

Atelier « Inspection des distributeurs en gros : actualités, bilan, méthodologie »

Rennes, 22 mai et 5 juin 2019

Mélanie Cachet - Chef du pôle IPPLF- ANSM

Anne-Sophie Jourde – Inspectrice pôle IPPLF- ANSM

Laïla Yahi – Evaluatrice pôle IPPLF – ANSM

Florence Hamann – Inspectrice Anses - ANMV

Maryline Buggin-Daubié – Inspectrice Anses - ANMV



Sommaire

◆ Introduction

◆ Actualités sur la distribution en gros

◆ Bilan des inspections et suites

◆ Rédaction et classification des écarts

◆ Pause

◆ Maitrise de la chaine du froid

◆ Qualification des fournisseurs / des destinataires

◆ Déjeuner

◆ Focus sur les ouvertures

◆ OSP

◆ Pause

◆ Validation des SI

◆ Conclusion

Introduction

- **Circulaire** DGS/DGAL/DGCCRF/2003/475 du 07/10/2003 relative à la répartition des inspections

- **ONIC Anses** complémentaire de l'**ONIC ANSM**

ONIC ANSM:

« Inspection des établissements pharmaceutiques de *distribution en gros des médicaments à usage humain* »



ONIC Anses-ANMV

« Evaluation du niveau de maîtrise des activités à risque des établissements pharmaceutiques de *distribution en gros des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire*, notamment constituées par la chaîne du froid pour les médicaments thermosensibles, la mise en œuvre des rappels de lots, la recommercialisation des médicaments retournés et la lutte contre les contrefaçons. Accompagnement de la commercialisation des médicaments classés comme stupéfiants »

Introduction

Objectifs de l'ONIC ANSES

- France entière
- Etablissements pharmaceutiques de distribution en gros des médicaments vétérinaires et de médicaments à usage humain
- Cible : $\frac{1}{4}$ des 154 établissements, soit 38 établissements.
- Ces établissements sont sélectionnés prioritairement parmi ceux qui n'ont jamais été inspectés au titre de leur autorisation, et(ou) parmi les établissements non inspectés depuis 4 ans et plus



Sommaire

- ◆ Introduction
- ◆ **Actualités sur la distribution en gros**
- ◆ Bilan des inspections et suites
- ◆ Rédaction et classification des écarts
- ◆ Pause
- ◆ Maîtrise de la chaîne du froid
- ◆ Qualification des fournisseurs / des destinataires
- ◆ Déjeuner
- ◆ Focus sur les ouvertures
- ◆ OSP
- ◆ Pause
- ◆ Validation des SI
- ◆ Conclusion



Short-liners

- ◆ 2018 : 5 injonctions, 5 sanctions financières pour un montant de 480 500 euros
- ◆ Un avis sur les modalités d'ouverture effective et de démarrage des opérations de distribution des grossistes-répartiteurs (26/10/2018) : https://www.ansm.sante.fr/content/download/151471/1991247/version/2/file/Avis_pharmaciens+_responsables_entreprises+-grossistes_2018.pdf
- ◆ Une synthèse sur la répartition pharmaceutique (16/11/2018) : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Syntheses-des-campagnes-d-inspection/Syntheses-d-inspection-Etablissements-pharmaceutiques-exploitants-distributeurs-etc/\(offset\)/1#paragraph_148825](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Syntheses-des-campagnes-d-inspection/Syntheses-d-inspection-Etablissements-pharmaceutiques-exploitants-distributeurs-etc/(offset)/1#paragraph_148825)
- ◆ Une campagne de communication dans la presse en mai 2019 avec un point d'information : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Grossistes-repartiteurs-l-ANSM-prend-des-mesures-a-l-encontre-des-short-liners-Point-d-Information>



Projet de gestion des ventes inhabituelles de médicaments à usage humain

- ◆ Volonté de renforcer la déclaration et la gestion des signaux relatifs à des ventes inhabituelles de médicaments ciblés (MILDECA)
- ◆ Référentiel réglementaire : « Des ventes inhabituelles qui peuvent indiquer un détournement ou un mésusage du médicament doivent faire l'objet d'une investigation et doivent être signalées aux autorités compétentes le cas échéant. » (BPDG 5.3)
- ◆ Convention CNOP / ANSM – 25 octobre 2018



Projet de gestion des ventes inhabituelles de médicaments à usage humain

◆ Principes :

- cinq molécules à identifier par l'ANSM
- déclaration des ventes inhabituelles par les exploitants et grossistes-répartiteurs auprès de l'ARS concernée (signal régional) ou de l'ANSM (signal national) via un portail de télédéclaration
- gestion du signalement par l'ARS (signal régional) ou l'ANSM (signal régional)
- bilan par l'ANSM des signaux et actions tous les semestres



Projet de gestion des ventes inhabituelles de médicaments à usage humain

- ◆ Phase pilote débutée en décembre 2018 concernant :
 - trois substances actives (Méthadone, Subutex et Skenan),
 - les trois exploitants des spécialités princeps contenant les trois substances actives retenues (Bouchara Recordati, Indivior, Ethypharm),
 - trois grossistes-répartiteurs (Alliance Répartition Healthcare, OCP Répartition, CERP Rhin Rhône Méditerranée),
 - les deux ARS qui ont participé aux travaux préparatoires (ARS Ile-de-France et ARS Auvergne Rhône-Alpes),
 - l'ANSM.



Actualités pour le médicament vétérinaire

- ◆ Définition des différents ayants-droit clarifiée dans Note de service DGAL/SDSPA/2018-308 du 12/04/2018 (particularité vétérinaire)
- ◆ Transmission Etat annuel via CESP (Décision du DG de l'Anses du 15/12/2017 relative à l'état des établissements pharmaceutiques vétérinaires)
- ◆ Règlement européen 2019/6 du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaire : chapitre VII, section 1 → Distribution en gros
 - BPD européennes
 - DG inscrit dans Eudra GMDP, mais pas de certification*(applicable en janvier 2022)*

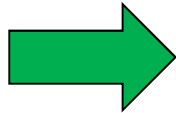


Sommaire

- ◆ Introduction
- ◆ Actualités sur la distribution en gros
- ◆ **Bilan des inspections et suites**
- ◆ Rédaction et classification des écarts
- ◆ Pause
- ◆ Maîtrise de la chaîne du froid
- ◆ Qualification des fournisseurs / des destinataires
- ◆ Déjeuner
- ◆ Focus sur les ouvertures
- ◆ OSP
- ◆ Pause
- ◆ Validation des SI
- ◆ Conclusion

Référentiel médicaments à usage humain

Décision du DG de l'ANSM du 20 février 2014



- Fabricants
- Importateurs
- Exploitants
- Dépositaires
- Grossistes-répartiteurs
- Autre établissement pharmaceutique

- ◆ Arrêté du 30 juin 2000 abrogé
- ◆ Texte issu de l'Union Européenne
- ◆ Réactualisation de l'aide-mémoire inspection en 2014 en concertation avec l'ANSES et mis en expérimentation auprès de 3 ARS



Référentiel médicaments vétérinaires

BPD vétérinaires - Décision du DG de l'Anses n° 2015-06-182 du 24 juin 2015

Globalement similaires aux BPDG des médicaments à usage humain.

- Registres spécifiques (anabolisants, anti-infectieux...) ➔ 4.2
- Pas de courtage
- Points particuliers sur emballage et livraison ➔ 5.7 et 5.8
- Remise en stock de médicaments vétérinaires thermolabiles
INTERDITE - item 6.2.2. d)

Envoyer un exemplaire du rapport final d'inspection ainsi que la fiche SAMI à l'Anses-ANMV

Référentiel médicaments vétérinaires

Fiche SAMI = Grille de synthèse

		Date:/...../201X Inspecteur: Anniv. Ars/	remplissage		Fiche à transmettre avec le rapport à Anses-ANMV - 8, rue Claude Bourgelat CS 70511 35306 FOUGERES Cedex ou par courriel : elab@anses.fr		
DONNEES QUALITATIVES de l'inspection							
			Avis de l'inspecteur*				
BPD	Thème	Objectifs	Satisfaisant	Acceptable	Moyen	insuffisant	commentaire
Personnels	Responsabilités pharmaceutique	Responsabilités exercées RP et présence pharmaceutique satisfaisante					
Approvisionnement	Respect de la chaîne pharmaceutique	Respect de la chaîne pharmaceutique en termes de fournisseurs,					
	Chaîne du froid	La phase de réception des colis froids est planifiée et sa réalisation permet l'acceptation de produits conformes					
Stockage	Chaîne du froid	Les installations de stockage sont qualifiées et leur bon fonctionnement est avéré					
Préparations livraisons	Chaîne du froid	La conception des colis froids est validée et leur réalisation est sans risque pour le produit					
	Chaîne du froid	L'organisation des circuits de livraison est validée et la réalisation garantit sur la durée le maintien de la qualité du produit transporté					
	Traçabilité	La traçabilité des lots des médicaments livrés est opérationnelle et efficace					
	Gestion des ayant-droits	La réglementation en terme de destinataires est respectée					
Retours réclamations rappels	Gestion des retours	Le processus de réintroduction des médicaments retournés au niveau des grossistes répartiteurs est sécurisé					
Produits réglementés	Respect de la réglementation	La réglementation en matière de stockage et distribution des médicaments à usage vétérinaire classés comme stupéfiants est respectée (Comfortan®)					

Avis de l'inspecteur*						
Items de management du risque	Objectif	Rien de fait	Accepte à condition d'être en mesure de justifier	Accepte à condition d'être en mesure de justifier	Partiellement accepté	Commentaires
Méthodologie du risque	L'évaluation comprend la démarche et dispose d'outils de gestion en vue de l'application					
Locaux et matériels	L'inventaire des locaux et du matériel est fait les risques sont définis et documentés et les mesures préventives adaptées sont opérationnelles					
Risque médicament	L'ensemble des risques liés aux médicaments distribués est identifié et les mesures préventives adaptées sont opérationnelles					
Risque transport	Les flux de transport sont bien définis					
	Les impacts produits sont définis, Les mesures préventives sont opérationnelles et la fiabilité en rapport la preuve					
Maîtrise des activités sous-traitées	Les activités ou matériels critiques sont définies et les sous-traitances sont gérées et régulièrement contrôlées					
DONNEES Techniques de l'inspection						
Données techniques de l'inspection	inspectorat "médicaments vétérinaires" dans le cadre de la mission : en l'absence de données	Temps	Commentaire			
	inspectorat des médicaments	Nombre d'écart : Critique : Moyen : Autre écart :	Commentaire			
	rapporter les données suivantes	Suite : Administrative : Ordinaire : Pénale :	Commentaire			



Bilan des écarts – médicaments à usage humain

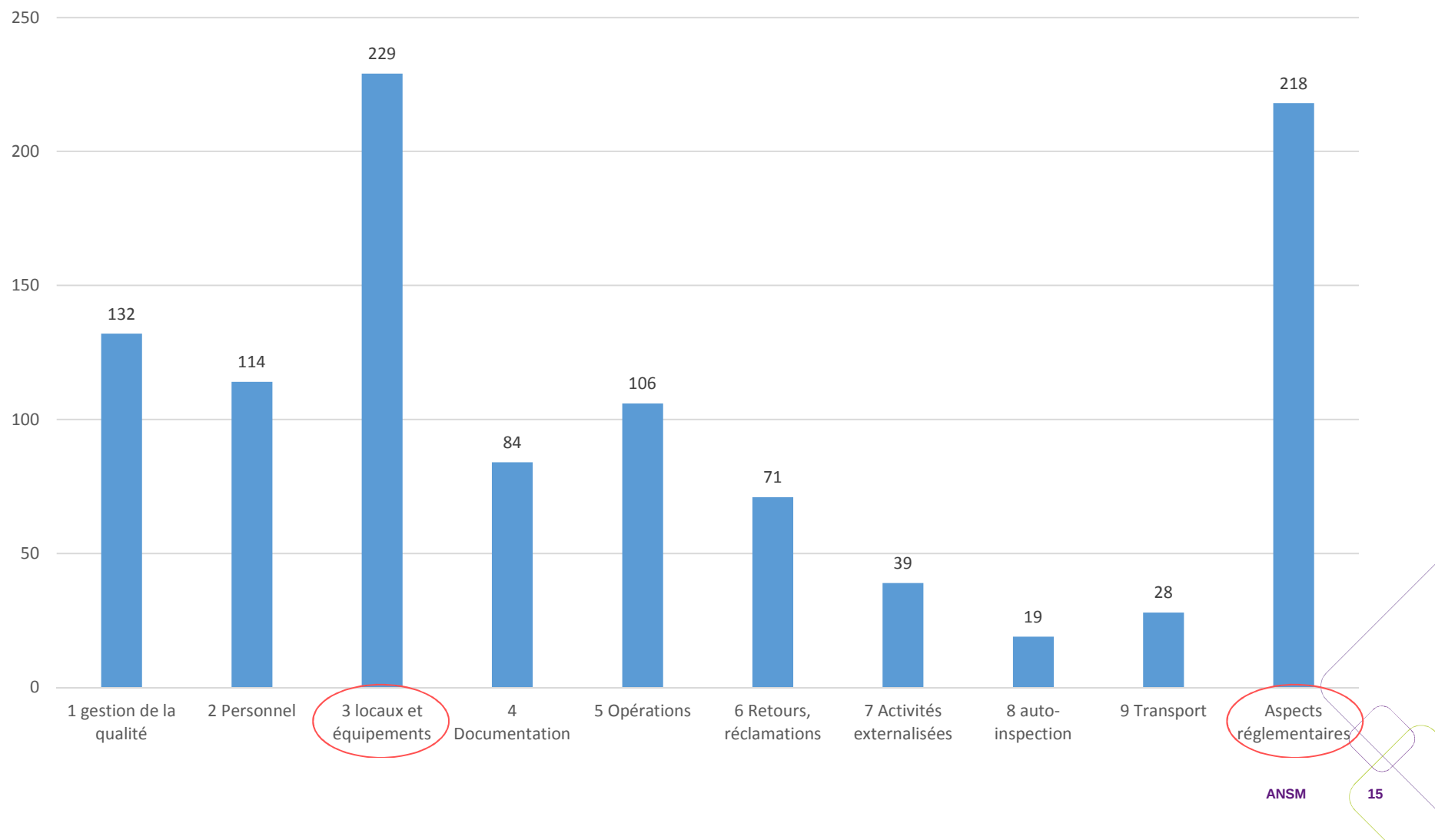
- ◆ Période : 2 ans (2017 et 2018)
- ◆ 50 rapports d'inspection
- ◆ 931 écarts relevés :
 - moyenne de 18,62 écarts / inspection avec une amplitude de 2 à 125 écarts / inspection
 - 20 écarts critiques relevés
 - 183 écarts majeurs relevés

Résultats généraux

Nombre d'écarts total

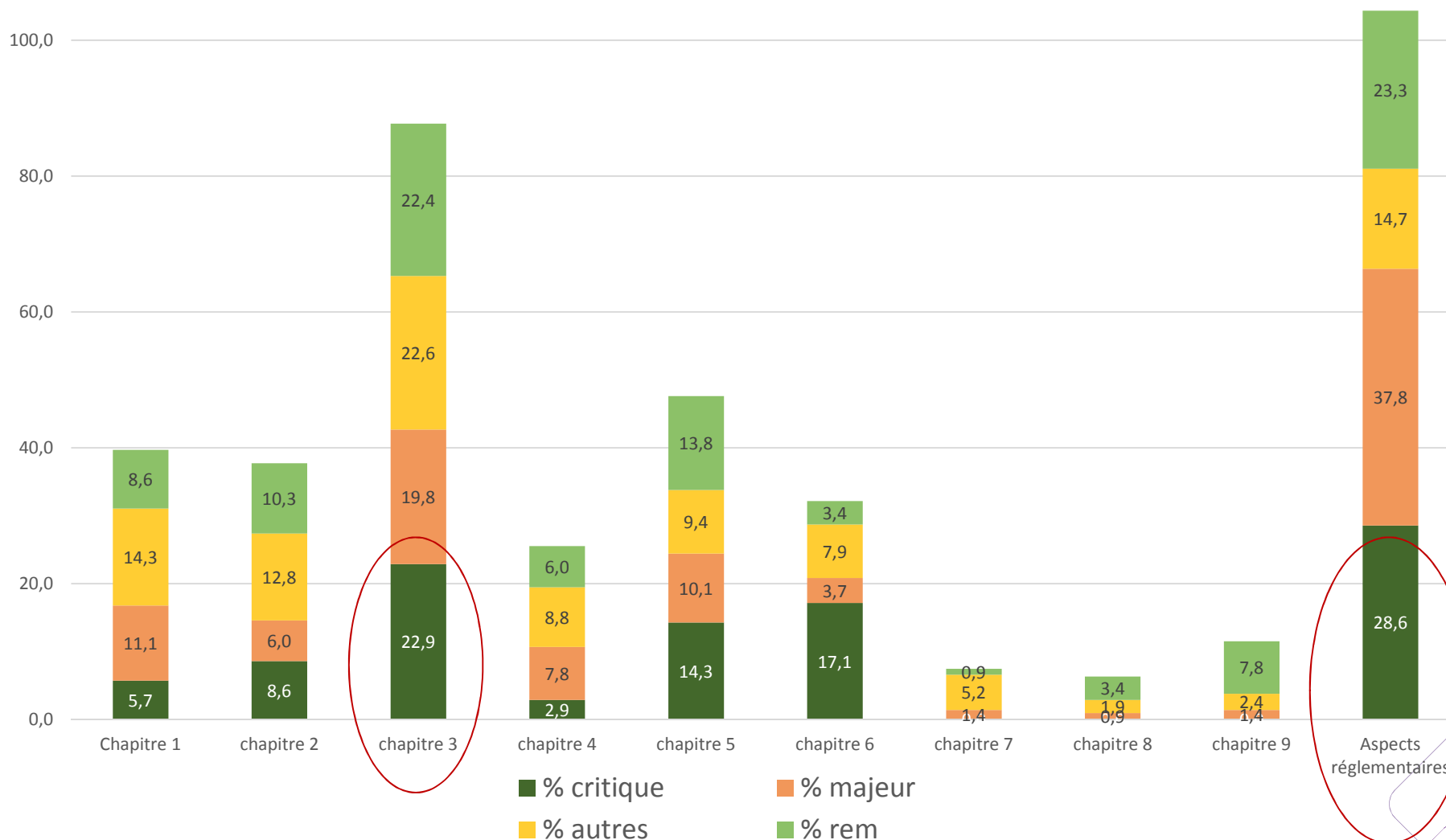
Chapitre 3 : Locaux et équipements
Aspects réglementaires
→ 43 % des écarts relevés

