit être possible de prouver que les médicaments n'ont pas été exposés à des conditions risquant de compromettre leur qualité et leur intégrité. Une approche fondée sur le risque doit être suivie lorsqu'il s'agira de planifier le transport. »

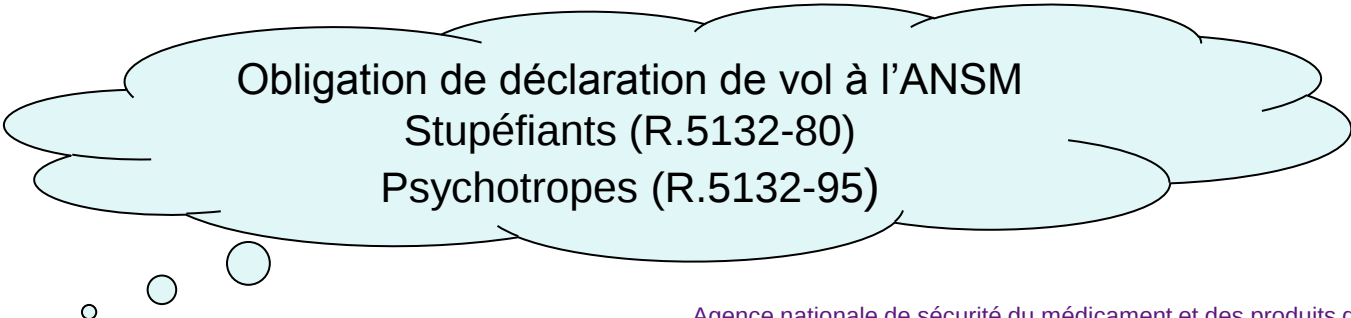
TRANSPORT

Cas particuliers

En ce qui concerne les livraisons de médicaments nécessitant des conditions spéciales, tels que des substances stupéfiantes ou psychotropes, le distributeur en gros doit maintenir une chaîne **d'approvisionnement sûre et fiable**, conformément aux exigences définies par les Etats membres concernés.

new Des systèmes de contrôle supplémentaires doivent être prévus pour la livraison de ce type de médicaments

En cas de vol, la situation doit être traitée dans le cadre d'un protocole



Obligation de déclaration de vol à l'ANSM
Stupéfiants (R.5132-80)
Psychotropes (R.5132-95)

TRANSPORT: Cas particuliers

new

Transport de médicament thermosensible

Transport camion, camionnette
système auto réfrigérant

Caisses Isothermes et bloc réfrigérant

Qualification de l'équipement
« Mapping »
Calibration
Édition des enregistrements

Validation

Distributeur en gros

Communication
des données de transport
En cas de demande

Destinataire

TRANSPORT: Cas particuliers

Les médicaments comprenant des matériaux hautement actifs ou radioactifs doivent être transportés dans des conteneurs et des véhicules sûrs, adaptés et fiables. Les mesures de sécurité pertinentes doivent être conformes aux accords internationaux et à la législation nationale.

Ex : autorisation IRSN pour le transport des produits radiopharmaceutiques

BPDG : SOMMAIRE

- ◆ HISTORIQUE ET CONTEXTE
- ◆ INTRODUCTION
- ◆ GESTION DE LA QUALITE
- ◆ PERSONNEL
- ◆ LOCAUX ET EQUIPEMENTS
- ◆ DOCUMENTATION
- ◆ OPÉRATIONS
- ◆ RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS FALSIFIES
- ◆ EXTERNALISATION DES ACTIVITES
- ◆ AUTO-INSPECTION
- ◆ TRANSPORT
- ◆ DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIERES
- ◆ MISE EN ŒUVRE DES BPDG

DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIER

◆ Directive 2001/83/EC

- « Un «courtier» est une personne impliquée dans **toute activité liée à la vente ou à l'achat de médicaments**, à l'exception de la distribution en gros, qui ne comprend **pas de manipulation physique** et qui consiste à **négocier**, indépendamment et au nom d'une personne physique ou morale (Article 1(17a)).
- Les personnes exerçant des activités de courtage sont soumises à une obligation d'enregistrement. Elles ont une adresse permanente et des coordonnées dans l'État membre où elles sont inscrites.
- Elles communiquent sans retard injustifié à l'Autorité Compétente toute modification de ces informations. »

DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES

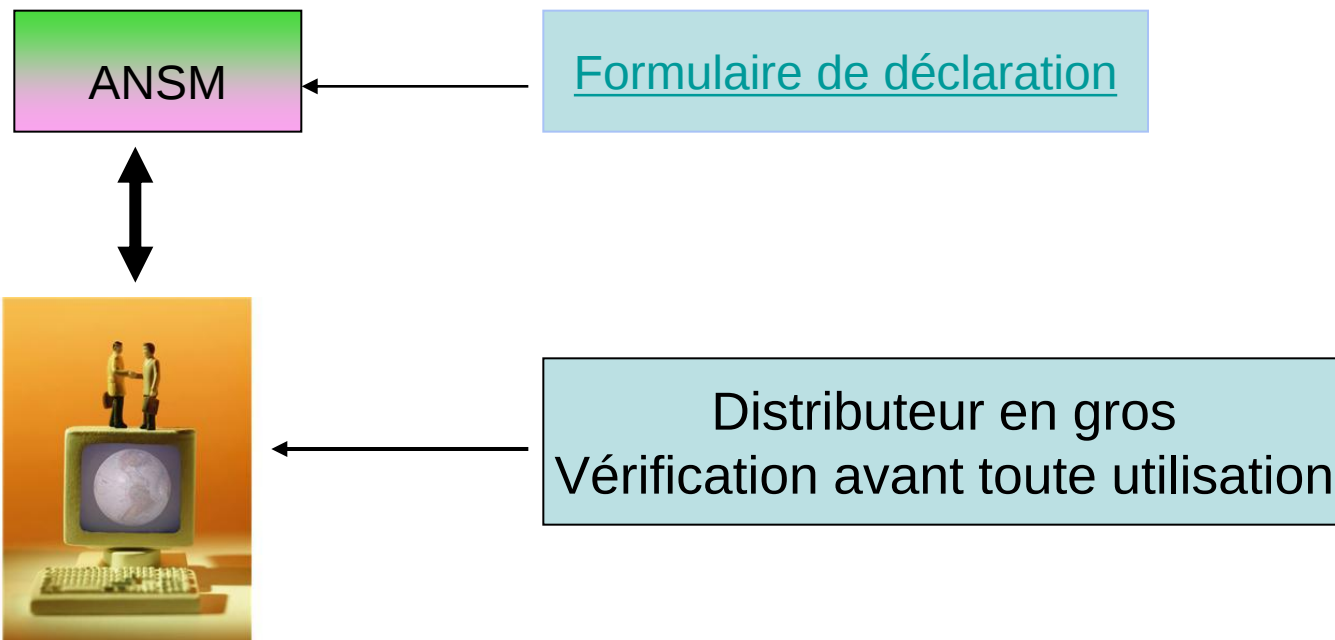
Quelques exemples

- ◆ Structure de regroupement à l'achat (SRA)
- ◆ Centrale de référencement des hôpitaux
- ◆ Etablissements pharmaceutiques réalisant des opérations de courtage

DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES

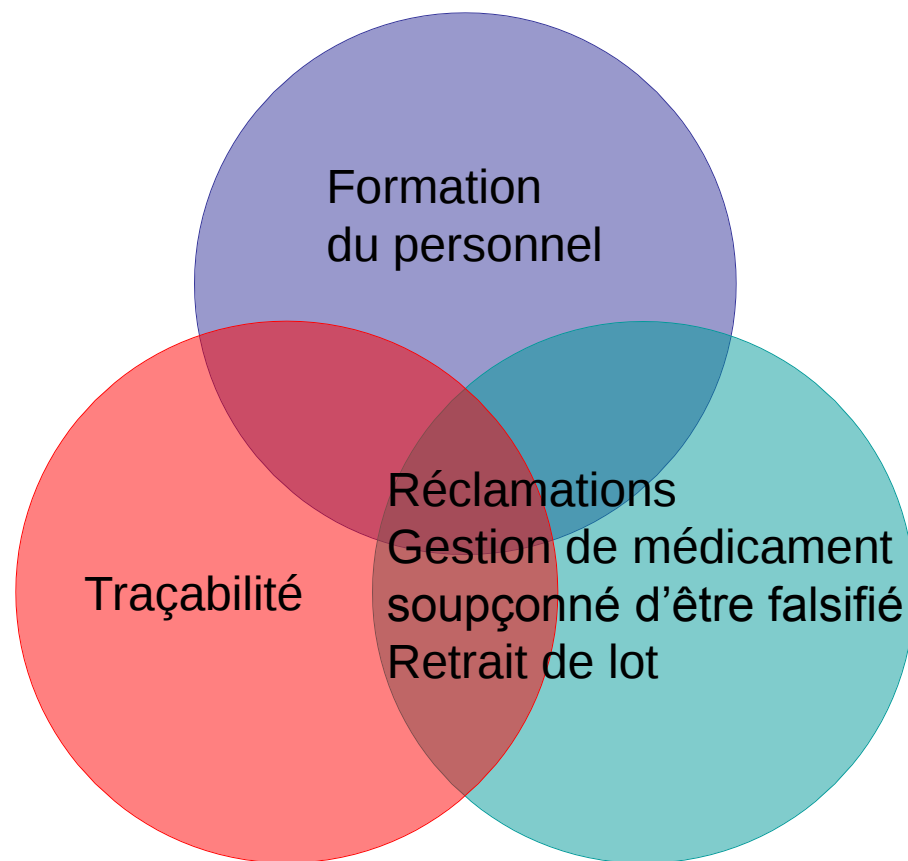
Déclaration des courtiers new

Obligation de déclaration
Personne physique ou morale au 1^{er} avril 2013
Décision DG ANSM 21/3/13



DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES

Systeme qualité



DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES

Gestion documentaire **new**

Principe généraux de
rédaction des procédures
et documentation associée

Liste de diffusion
Retrait
Accessibilité

Diffusion

Rédaction
Révision
Mise à jour

Approbation

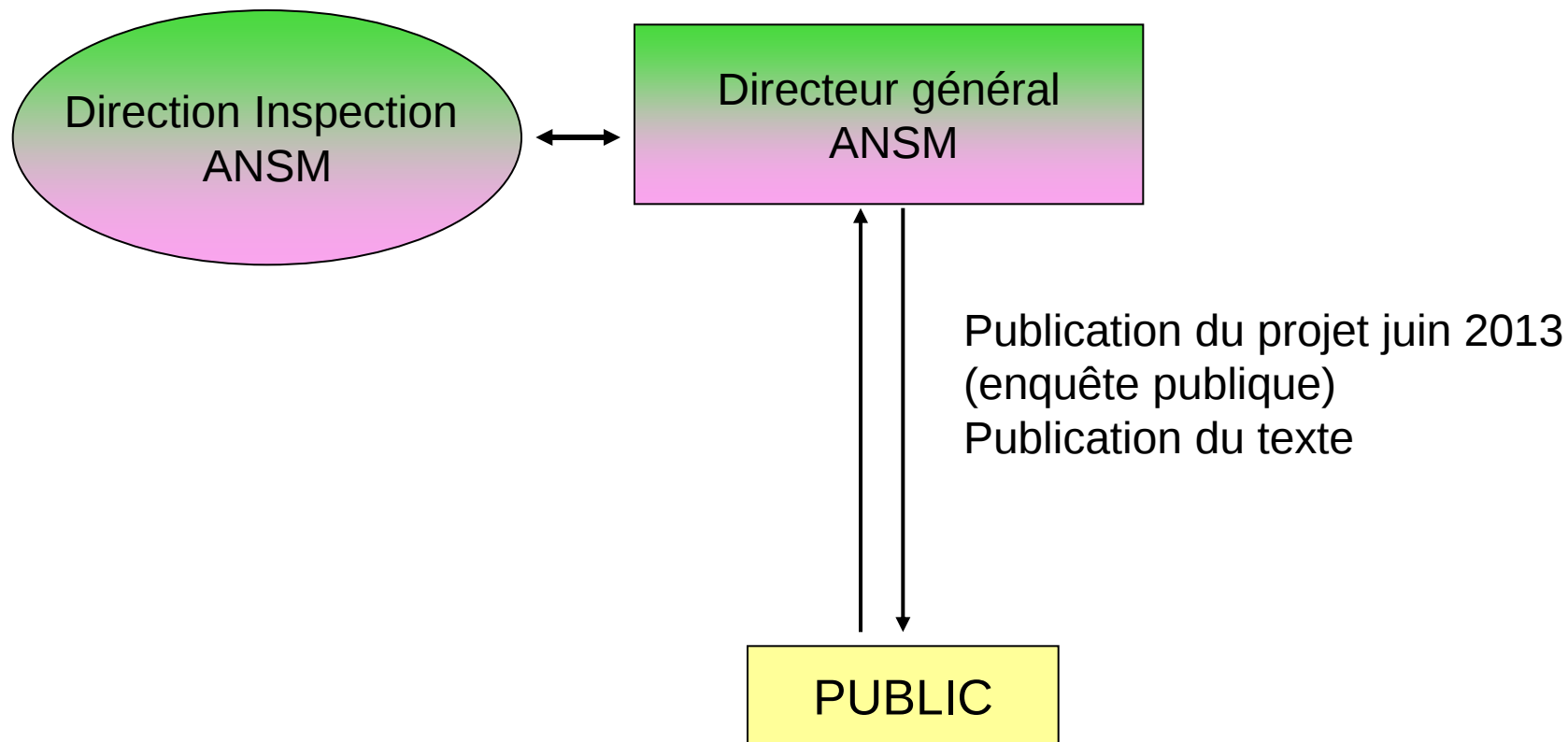
Archivage
minimum cinq ans

BPDG : SOMMAIRE

- ◆ HISTORIQUE ET CONTEXTE
- ◆ INTRODUCTION
- ◆ GESTION DE LA QUALITE
- ◆ PERSONNEL
- ◆ LOCAUX ET EQUIPEMENTS
- ◆ DOCUMENTATION
- ◆ OPÉRATIONS
- ◆ RECLAMATIONS, RETOURS MEDICAMENTS FALSIFIES
- ◆ EXTERNALISATION DES ACTIVITES
- ◆ AUTO-INSPECTION
- ◆ TRANSPORT
- ◆ DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIERIS
- ◆ MISE EN ŒUVRE DES BPDG