Ecarts par référence (2017&2018)



Résultats généraux

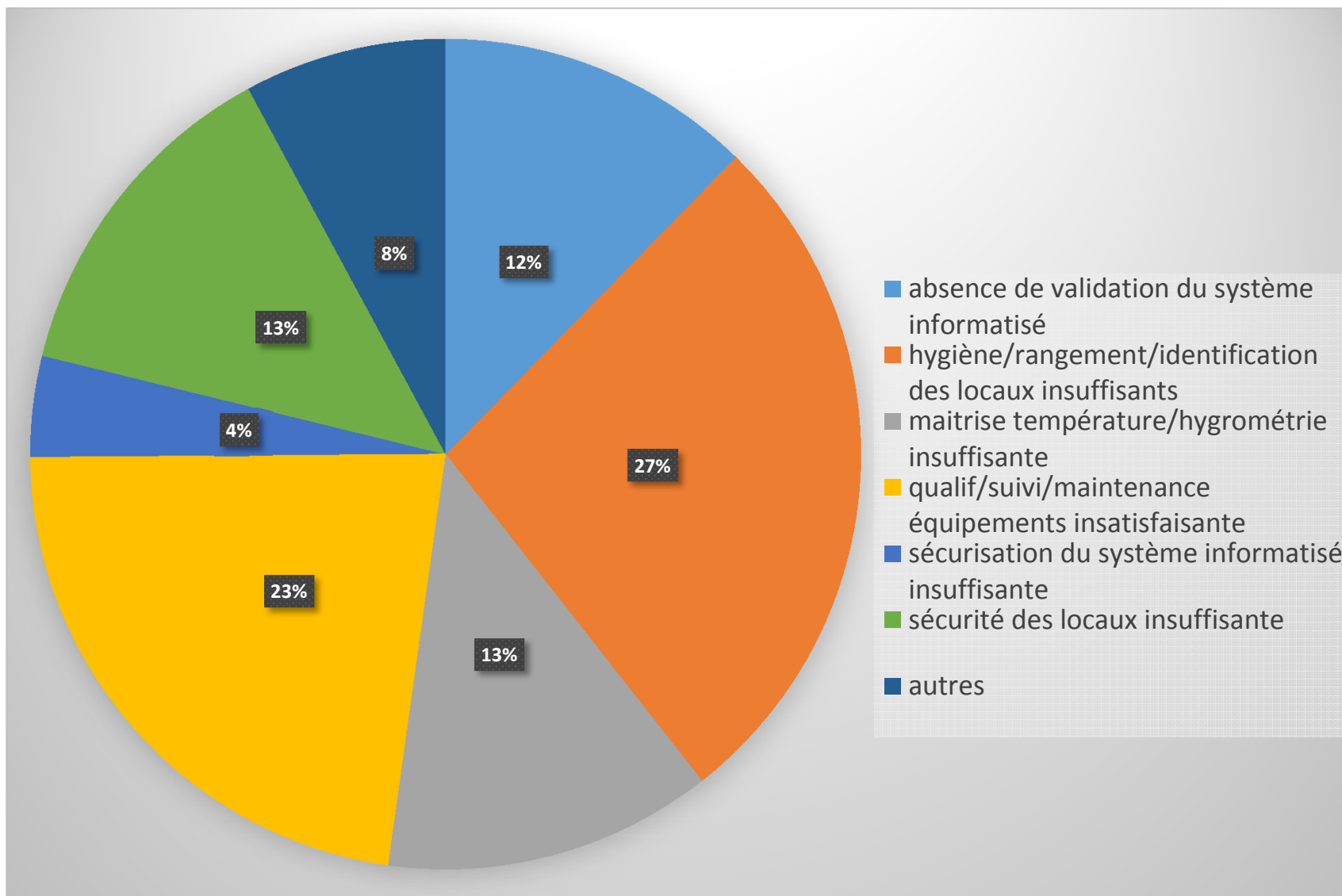
% écarts critiques/majeurs/autres



→ Chapitre 3 et AR représentent 51,5% des écarts critiques et 57,6% des écarts majeurs

Chapitre 3 BPDG : Locaux et équipements

203 écarts relevés

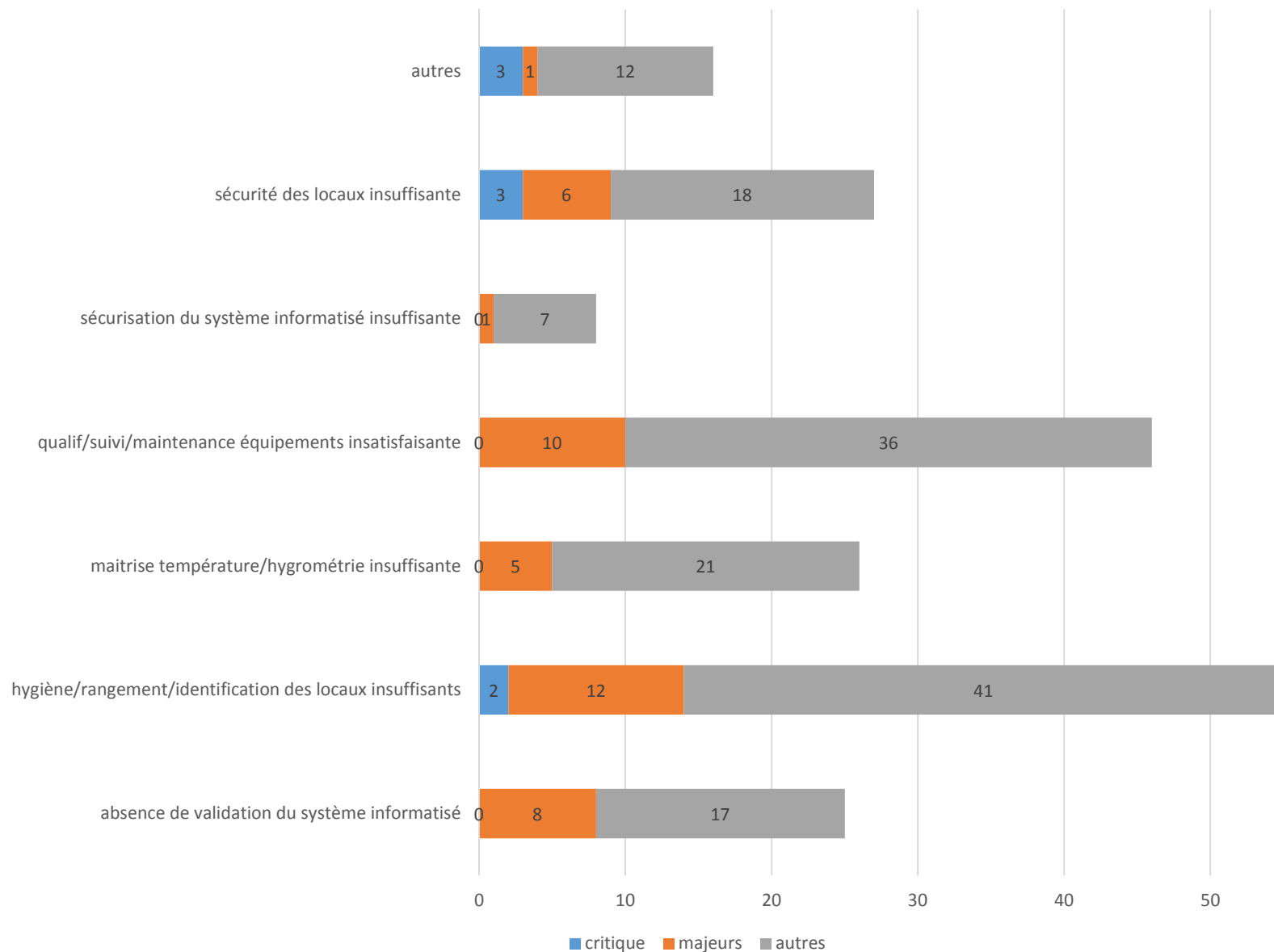


→ 8 écarts critiques = 23% des écarts critiques totaux

→ 43 écarts majeurs = 20% des écarts majeurs totaux

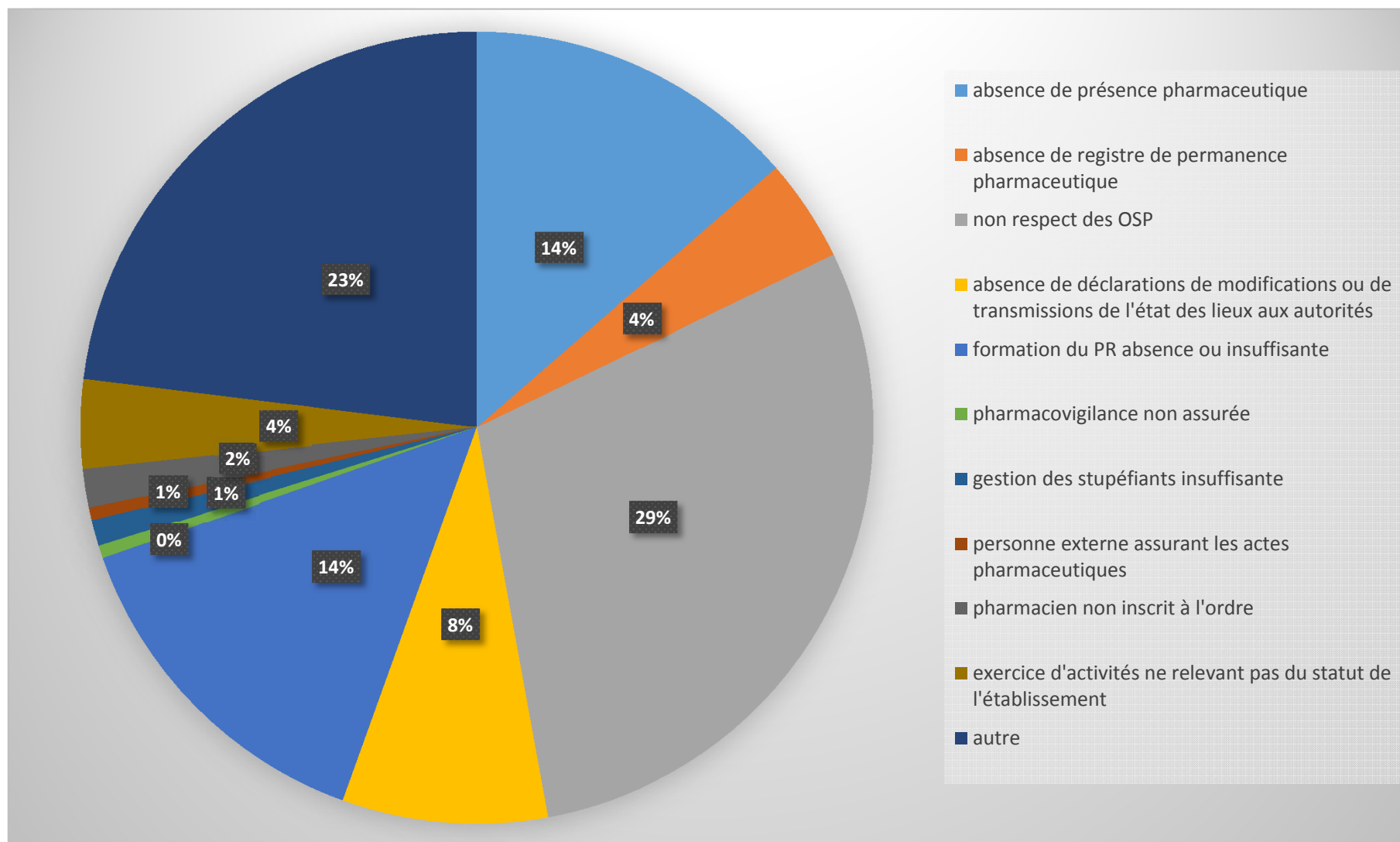
Chapitre 3 BPDG : Locaux et équipements

203 écarts relevés



Aspects réglementaires

191 écarts relevés

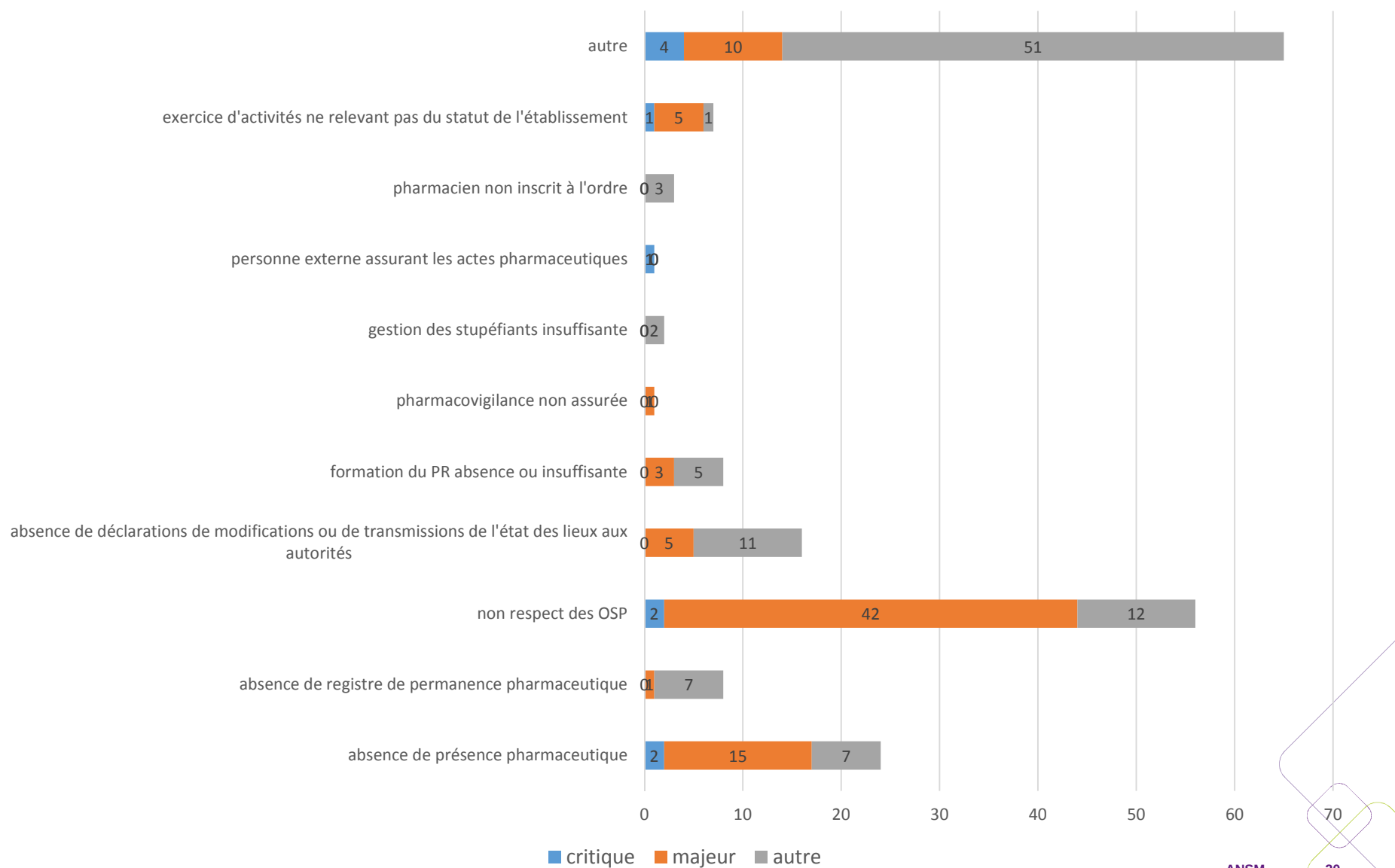


→ 10 écarts critiques = 28,6% des écarts critiques totaux

→ 82 écarts majeurs = 37,8% des écarts majeurs totaux

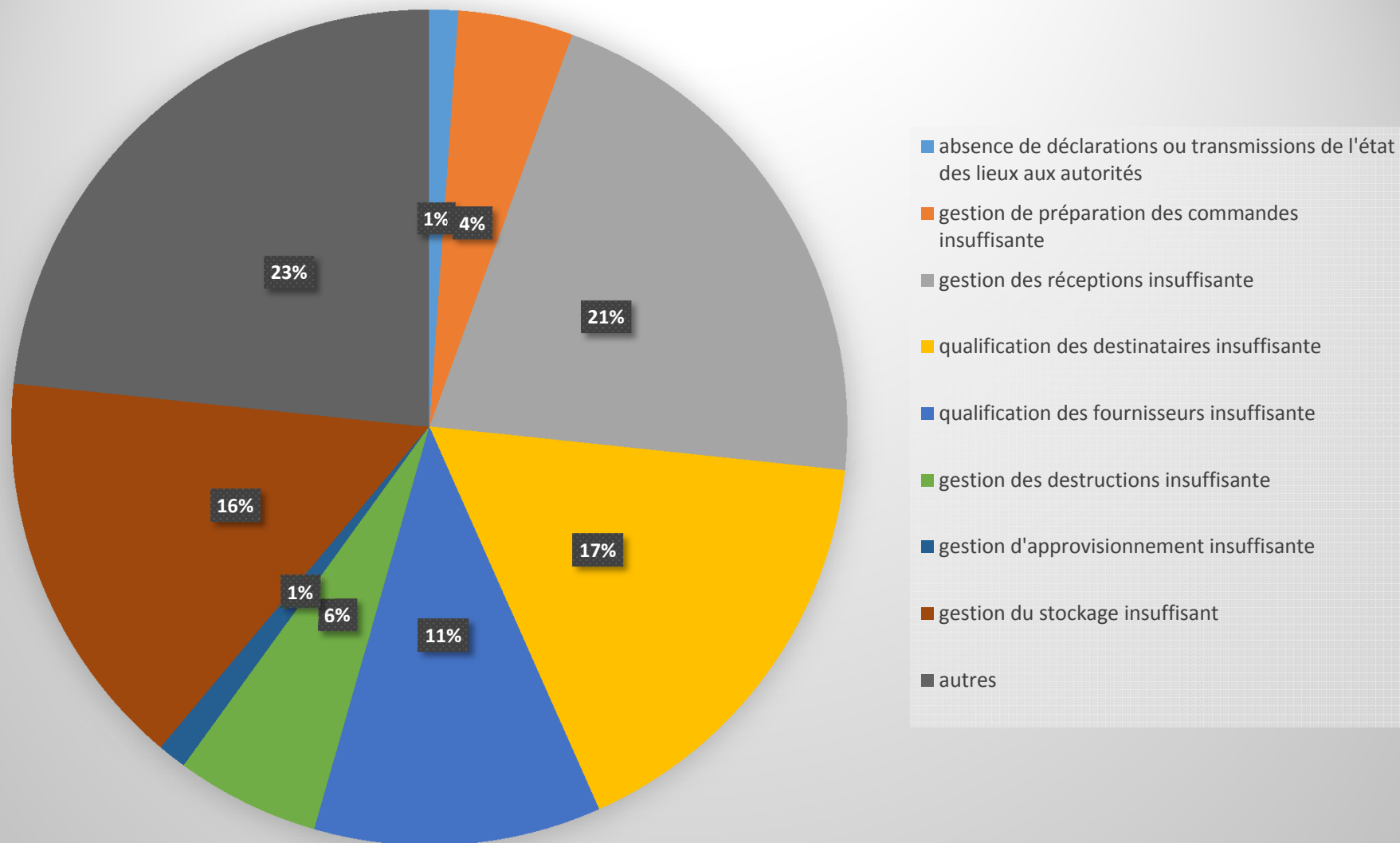
Aspects réglementaires

191 écarts relevés



Chapitre 5 BPDG : Opérations

90 écarts relevés

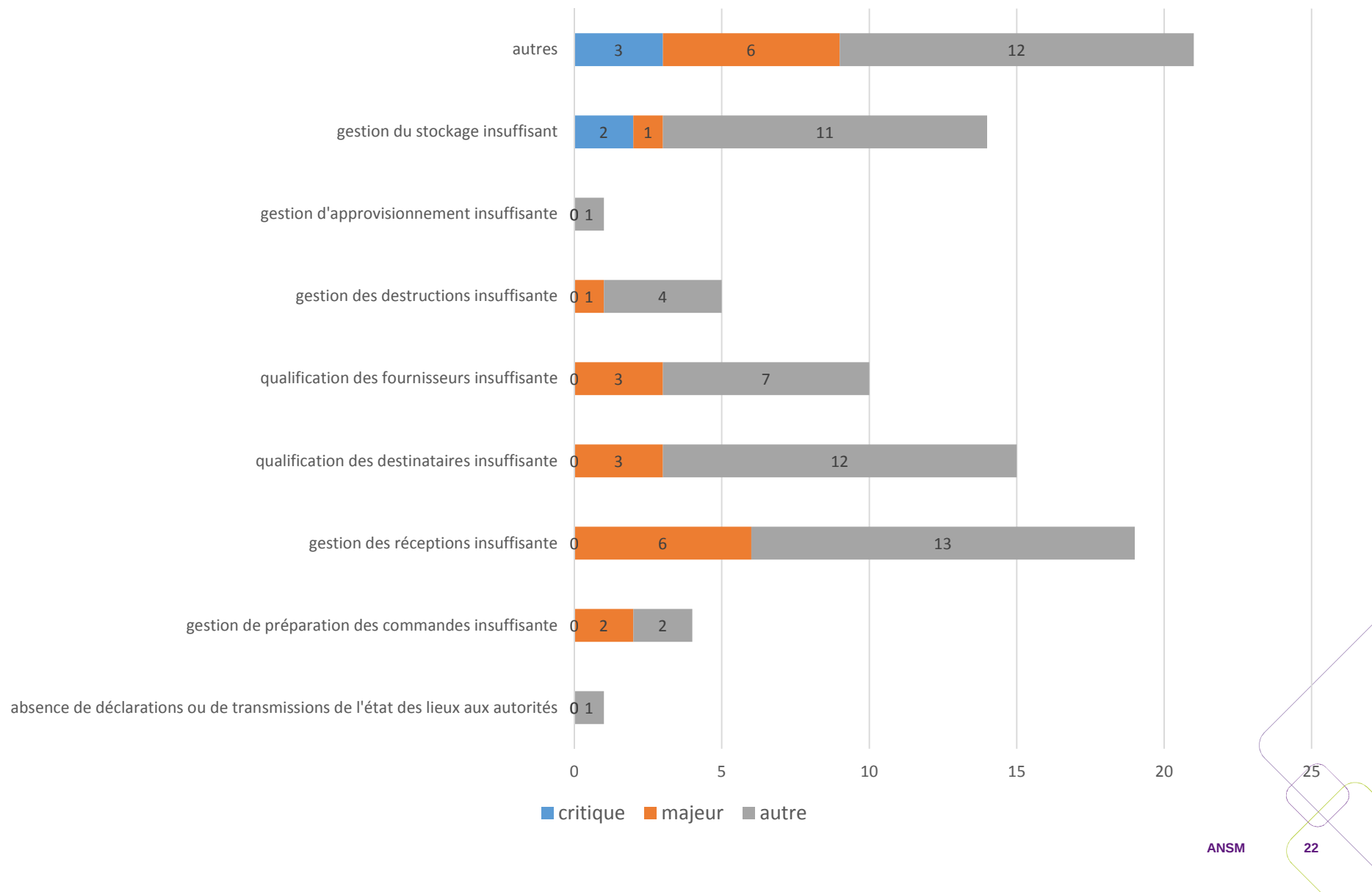