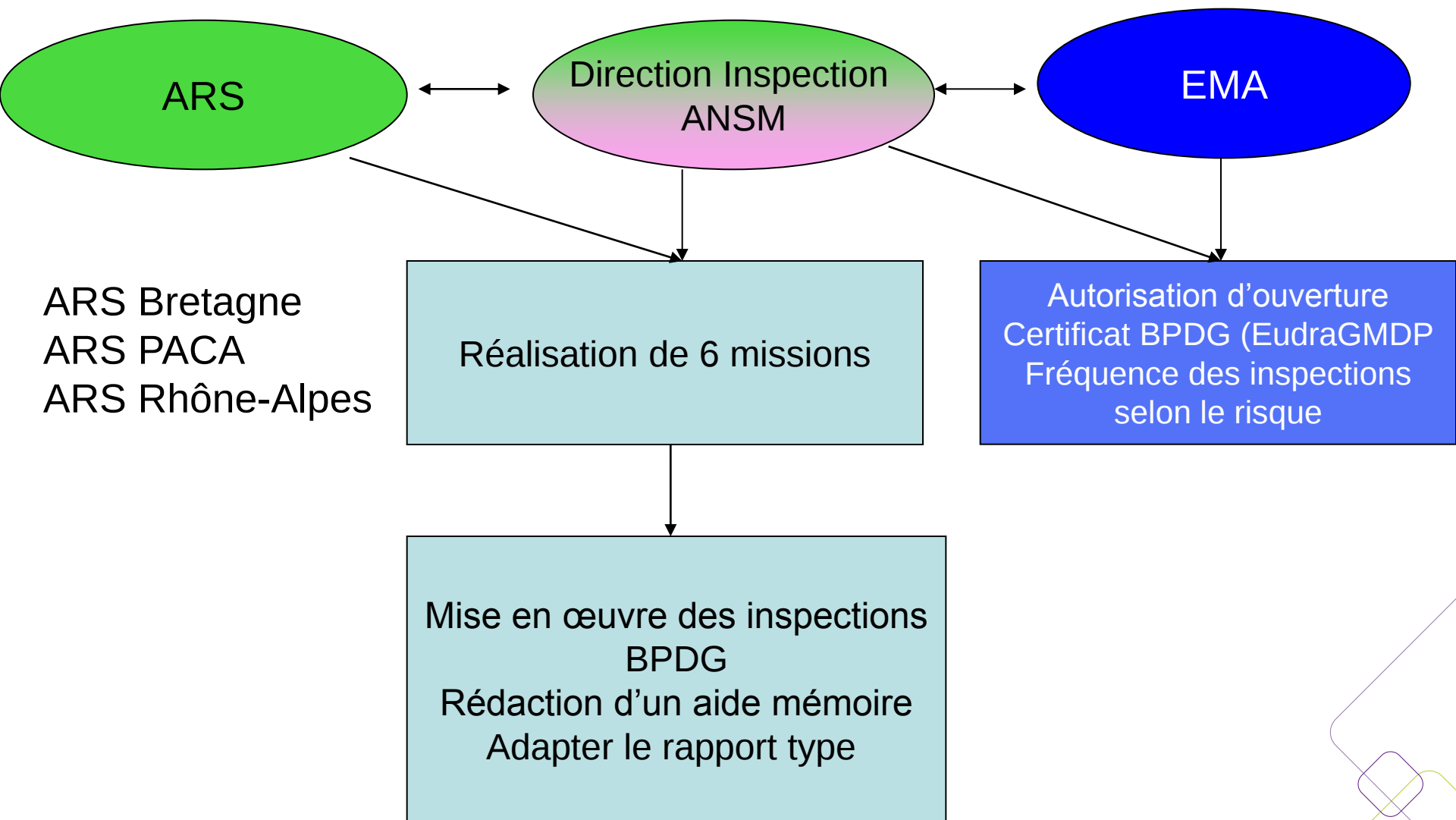
MISE EN ŒUVRE DES BPDG

Prise en compte du texte européen



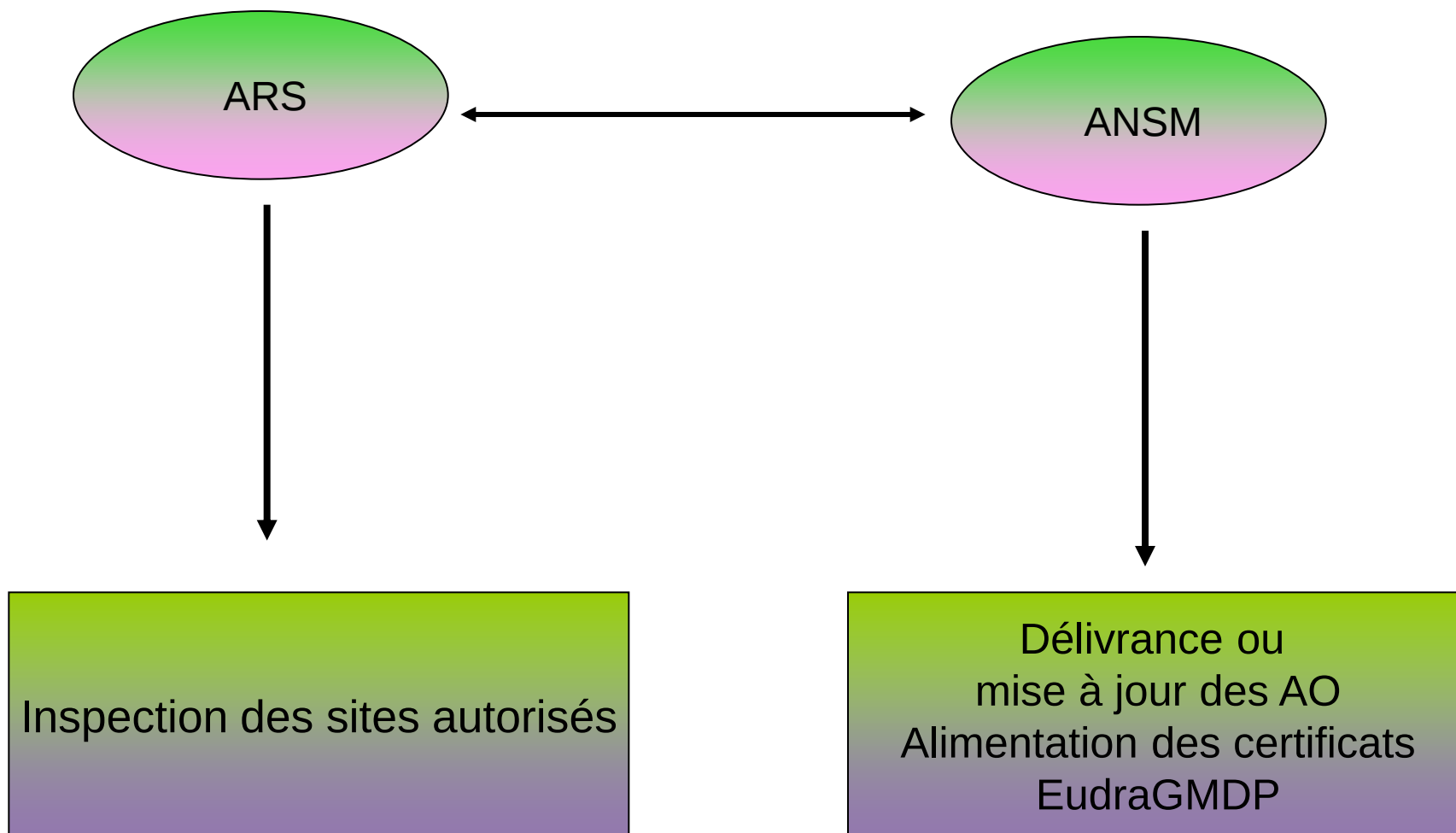
MISE EN ŒUVRE DES BPDG

Phase pilote



MISE EN ŒUVRE DES BPDG

Phase active



Merci de votre attention



Des questions ?

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.