→ 5 écarts critiques = 14,3% des écarts critiques totaux

→ 22 écarts majeurs = 10,1 des écarts majeurs totaux

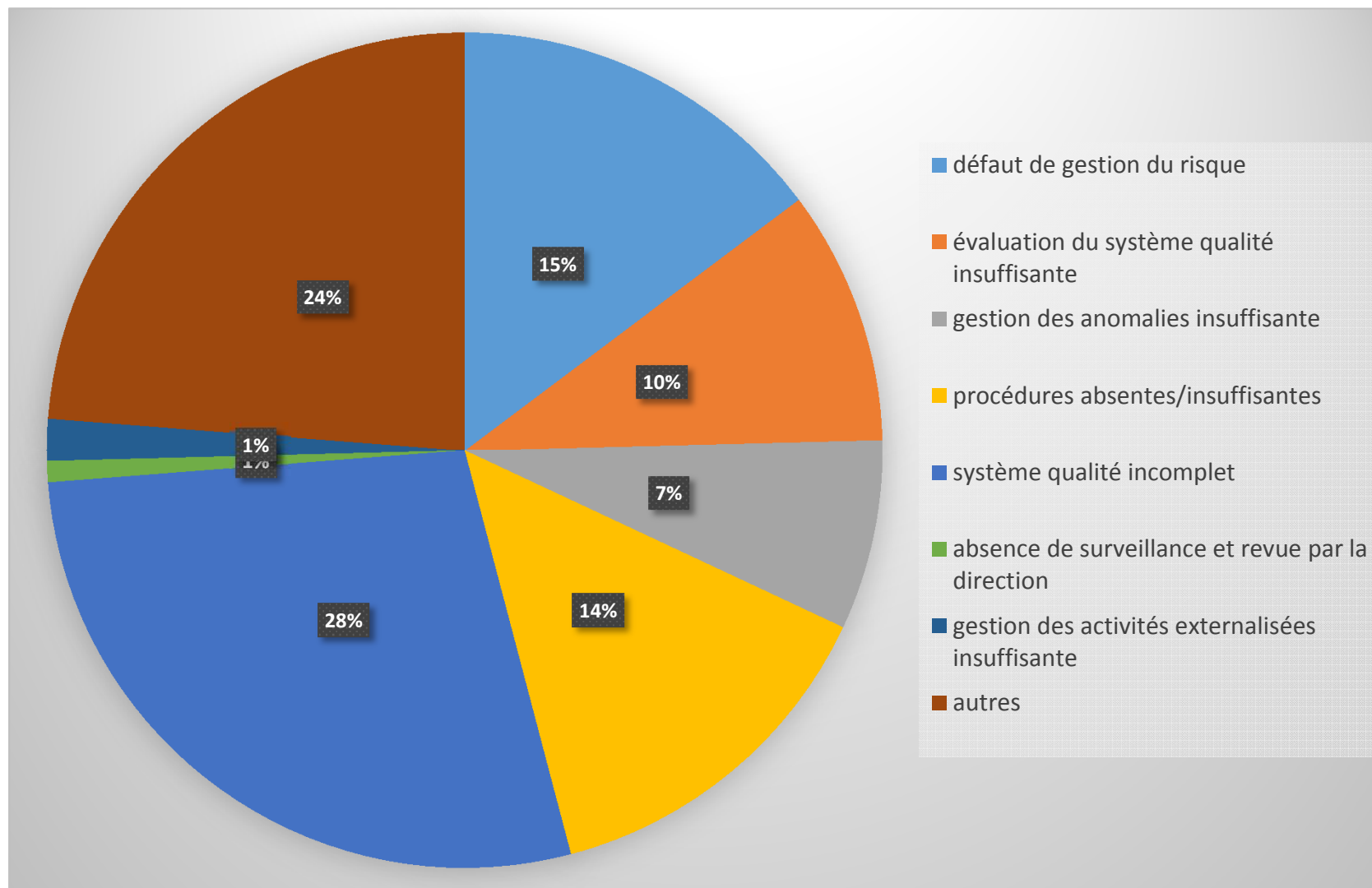
Chapitre 5 BPDG : Opérations

90 écarts relevés



Chapitre 1 BPDG : Gestion de la Qualité

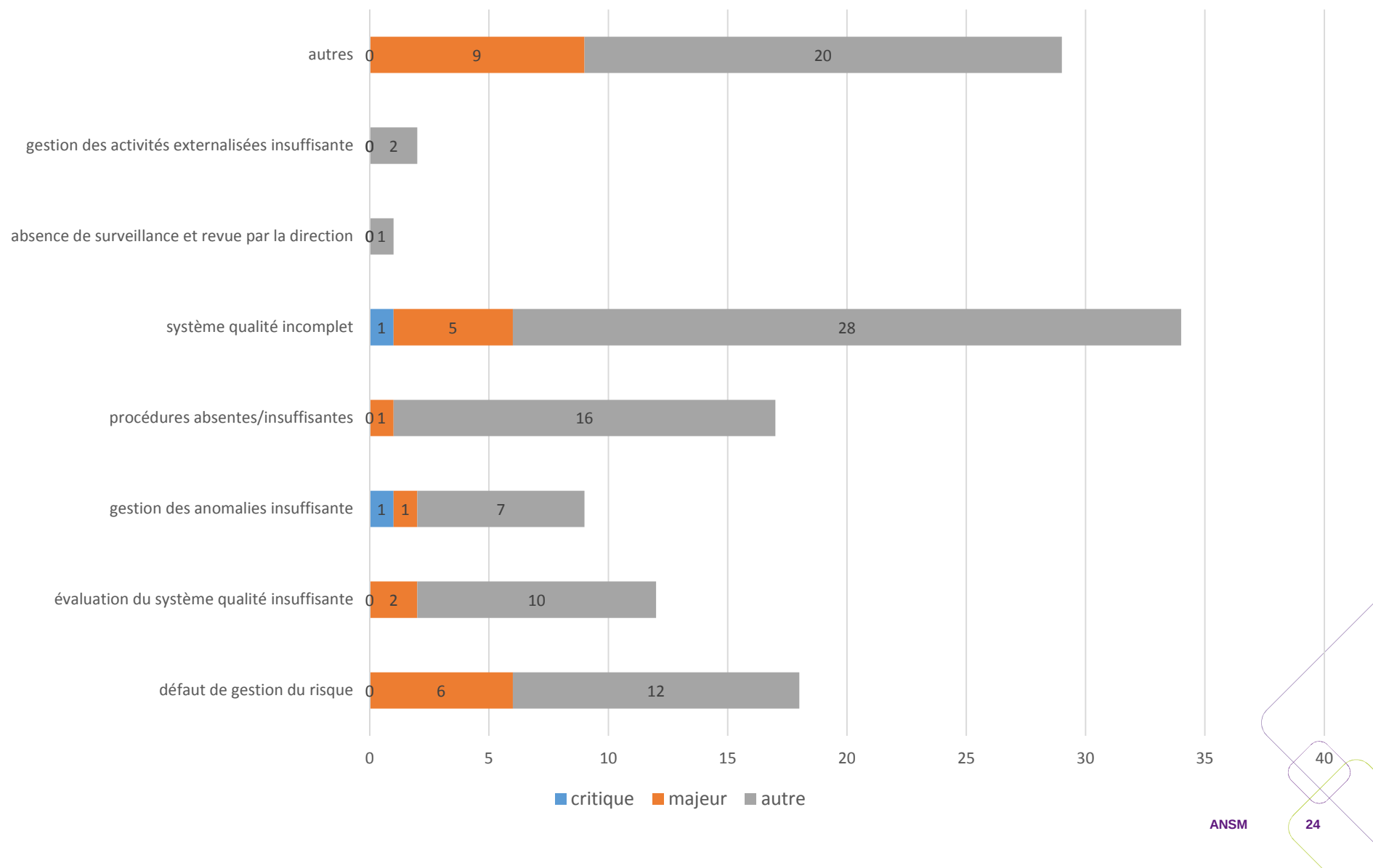
122 écarts



- 2 écarts critiques
- 24 écarts majeurs

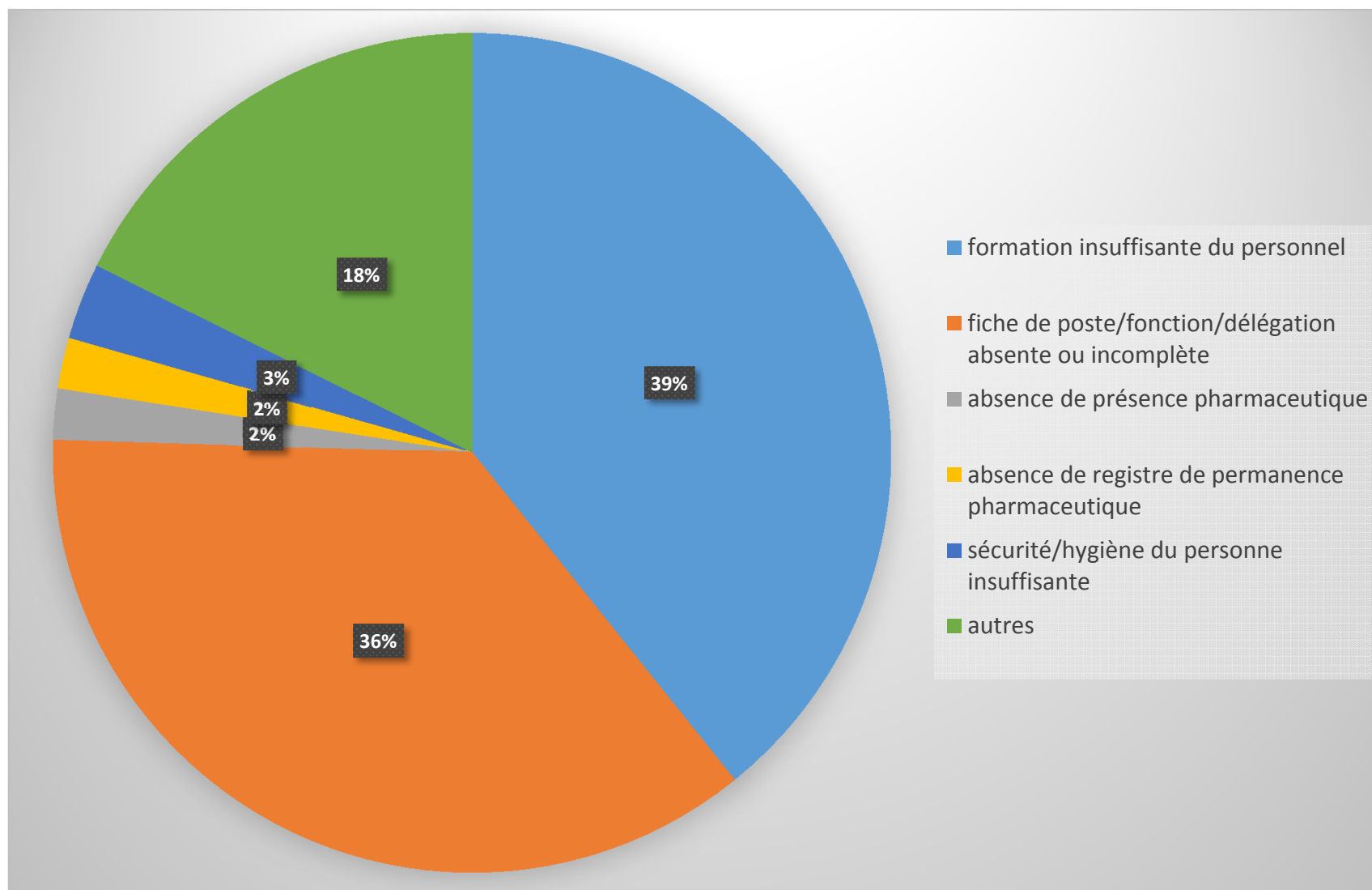
Chapitre 1 BPDG : Gestion de la Qualité

122 écarts



Chapitre 2 BPDG : Personnel

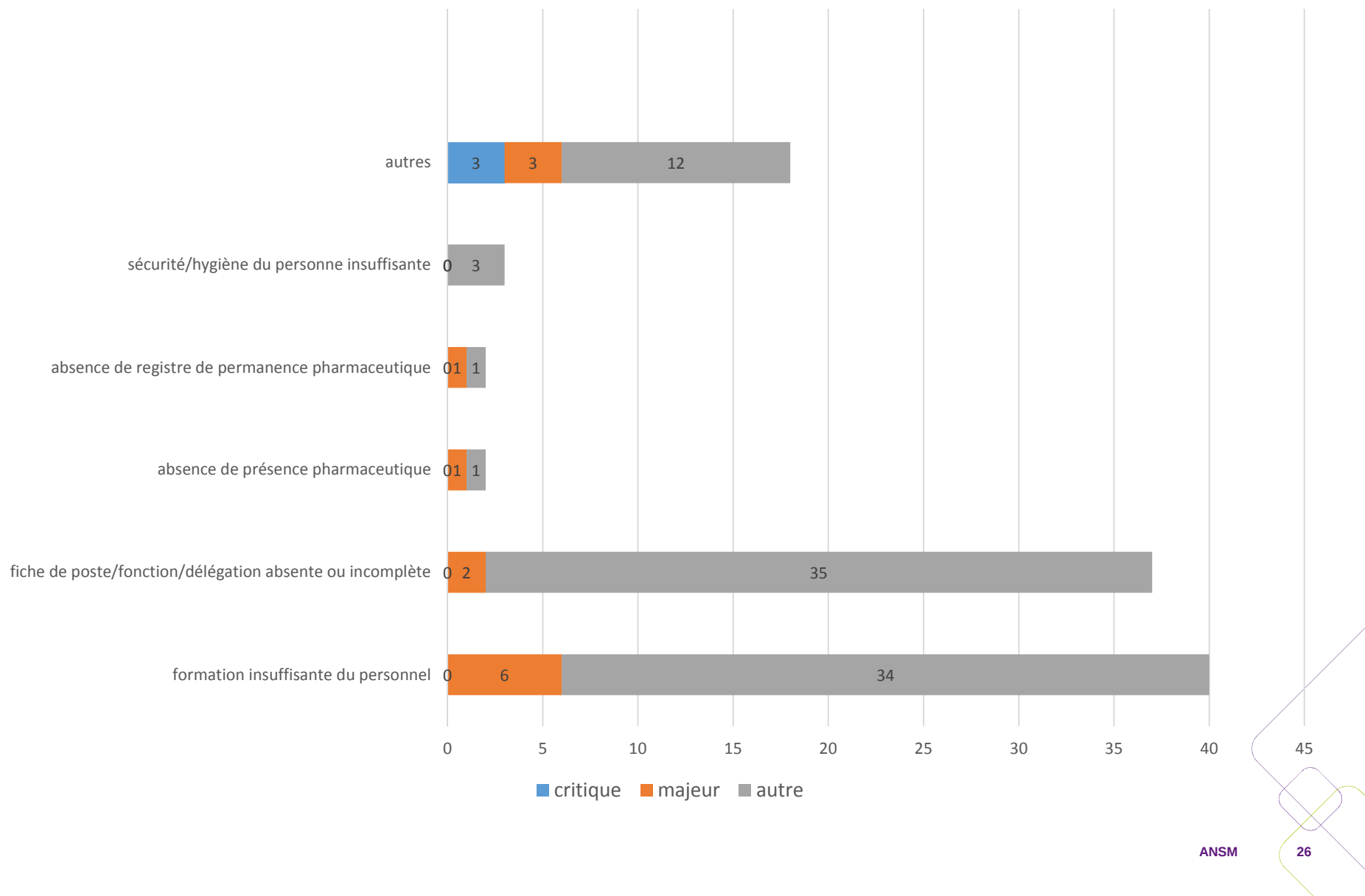
102 écarts relevés



- 3 écarts critiques
- 13 écarts majeurs

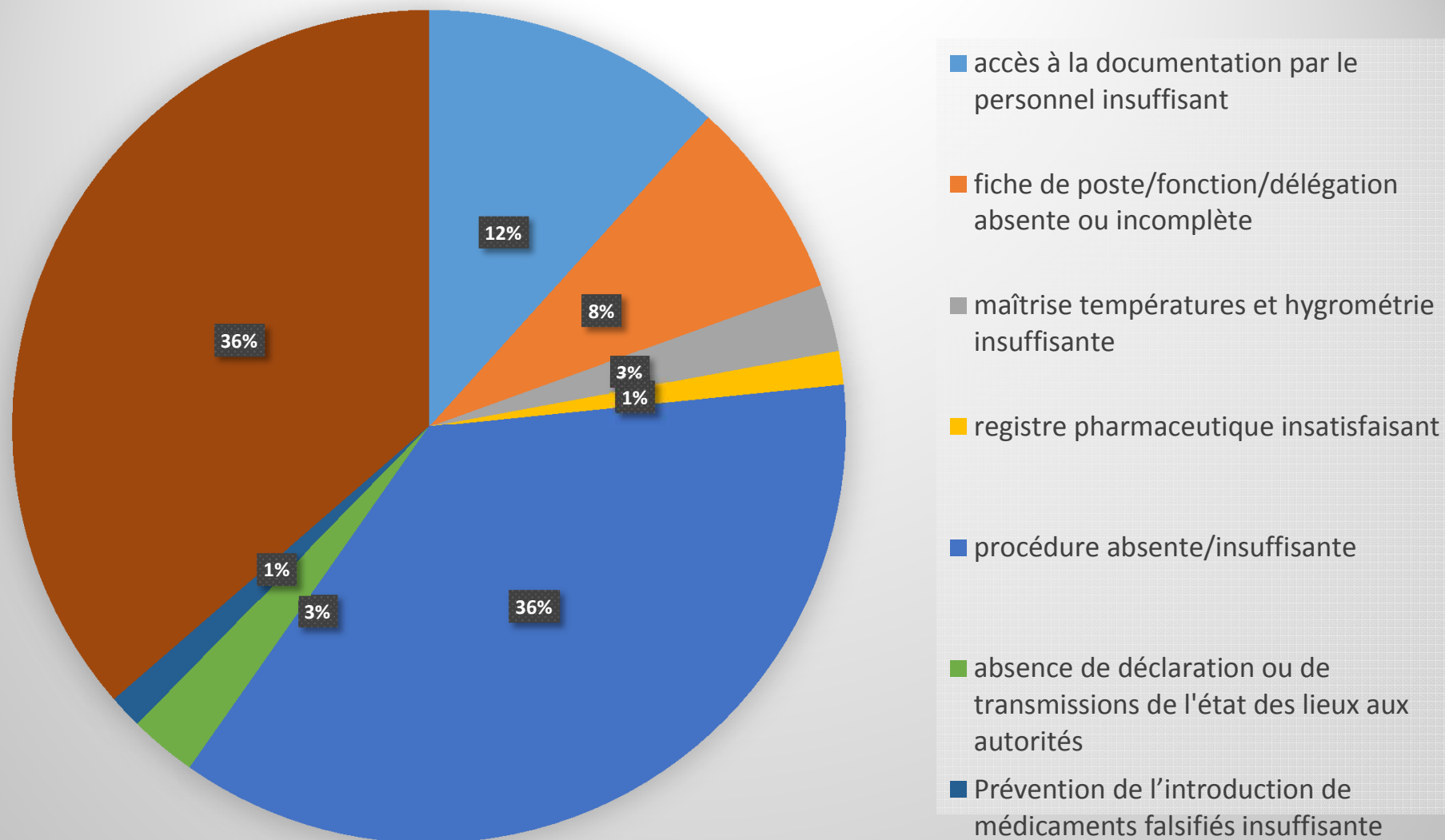
Chapitre 2 BPDG : Personnel

102 écarts relevés



Chapitre 4 BPDG : Documentation

77 écarts

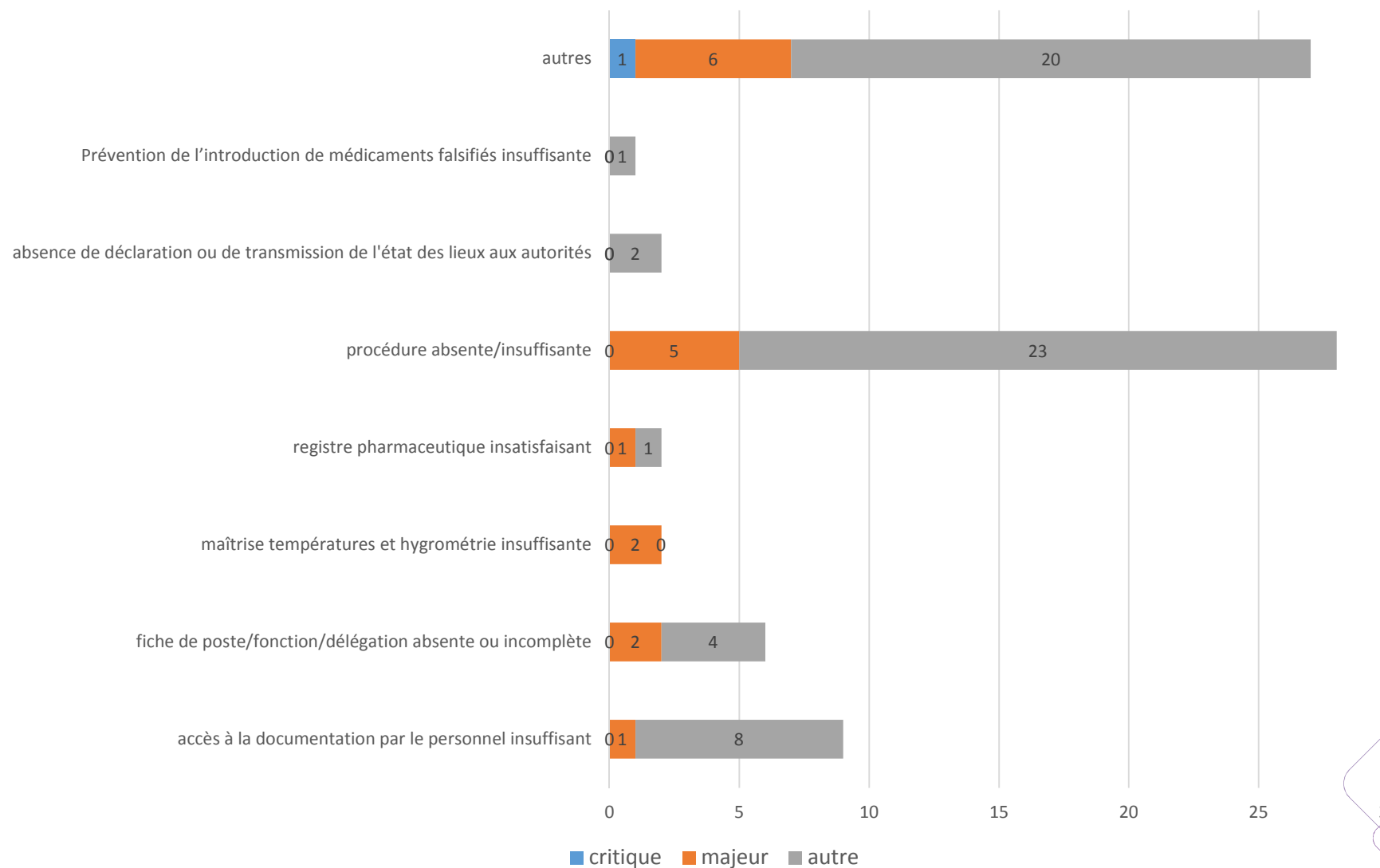


- 1 écart critique
- 17 écarts majeurs

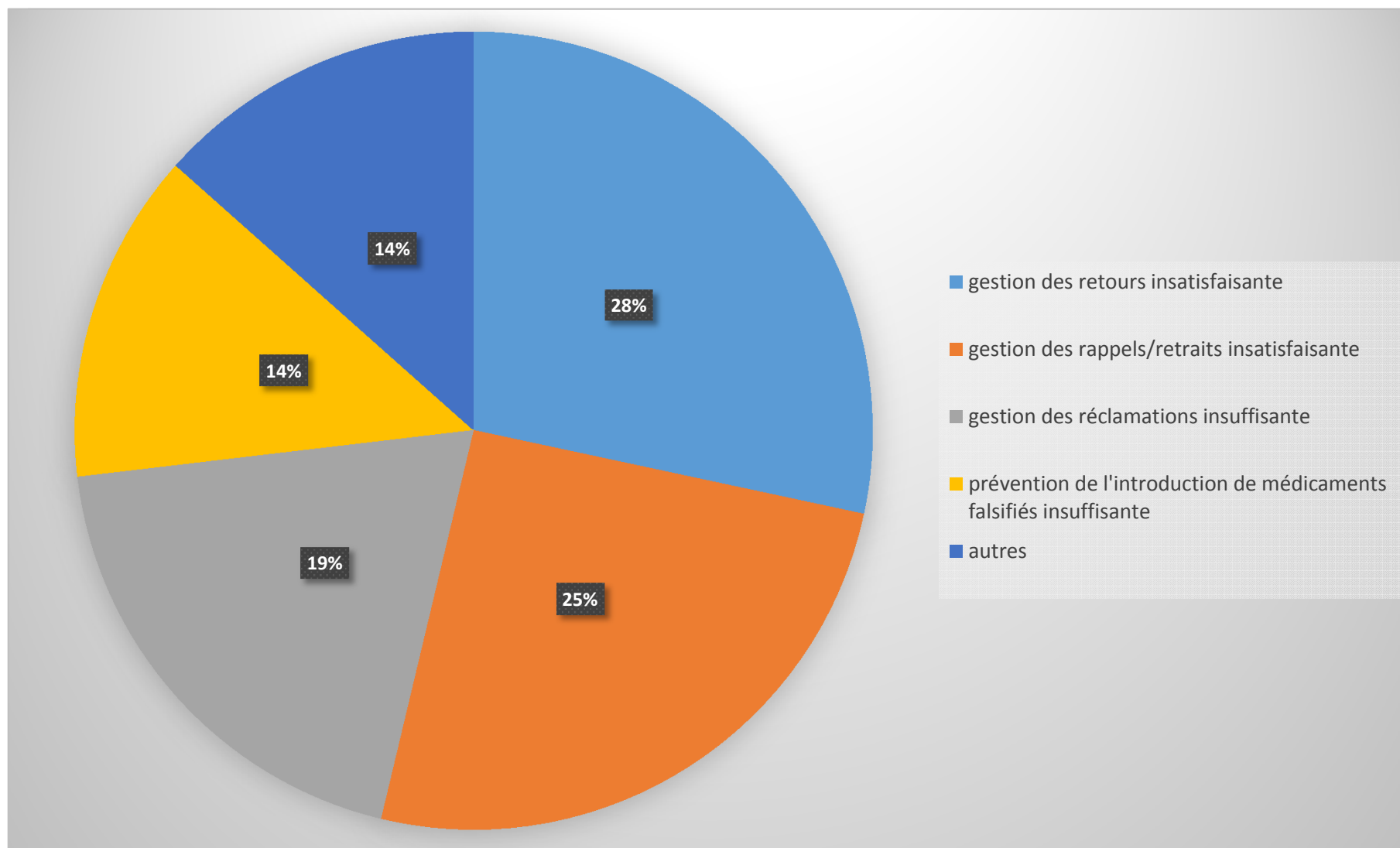


Chapitre 4 BPDG : Documentation

77 écarts



Chapitre 6 BPDG : Réclamations, retours, rappel... 67 écarts relevés

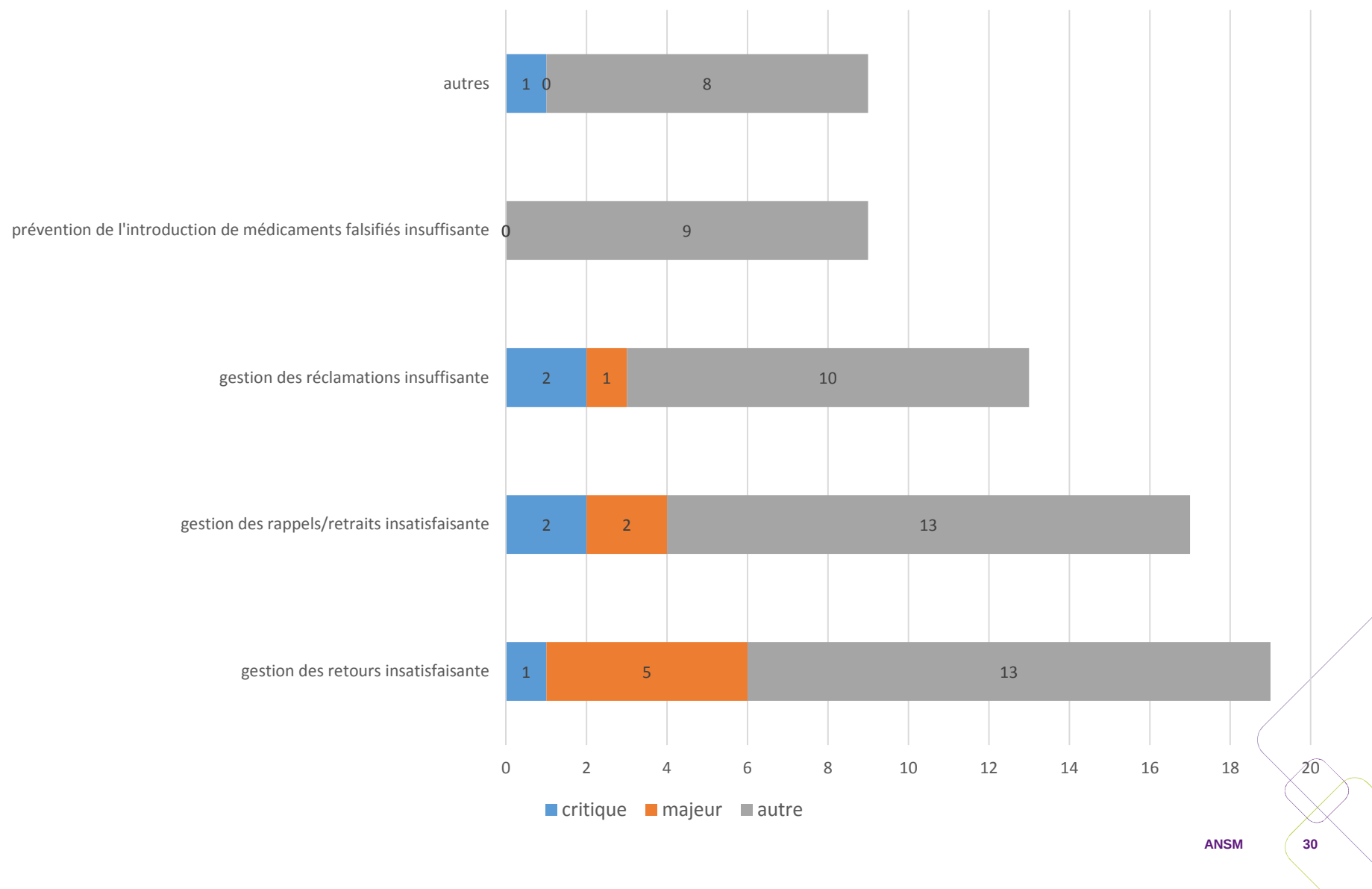


- 6 écarts critiques
- 8 écarts majeurs



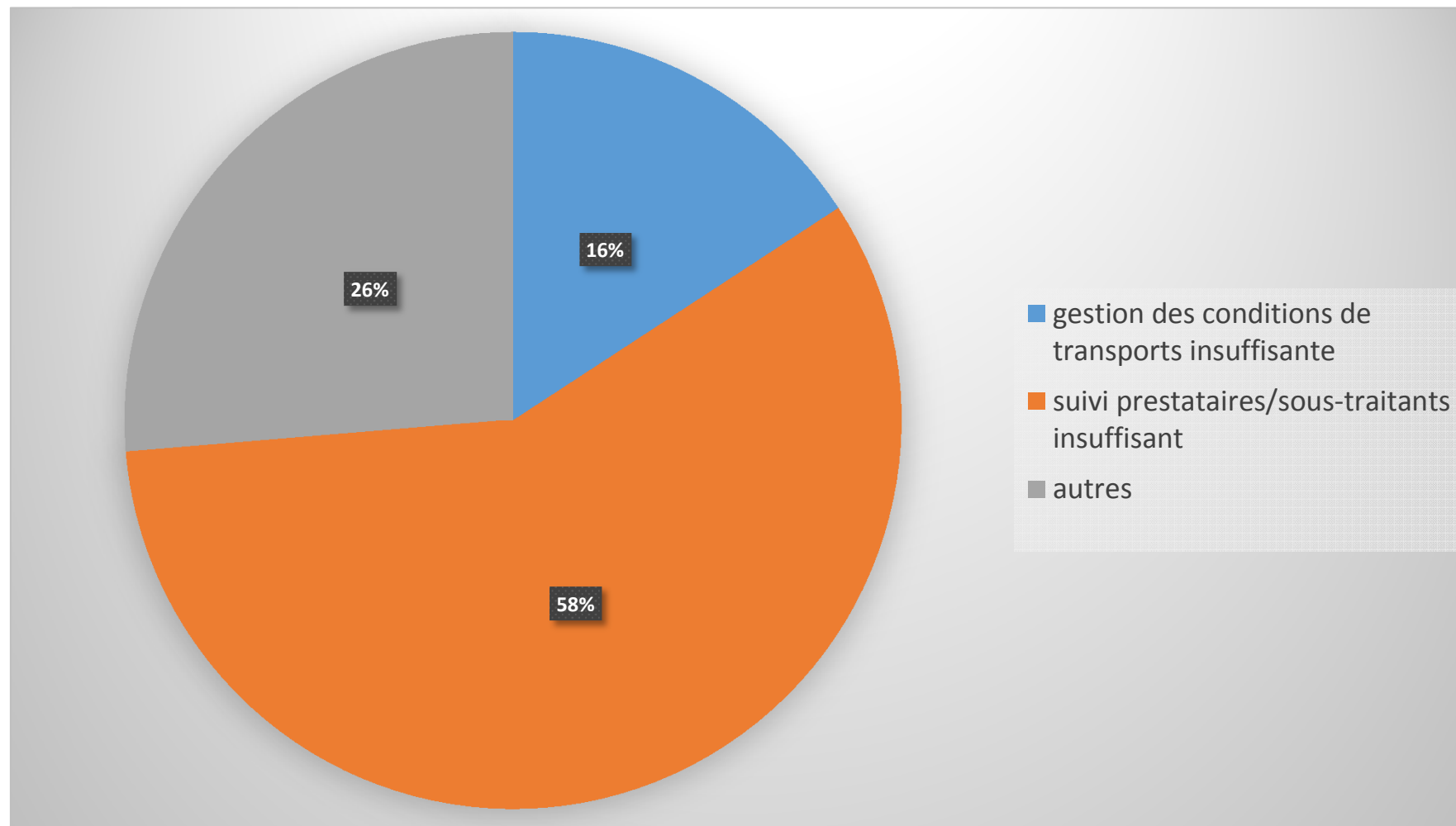
Chapitre 6 BPDG : Réclamations, retours, rappel...

67 Ecart



Chapitre 7 BPDG : Activités externalisées

38 écarts relevés

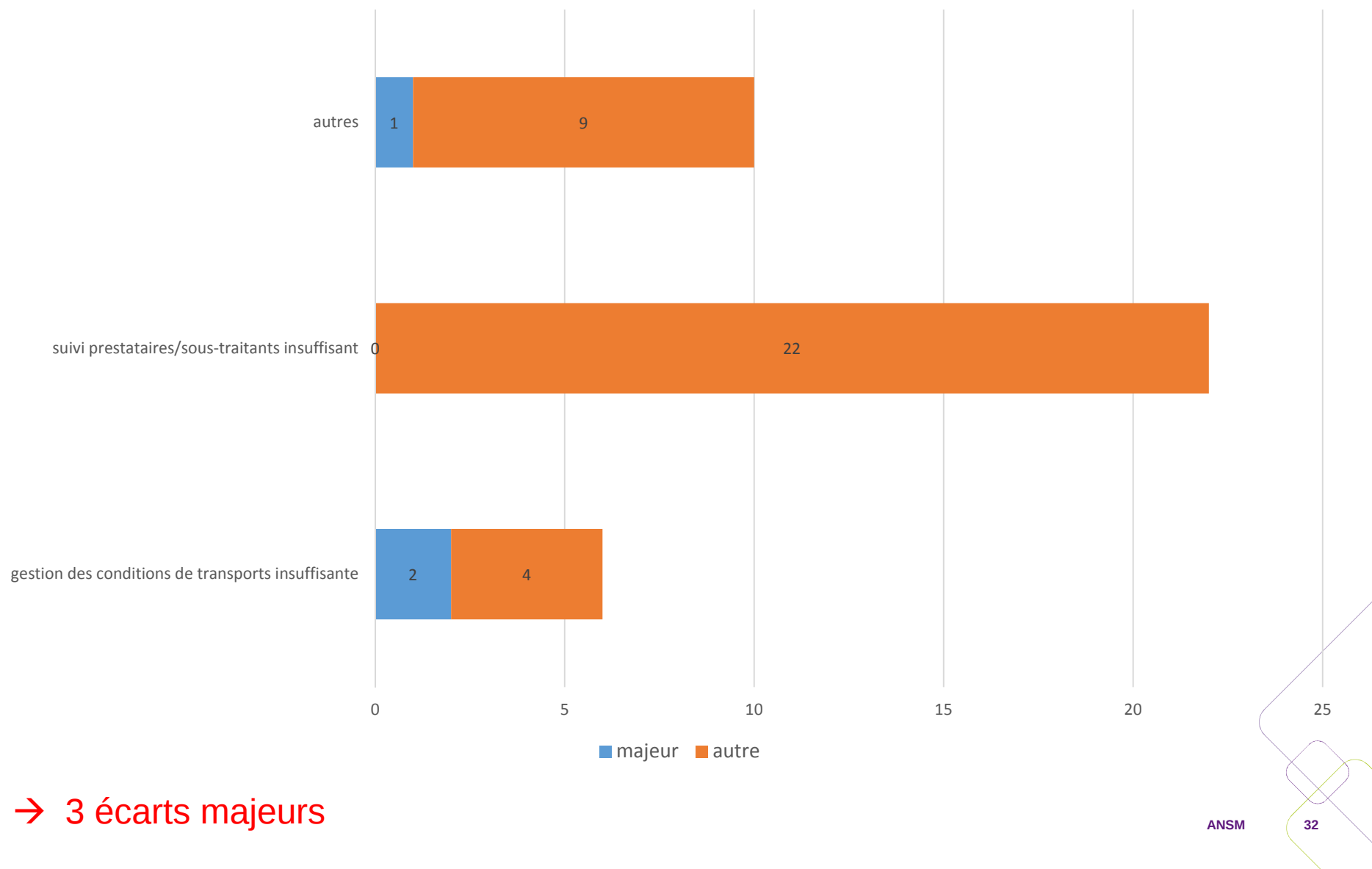


→ 3 écarts majeurs



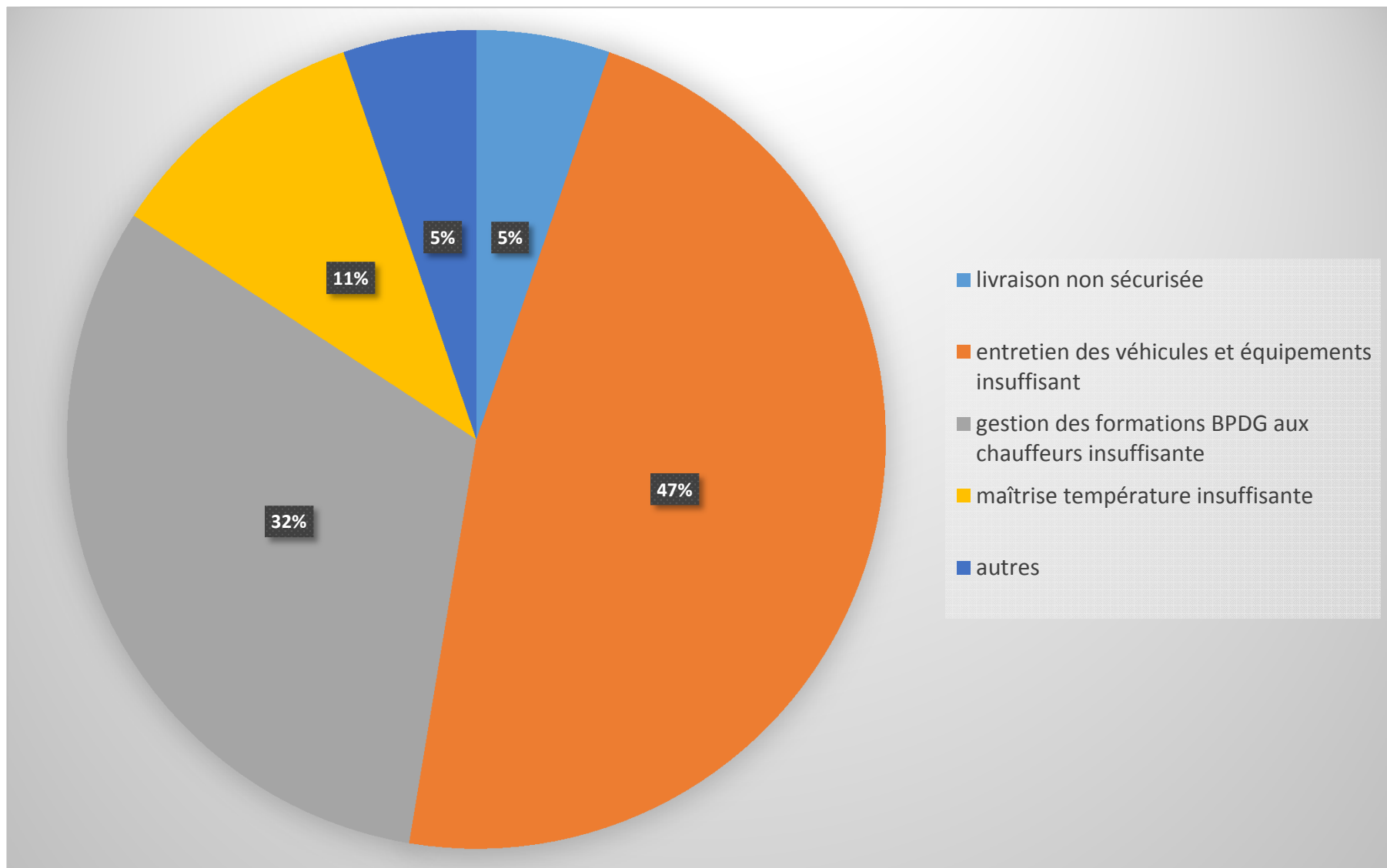
Chapitre 7 BPDG : Activités externalisées

38 écarts relevés



Chapitre 9 BPDG : Transport

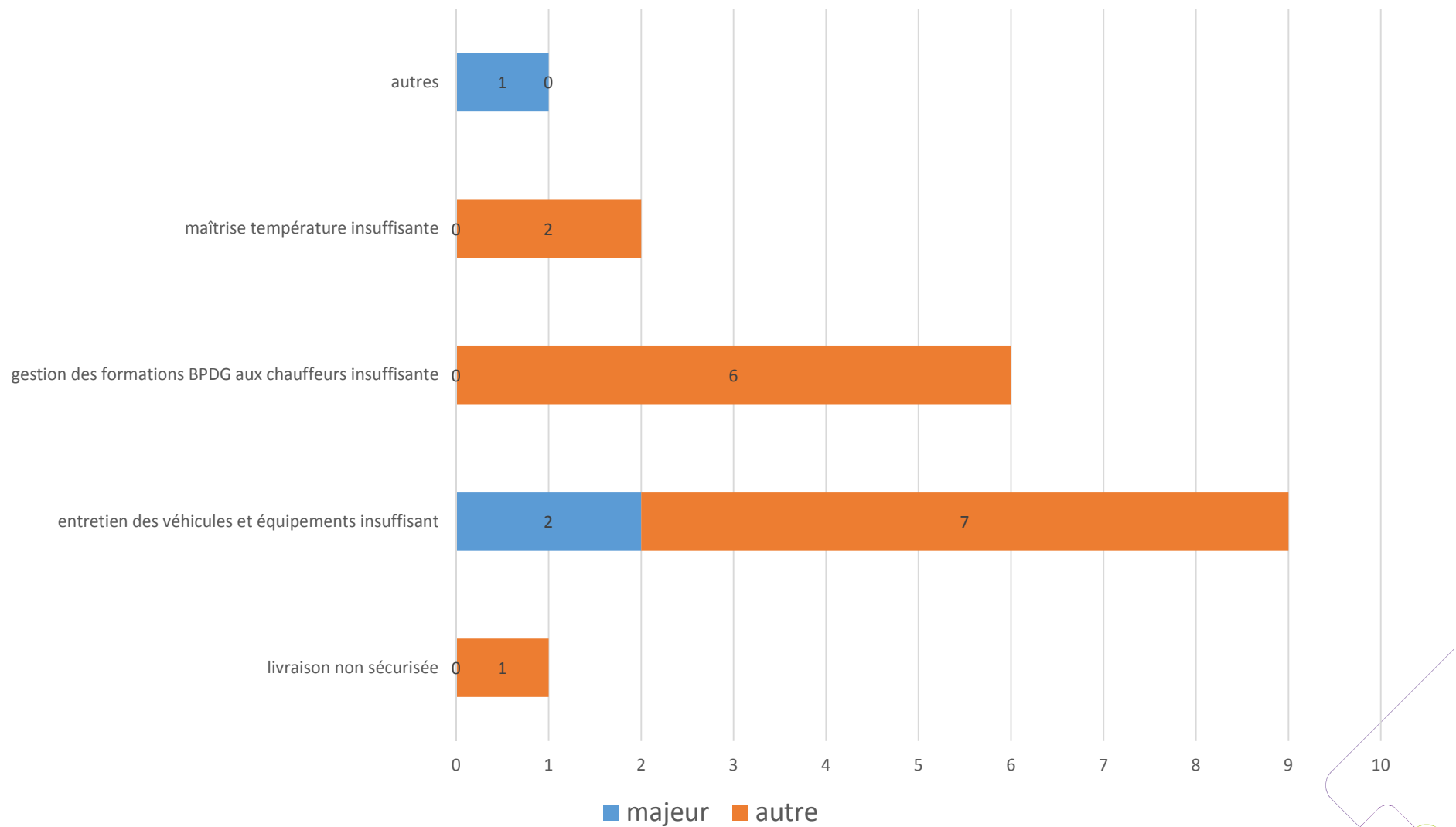
19 écarts relevés



→ 3 écarts majeurs

Chapitre 9 BPDG : Transport

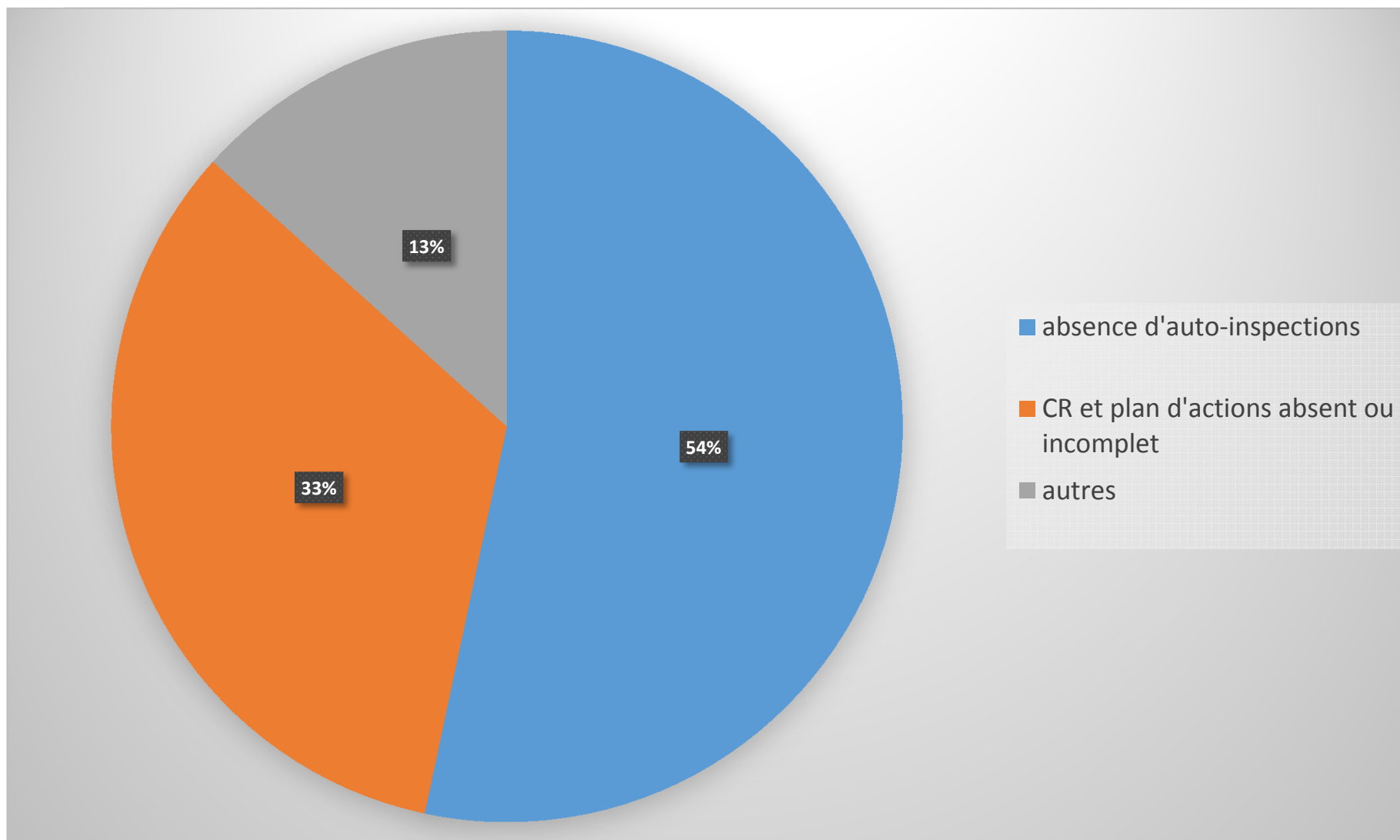
19 écarts relevés



→ 3 écarts majeurs

Chapitre 8 BPDG : Auto-inspections

15 écarts relevés

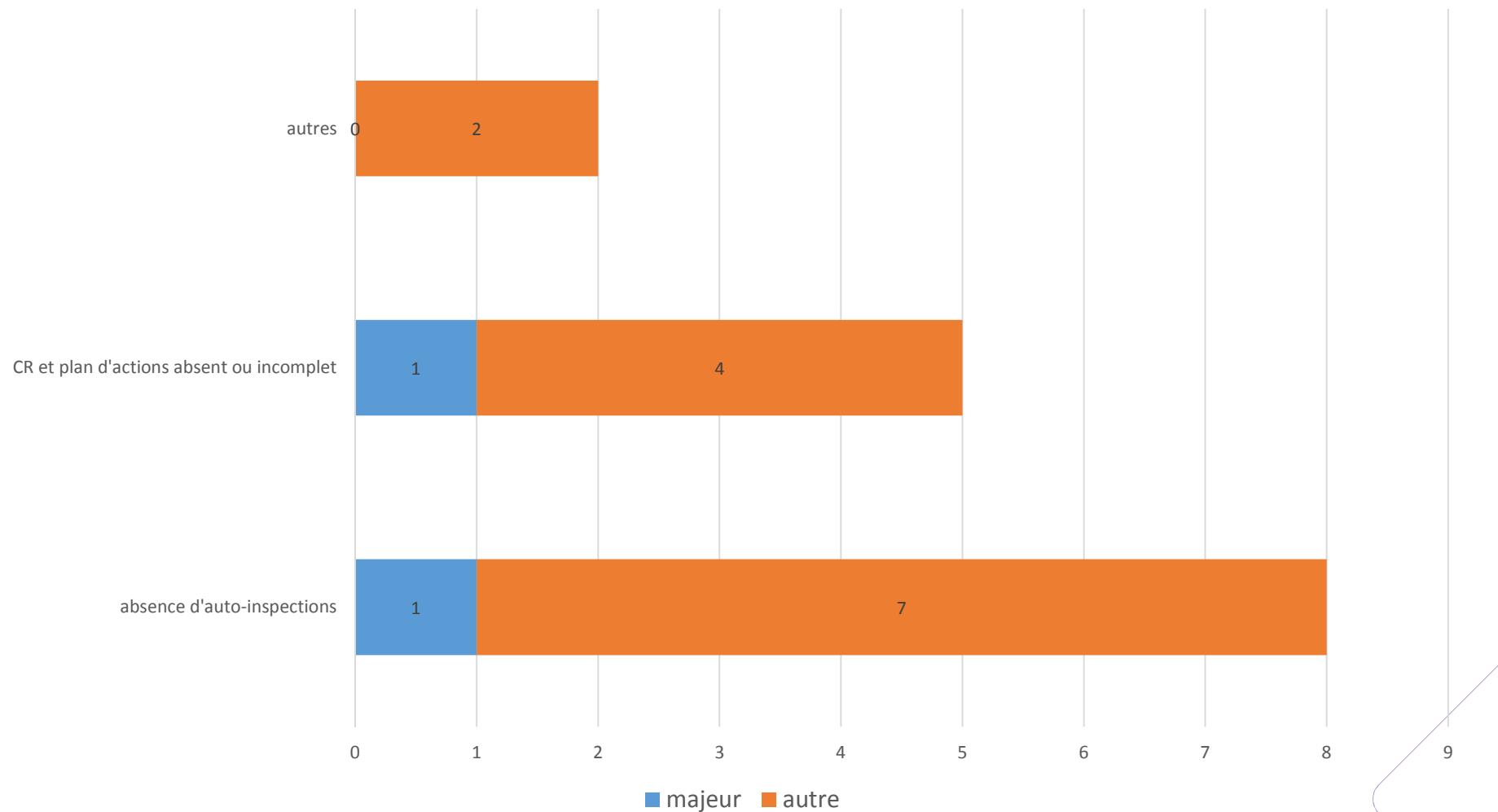


→ 2 écarts majeurs



Chapitre 8 BPDG : Auto-inspections

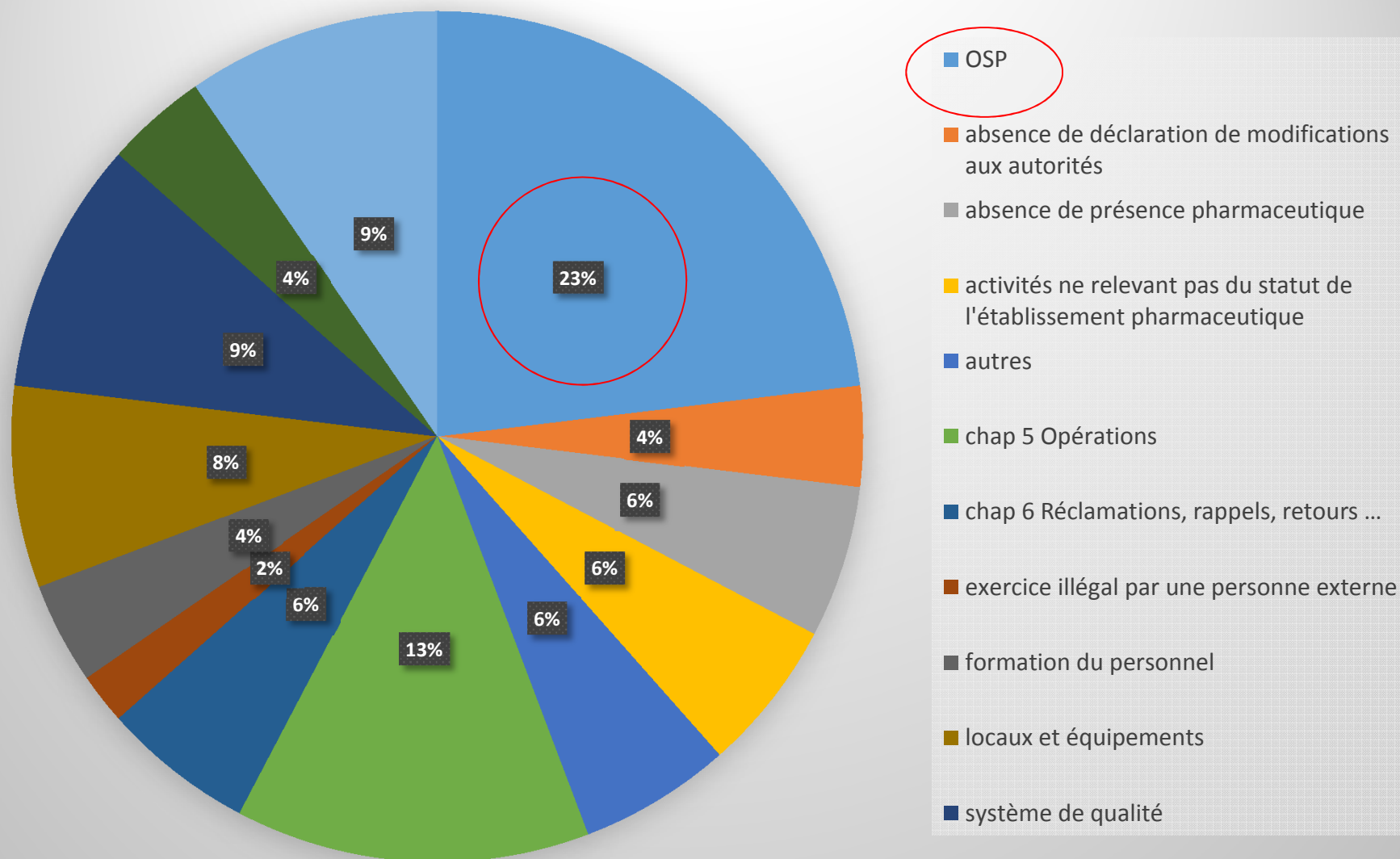
15 écarts relevés



→ 2 écarts majeurs

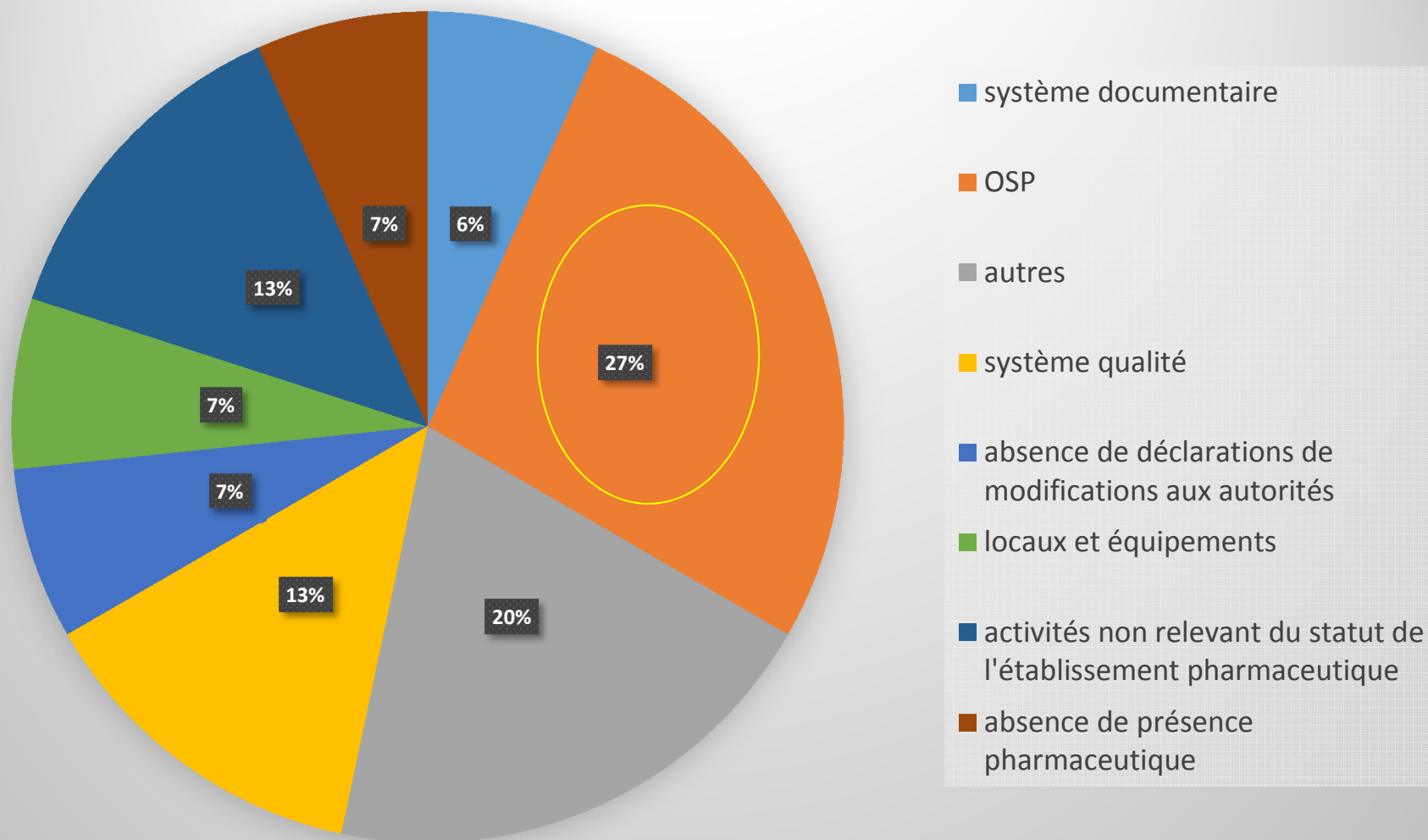
Bilan des injonctions – 17 au total

% motifs d'injonction



Bilan des rappels à la loi – 7 au total

% motifs rappel à la loi 2017 & 2018



Bilan des écarts – médicaments vétérinaires

- Cycle 2016-2019 : bilan d'étape 2016-2018
- 4 points d'attention :
 - Chaîne du froid
 - Remise en stock des médicaments retournés
 - Gestion des stupéfiants
 - Mise en œuvre de la gestion du risque qualité
- Nombre de retours de rapport en baisse :
 - 19 rapports en 2016
 - 17 rapports en 2017
 - 8 rapports en 2018

Il n'est pas trop tard pour transmettre les rapports 2018
« oubliés » !

Bilan des écarts – médicaments vétérinaires

Cycle 2016-2018 - Inspections ANMV et ARS

Point forts

- ◆ **4 points forts** sont relevés pour lesquels une grande majorité d'établissements est considérée comme *satisfaisant* en tout point les critères de qualité requis par les Bonnes Pratiques et le Code de la santé publique

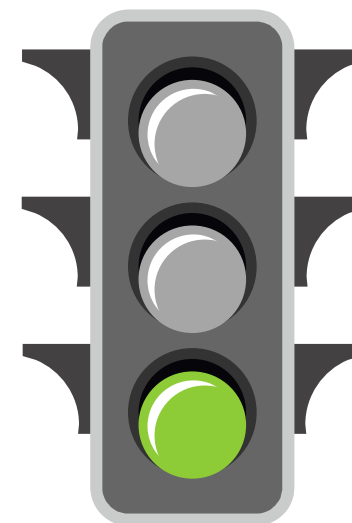


Bilan des écarts – médicaments vétérinaires

Cycle 2016-2018 - Inspections ANMV et ARS

Point forts

- **91%** respectent la **chaîne pharmaceutique** en termes de fournisseurs et un seul établissement est classé *insatisfaisant* ce qui permet de considérer un haut niveau de garantie contre le risque d'introduction de contrefaçons au niveau de la distribution en gros,
- **86%** maîtrisent la réglementation sur les médicaments classés comme **stupéfiants** dans un contexte d'ajout des préparations injectables à base de kétamine comme stupéfiant en 2017,
- **88%**, assurent la **traçabilité des lots** livrés de façon efficace,
- **84%** respectent la réglementation en termes de **destinataires**.



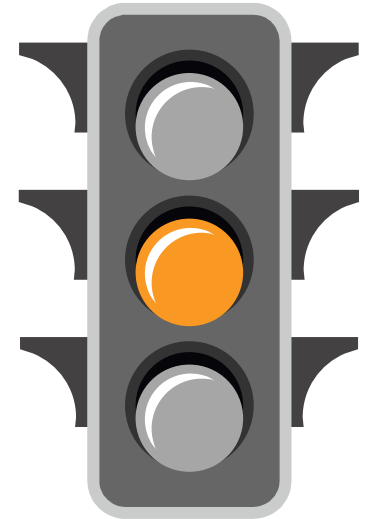
Bilan des écarts – médicaments vétérinaires

Cycle 2016-2018 - Inspections ANMV et ARS

Amélioration

Chaine du froid :

- la part d'établissements considérés comme *satisfaisants* (entièrement conformes) tourne autour de 60% sur les 4 critères identifiés
- des améliorations restent à obtenir pour la phase de réception des colis froids : 16% d'évaluations moyennes et 1 établissement est classé insuffisant
- des améliorations doivent être mises en œuvre concernant l'organisation du circuit de livraison (insuffisance de la maîtrise des conditions de transport pour deux distributeurs)



Bilan des écarts – médicaments vétérinaires

Cycle 2016-2018 - Inspections ANMV et ARS

ATTENTION : partie « Management du risque » peu remplie par les ARS (au total, 50 fiches sur 83 dont 39 inspections Anses)

La gestion du risque qualité a été introduite par les BPD 2015.

- 60% des établissements ont commencé la démarche, dont 9% ont établi une procédure générale qui est opérationnelle.

Déclinaison de cette procédure générale pour **assurer la maîtrise des risques** médicaments liés aux locaux, aux produits, aux conditions de transport et aux activités sous-traitées dans 10 à 14% des cas selon l'item considéré.



Sommaire

- ◆ Introduction
- ◆ Actualités sur la distribution en gros
- ◆ Bilan des inspections et suites
- ◆ **Rédaction et classification des écarts**
- ◆ Pause
- ◆ Maitrise de la chaine du froid
- ◆ Qualification des fournisseurs / des destinataires
- ◆ Déjeuner
- ◆ Focus sur les ouvertures
- ◆ OSP
- ◆ Pause
- ◆ Validation des SI
- ◆ Conclusion

Classification des écarts – médicaments à usage humain

◆ Ecart critique

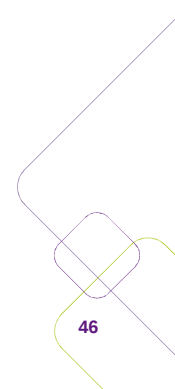
- toute déviation par rapport aux référentiels opposables encadrant la distribution ou l'exploitation de médicaments mis sur le marché qui peut présenter **un risque significatif pour le patient ou la santé publique** ou accroître celui de **distribuer un médicament falsifié** ;
- la **combinaison de plusieurs écarts majeurs** qui peut indiquer une défaillance importante des systèmes.
- **peut donner lieu à une suspension de l'autorisation d'ouverture**



Classification des écarts

◆Ecart majeur : écart non critique mais :

- qui indique une **déviatiion majeure** par rapport aux référentiels opposables ;
- ou qui a conduit ou peut conduire à la distribution, au maintien sur le marché et/ou à l'utilisation d'un produit **dans des conditions non conformes à son autorisation de mise sur le marché** ;
- ou qui indique **une déviatiion majeure par rapport aux termes et conditions de l'autorisation d'ouverture** de l'établissement.
- **peut donner lieu à une injonction**



Classification des écarts

◆Autre Ecart :

- écart qui ne peut être classé comme critique ou majeur mais qui indique une déviation par rapport aux référentiels opposables.
- un écart peut être considéré comme « autre » parce qu'il est jugé mineur ou parce que l'on ne dispose pas de suffisamment d'informations pour le classer comme étant critique ou majeur.
- la combinaison de plusieurs écarts, non considérés comme majeurs pris isolément, peuvent constituer, une fois cumulés, un écart majeur.



Classification des écarts

◆Remarque :

- toute autre observation en l'absence de textes opposables ou au préalable de toute activité pharmaceutique d'un établissement

Classification des écarts – médicaments vétérinaires

Notion de criticité liée à 5 types de risque :

- Danger pour le patient = animal
- Danger pour l'utilisateur = détenteur de l'animal
- Danger pour le consommateur : on mange le patient !
- Danger pour l'environnement (résidus dans les eaux de surface par ex.)
- Risque économique (inefficacité du médicament - animaux de « rente »)

Pas d'injonction pour le médicament vétérinaire (passe par mise en demeure).



Rédaction des écarts (humain et vétérinaire)

- ◆ factuel (ni interprétation, ni recommandation)
- ◆ autoportant
- ◆ rédigé à la forme négative si possible
- ◆ avec des exemples / faits / preuves / photos
- ◆ avec la mention du référentiel
- ◆ et indication du risque, si possible de manière à ne pouvoir être contesté en cas de suite administrative et de contentieux

Cas du médicament vétérinaire

Fiche SAMI

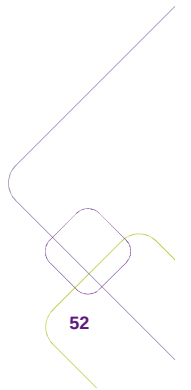
- ✓ Insuffisant : il a été constaté un écart majeur ou critique
- ✓ Moyen : il a été constaté un écart majeur ou autre
- ✓ Acceptable : il peut avoir été constaté un écart autre
- ✓ Satisfaisant : conforme - pas d'écart constaté

Si aucun écart constaté, c'est « au pire » acceptable.

Si écart majeur constaté, c'est moyen (ex : contrôle du froid à réception par toucher des plaques eutectiques ! – pas « acceptable »).



PAUSE





Sommaire

- ◆ Introduction
- ◆ Actualités sur la distribution en gros
- ◆ Bilan des inspections et suites
- ◆ Rédaction et classification des écarts
- ◆ Pause
- ◆ **Maitrise de la chaine du froid**
- ◆ Qualification des fournisseurs / des destinataires
- ◆ Déjeuner
- ◆ Focus sur les ouvertures
- ◆ OSP
- ◆ Pause
- ◆ Validation des SI
- ◆ Conclusion



Maitrise de la chaine du froid

TRAVAIL EN GROUPE

- ◆ Les points clés
- ◆ Éléments de preuve à recueillir



Maitrise de la chaine du froid

Contexte Réglementaire :

◆ RECEPTION DES MEDICAMENTS (BPDG 5.4) :

L'objectif de la réception est de garantir que la livraison est correcte, que les médicaments proviennent de fournisseurs approuvés et qu'ils n'ont subi aucun dégât visible pendant le transport. Les médicaments nécessitant un stockage spécial ou des mesures de sécurité spéciales doivent être traités en priorité et, dès que les vérifications adéquates sont effectuées, ils doivent être immédiatement transférés dans des installations de stockage appropriées.



Maitrise de la chaine du froid

RECEPTION DES MEDICAMENTS

Point clé	Elément à contrôler	Preuves à recueillir
Transport	S'assurer que les conditions de transport ont été respectées.	- Existence de spécifications de stockage des produits finis, procédure de réception (contrôle à effectuer sur les produits thermosensibles) - Etude de dossiers de réception : Si produit transporté par un camion à température dirigée (enregistrement de la température du camion avant le déchargement, présence de l'ensemble des données de températures du transport (<i>Camion, Hub ..</i>), contrôle versus le bon de livraison avec les dates et les heures de chargement et déchargement). Si data logger sur les produits, vérification des données de températures versus les heures, dates de chargement et déchargement des produits. Autres cas : carboglace



Maitrise de la chaine du froid

RECEPTION DES MEDICAMENTS

Point clé	Élément à contrôles	Preuves à recueillir
Transport	Gestion des excursions	- Procédure de gestion des excursions de température (transport) – prendre des exemples. - Processus de mise en stock des produits thermosensibles (statut).
Transfert réception-stockage	Maitrise des étapes intermédiaires entre réception et mise en stock	- Procédure de réception intégrant les cas particuliers des produits thermosensibles avec une mise en stock rapide.



Maitrise de la chaine du froid

Contexte Réglementaire

◆ STOCKAGE (BPDG 3.2.1) :

Des équipements et des procédures appropriés doivent être mis en place pour vérifier l'environnement de stockage des médicaments. Les facteurs environnementaux à considérer sont notamment la température, la lumière, l'humidité et la propreté des locaux. Une carte des températures de la zone de stockage doit être établie dans des conditions représentatives avant toute utilisation. La localisation de l'équipement de surveillance des températures doit être déterminée en fonction des résultats de l'exercice de cartographie, pour garantir que les dispositifs de surveillance sont positionnés dans les zones qui connaissent les fluctuations extrêmes.



Maitrise de la chaine du froid

Contexte Réglementaire

◆ STOCKAGE (BPDG 3.2.1)

L'exercice de cartographie doit être répété en fonction des résultats d'une évaluation des risques ou à chaque modification importante de l'infrastructure ou de l'équipement de régulation des températures. Pour les locaux de petite taille (de quelques mètres carrés) qui sont à température ambiante, une évaluation des risques potentiels (par ex. appareils de chauffage) doit être effectuée et des équipements de surveillance de la température doivent être disposés en conséquence.

◆ STOCKAGE (BPDG 3.3)

Les activités de réparation, d'entretien et d'étalonnage des équipements essentiels doivent être réalisées et enregistrées. Sont considérés comme essentiels des équipements tels que les chambres froides, les alarmes anti-intrusion et les systèmes de contrôle d'accès, les réfrigérateurs, les thermohygromètres, ou autres dispositifs d'enregistrement de la température et de l'humidité, les unités de traitement de l'air et tout équipement utilisé en relation avec la chaîne de distribution.



Maitrise de la chaine du froid

◆ STOCKAGE

Point clé	Élément à contrôler	Preuves à recueillir
Enceinte climatique/ chambre froide	La gestion des températures	Procédure de gestion des températures. Données de monitoring des températures : normes, graphes, courbes. Suivi régulier des courbes pour expliciter les excursions et si besoin l'impact sur les produits, les mesures à prendre. Procédure de gestion des excursions lors du stockage (alarme, action à mettre en place).
	La cartographie des températures	Rapport de qualification. Données de cartographie (à vide, en charge). Définitions des points « chauds » et « froids ». Positionnement des sondes (rationnel). Procédure de change control liée avec la cartographie (modification agencement des racks).

Maitrise de la chaine du froid

◆ STOCKAGE

Point clé	Élément à contrôler	Preuves à recueillir
Enceinte climatique/ chambre froide	Contrôles métrologiques	Certificat d'étalonnages des sondes du système. Intervalle régulier.
	Gestion en cas de défaillance	Procédure en cas de défaillance. Système back-up, groupe électrogène. Temps d'intervention société extérieure. Inertie de l'enceinte climatique. Test de récupération de données.
	Programme de maintenance préventive	Enregistrement des interventions. Contrat sous-traitance. Test d'alarme.



Maitrise de la chaine du froid

Contexte Réglementaire

◆ OPERATION : APPROVISIONNEMENT (BPDG 5.8.)

Pour tout approvisionnement de médicaments, un document écrit (par exemple un bordereau de livraison) doit être joint, permettant de connaître la date, le nom et la forme pharmaceutique du médicament ainsi que le numéro de lot, la quantité fournie ; le nom et l'adresse du fournisseur ; le nom et l'adresse de livraison du destinataire (et les locaux de stockage effectif si différents) ainsi que les conditions de stockage et de transport applicables.



Maitrise de la chaine du froid

Contexte Réglementaire

◆ CONTENEURS, EMBALLAGE ET ETIQUETAGE (BPDG 9.3)

Les médicaments doivent être transportés dans des conteneurs n'ayant aucune incidence négative sur la qualité des médicaments et offrant une protection adéquate contre toute influence extérieure, y compris la contamination. La sélection du conteneur et de la méthode d'emballage doit être réalisée en fonction des exigences de stockage et de transport des médicaments, de l'espace requis pour la quantité de médicaments, des pics anticipés de température extérieure, de la durée maximale estimée de transport y compris le stockage de transit à la douane, de l'état de qualification du conditionnement et de validation des conditions d'expédition. Des étiquettes doivent être apposées sur les conteneurs et doivent apporter des informations suffisantes sur les exigences en matière de manutention et de stockage et sur les précautions à prendre pour garantir que les médicaments sont manipulés, en permanence, correctement et en toute sécurité. Les mentions figurant sur les conteneurs doivent permettre l'identification du contenu et de la provenance.



Maitrise de la chaine du froid

Contexte Réglementaire

◆ PRODUITS NECESSITANT DES CONDITIONS SPECIALES DE TRANSPORT (BPDG 9.4)

En cas d'utilisation de blocs réfrigérants dans des caisses isothermes, ceux-ci doivent être placés de telle manière que le médicament n'entre pas en contact direct avec eux. Le personnel doit être formé aux procédures d'assemblage des caisses isothermes (configurations saisonnières) et à la réutilisation de blocs réfrigérants.

Un système doit être mis en place pour contrôler la réutilisation des blocs réfrigérants de manière à garantir que des blocs partiellement congelés ne soient pas utilisés par erreur. Les blocs congelés et réfrigérés doivent être séparés physiquement de manière adéquate. Les processus de livraison des produits sensibles et de contrôle des variations de température saisonnière doivent être détaillés dans une procédure écrite.

Maitrise de la chaine du froid

◆ OPERATIONS

Point clé	Élément à contrôler	Preuves à recueillir
Stockage temporaire (pick -pack)	Durée de stockage temporaire hors chambre froide	Description des différents process. Si sortie des produits hors chambre voir justification, enregistrement.
Processus d'emballage	Processus de packing	Instructions de conditionnement particulières en fonction des produits, des destinations, des variations saisonnières et enregistrement associé. Instruction sur la mise en place des plaques eutectiques (gestion, stockage, congélation/ enceinte climatique), des data loggers et les enregistrements associés. Instructions sur le sur-emballage des produits thermosensibles



Maitrise de la chaine du froid

◆ OPERATIONS

Point clé	Élément à contrôler	Preuves à recueillir
Formation	La formation du personnel sur les produits thermosensibles	Programme de formation, de sensibilisation du personnel sur les produits thermosensibles (Risques étapes intermédiaires) Formation sur l'emballage des produits thermosensibles (gestion plaque eutectique, pall box, montage boite ..)
Documentation associée à l'expédition	Le document associé comporte les conditions de stockage et de transport applicables.	Bon de livraison Processus de création des articles dans le système informatique



Maitrise de la chaine du froid

Contexte Réglementaire

◆ Transport (BPDG 9. 2)

Toute excursion de température ou dommage causé aux médicaments pendant le transport doit être signalé au distributeur en gros et au destinataire des médicaments. Une procédure doit être également prévue pour enquêter sur les excursions de température et traiter celles ci.

Une évaluation du risque relatif aux itinéraires de livraison doit être réalisée afin de déterminer les points nécessitant une maitrise de la température. Les équipements utilisés pour surveiller la température dans les véhicules et/ou les conteneurs au cours du transport, doivent être entretenus et étalonnés à intervalles réguliers et au moins une fois par an. Lorsque le transport est effectué par un tiers, le contrat en place doit comporter toutes les exigences décrites au chapitre 7. Les transporteurs doivent être informés par le distributeur en gros des conditions de transport applicables au colis à expédier.

Maitrise de la chaine du froid

Contexte Réglementaire

◆ Transport (BPDG 9.4)

Pour les médicaments thermosensibles, un équipement qualifié (sous la forme, par exemple, d'un conditionnement thermique, de conteneur ou de véhicule à température dirigée) doit être utilisé pour garantir des conditions de transport correctes entre le fabricant, le distributeur en gros et le client.

- ◆ En cas d'utilisation de véhicules à température dirigée, les équipements de surveillance de la température utilisés pendant le transport doivent être entretenus et étalonnés à intervalles réguliers. Une cartographie des températures dans des conditions représentatives doit être réalisée en tenant compte des variations saisonnières. Les clients qui en font la demande doivent obtenir les informations visant à prouver que les conditions spéciales de stockage des médicaments ont été respectées durant le transport. En cas d'utilisation de blocs réfrigérants dans des caisses isothermes, ceux-ci doivent être placés de telle manière que le médicament n'entre pas en contact direct avec eux. Le personnel doit être formé aux procédures d'assemblage des caisses isothermes (configurations saisonnières) et à la réutilisation de blocs réfrigérants.



Maitrise de la chaine du froid

Contexte Réglementaire

◆ Transport (BPDG 9. 2)

Lorsque l'itinéraire de transport inclut des opérations de déchargement et de chargement ou un stockage de transit dans un terminal de transport, une attention particulière doit être accordée à la surveillance la température, la propreté et la sécurité des installations intermédiaires de stockage. La durée du stockage temporaire, avant l'étape suivante de l'itinéraire doit être limitée au maximum.



Maitrise de la chaine du froid

◆ TRANSPORT

Point clé	Élément à contrôler	Preuves à recueillir
Transport	Itinéraire des livraisons	- Description des différents itinéraires - Analyse de risque (rupture de charge)
	Équipement qualifié (conditionnement thermique, conteneur, véhicule à température dirigée)	- Données de qualification des containers des véhicules à température dirigée (audit, cartographie intégrant les variations saisonnières, étalonnage, données de transports) - Qualification des caisses isothermes (temps/ destination)



Maitrise de la chaine du froid

Contexte Réglementaire

◆ Traitement des retours (BPDG 6.3)

En outre, pour les médicaments retournés soumis à des conditions spécifiques de température de stockage, tels que le stockage au froid, la remise dans le stock de distribution n'est possible que s'il existe des preuves documentées prouvant qu'ils ont été stockés sans interruption dans les conditions requises. En cas d'écart, une évaluation du risque doit être effectuée, sur la base de laquelle le maintien de la qualité du produit peut être démontré.



Maitrise de la chaine du froid

◆ TRAITEMENT DES RETOURS

Point clé	Elément à contrôler	Preuves à recueillir
Température	Modalité de contrôle des produits retournés	Procédure encadrant les modalités de réintégration des produits froids, le cas échéant. Etude de cas (statut à réception, vérification des données de transport voir stockage, rupture de charge)



Compléments pour le médicament vétérinaire

Maitrise de la chaine du froid

- ◆ Contrôle à réception avec équipement vérifié / étalon
- ◆ Remise en stock de médicaments vétérinaires thermolabiles INTERDITE - item 6.2.2. d)



Sommaire

- ◆ Introduction
- ◆ Actualités sur la distribution en gros
- ◆ Bilan des inspections et suites
- ◆ Rédaction et classification des écarts
- ◆ Pause
- ◆ Maîtrise de la chaîne du froid
- ◆ **Qualification des fournisseurs / destinataires**
- ◆ Déjeuner
- ◆ Focus sur les ouvertures
- ◆ OSP
- ◆ Pause
- ◆ Validation des SI
- ◆ Conclusion

Qualification des fournisseurs / destinataires

□ Qualification des fournisseurs

Objectif : Maîtriser et sécuriser le circuit de distribution des médicaments en contrôlant l'origine de leur provenance

Cadre réglementaire : point 5.2 des BPDG

Fournisseurs : Un fournisseur est toute entreprise autorisée à fabriquer, importer, ou distribuer un médicament.

Exploitant
Importateur
Fabricant
Distributeur



Distributeur en gros (R.5124-3° à 15° du CSP)

NB : Depuis, la mise en place de la directive européenne 2011/62, un exploitant est considéré comme un DG car il procède au minimum à la vente des produits



Qualification des fournisseurs / destinataires

TRAVAIL EN GROUPE

- ◆ Les points clés
- ◆ Éléments de preuve à recueillir

Qualification des fournisseurs / destinataires

Qualification des fournisseurs

Le processus de qualification doit être décrit et documentée dans une procédure

- Préalablement à toute acquisition de médicaments, les fournisseurs doivent être qualifiés et approuvés par l'acquéreur. Cette qualification doit être décrite dans une procédure et les résultats documentés et vérifiés périodiquement [Point 5.2 des BPDG].
(La procédure doit déterminer les conditions d'une qualification régulière et de disqualification)
- Il doit comprendre :
 - ✓ L'habilitation des fournisseurs à distribuer des médicaments
 - ✓ L'appréciation du fournisseur
 - ✓ La fréquence des qualifications

Qualification des fournisseurs / destinataires

Qualification des fournisseurs

Points clés : Habilitation des fournisseurs à délivrer des médis

- Les distributeurs en gros doivent se procurer leurs médicaments auprès de personnes qui soit possèdent elles-mêmes une autorisation de distribution en gros, soit détiennent une autorisation de fabrication ou d'importation couvrant le médicament en question [point 5.2 des BPDG]
- Lorsqu'un médicament est obtenu auprès d'un autre distributeur en gros, l'acquéreur doit vérifier que ce distributeur en gros respecte les principes et les lignes directrices des 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 [point 5.2 des BPDG]

Qualification des fournisseurs / destinataires

□ Qualification des fournisseurs

Points clés : Habilitation des fournisseurs à délivrer des médicaments

- Autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique
- Certificats de bonnes pratiques de fabrication/distribution

Etablissement fournisseurs	Preuve de l'habilitation	Source
Fabricant	AO Fabricant (MIA) / GMP	EUDRAGMDP
Importateur	AO Importateur (MIA) / GMP	
Exploitant	AO Distributeur (WDA) / GDP	
Distributeur	AO Distributeur (WDA) GDP	
Mixte	AO Mixte (MIA/WDA) GMP/GDP	

Éléments de preuve :

- ❖ Formalisation de cette action dans la procédure
- ❖ Vérification de la réalisation de cette action:
 - Vérification du statut sur le site internet d'une autorité compétente
 - Copie des autorisations / BPDG

Qualification des fournisseurs / destinataires

Qualification des fournisseurs

Points clés : L'appréciation du fournisseur

- Avant tout contrat conclu avec tout nouveau fournisseur, le distributeur en gros doit vérifier avec tout le soin requis ses qualités, sa compétence et sa fiabilité. [point 5.2 des BPDG]
- Une attention particulière doit être portée [point 5.2 des BPDG]
 - ✓ à la réputation ou la fiabilité du fournisseur ;
 - ✓ aux offres de médicaments les plus susceptibles d'être falsifiés ;
 - ✓ aux offres importantes de médicaments qui ne sont généralement disponibles qu'en quantité limitée ;
 - ✓ aux prix inhabituels.

Éléments de preuve :

- ❖ Formalisation de cette action dans la procédure
- ❖ Existence de tout document permettant de justifier de la bonne réalisation de cette action par le distributeur

Qualification des fournisseurs / destinataires

Qualification des fournisseurs

Points clés : La fréquence des qualifications

- Préalablement à toute acquisition de médicaments, les fournisseurs doivent être qualifiés et approuvés par l'acquéreur. Cette qualification doit être décrite dans une procédure et les résultats documentés et vérifiés **périodiquement** [point 5.2 des BPDG]



La fréquence des qualifications est fonction d'une évaluation de risque qui prend notamment en compte le produit et l'importance / fiabilité du fournisseur / destinataire

Éléments de preuve :

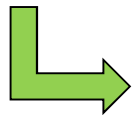
- ❖ Formalisation de cette action dans la procédure
- ❖ Réalisation d'une évaluation de risque par le distributeur permettant de définir la fréquence des qualifications
- ❖ Vérification de la réalisation de cette action par le distributeur

Qualification des fournisseurs / destinataires

□ Qualification des fournisseurs

CAS particuliers : Importateurs parallèles

Une attention particulière doit être apportée à la qualification des distributeurs et importateurs parallèles car le reconditionnement des produits est de nature à augmenter le risque de falsification



Processus de qualification identique

La base de données publiques des médicaments précise si la spécialité fait l'objet de distribution parallèle et son distributeur est identifié voir adresse internet : <http://base-donnees publique.medicaments.gouv.fr/>

Qualification des fournisseurs / destinataires

☐ Qualification des destinataires : RESTITUTION

ELEMENTS DE PREUVE			
Procédure : Existence d'une procédure (Datée, signée, modalités d'approbation...)			
Habilitation des fournisseurs à délivrer des médis	L'appréciation du fournisseur	La fréquence des qualifications	• A compléter lors du stage
Formalisation de l'action dans la procédure	Formalisation de cette action dans la procédure	Formalisation de cette action dans la procédure	
Vérification de la réalisation de cette action (copie des autorisations/BPDG, date de vérification sur EUDRAGMDP...) par le distributeur	Existence de tout document permettant de justifier de la bonne réalisation de cette action par le distributeur	Réalisation d'une évaluation de risque par le distributeur permettant de définir la fréquence des qualifications	
		Vérification de la réalisation de cette action par le distributeur	

Qualification des fournisseurs / destinataires

❑ Qualification des fournisseurs

CAS particuliers : Courtiers

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 des BPDG (point 5.2 des BPDG)

Etablissements	Éléments de preuve	Source
Courtiers	▪ Enregistrement effectué auprès de l'autorité compétente : Copie de l'enregistrement ▪ Courrier délivré par l'autorité	Site internet des autorités compétentes ANSM https://www.ansm.sante.fr/Activites/Activite-de-courtage-de-medicaments/Activites-de-courtage-de-medicaments

Qualification des fournisseurs / destinataires

Qualification des fournisseurs

Exemple d'écarts

- Il a été déclaré qu'une vérification des autorisations fournisseurs est effectuée sur les bases françaises (base de données de l'ANSM) et européenne (EUDRAGMDP). Or, la PR n'en effectue aucune lorsqu'il s'agit d'un laboratoire pharmaceutique.

Ecart majeur : *la PR doit s'engager à réaliser une qualification du fournisseur quel qu'il soit (point 5.2 des BPDG)*

- Une procédure de gestion des fournisseurs et des destinataires a été rédigée, mais aucun enregistrement n'est disponible concernant la qualification ou la disqualification de ces établissements fournissant ou recevant des médicaments.

Ecart majeur : *Préalablement à toute acquisition de médicaments, les fournisseurs doivent être qualifiés et approuvés par l'acquéreur. Cette qualification doit être décrite dans une procédure et les résultats documentés et vérifiés périodiquement (point 5.2 des BPDG)*

Qualification des fournisseurs / destinataires

□ Qualification des destinataires

Objectif : Maîtriser et sécuriser le circuit de distribution des médicaments en contrôlant leur destination

Cadre réglementaire : R.5124-3 et R.5124-4 du CSP et point 5.3 des BPDG

R.5124-3
du CSP

Les fabricants, les importateurs, les exploitants, les dépositaires, les grossistes-répartiteurs, les distributeurs en gros de produits pharmaceutiques autres que les médicaments [...] ne peuvent distribuer les médicaments ou produits qu'ils stockent qu'à d'autres entreprises ou organismes autorisés à les distribuer en gros ou à des personnes physiques ou morales habilitées à les dispenser. **Ils vérifient à cette fin par tout moyen que ces établissements sont autorisés en tant qu'établissements pharmaceutiques et qu'ils respectent les bonnes pratiques mentionnées à l'article [L. 5121-5](#) qui leur sont applicables.**

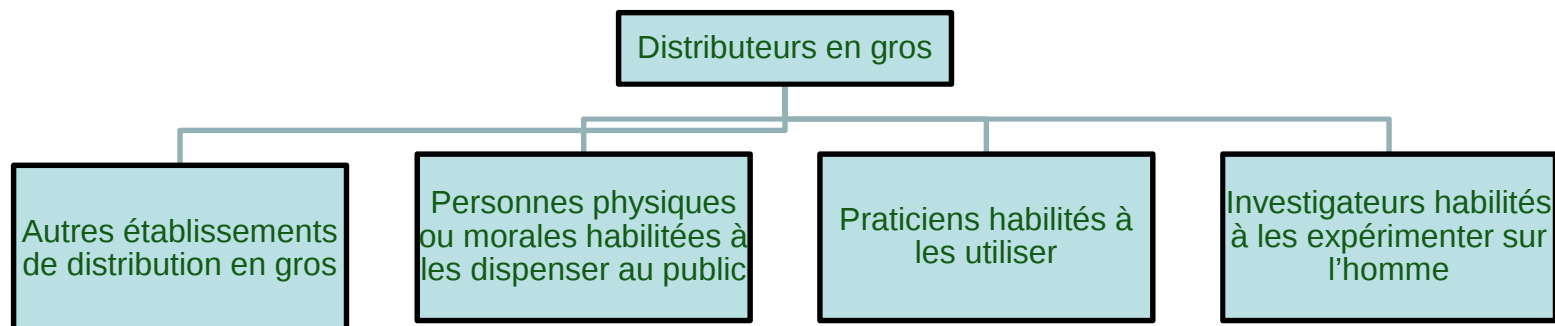
R.5124-4
du CSP

[...] Les exportations effectuées par ces entreprises ou organismes, ainsi que par les distributeurs en gros à l'exportation, vers d'autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen ne peuvent être destinées qu'à des personnes physiques ou morales **autorisées à exercer des activités analogues ou habilitées à dispenser les médicaments ou produits concernés dans ces Etats**. Lorsque ces exportations ont lieu vers des pays tiers à l'Union européenne ou non parties à l'accord sur l'Espace économique européen, elles ne peuvent être destinées qu'à des personnes autorisées ou habilitées à recevoir les médicaments en vue de la distribution en gros ou de la dispensation au public dans ces pays.

Qualification des fournisseurs / destinataires

□ Qualification des destinataires

- Les distributeurs en gros doivent garantir qu'ils n'approvisionnent en médicaments que des personnes qui possèdent elles-mêmes une autorisation de distribution en gros ou qui sont autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public, ou aux investigateurs habilités à les expérimenter sur l'homme [point 5.3 des BPDG]
- Un destinataire est tout établissement destiné à recevoir le médicament [R.5124-42, R.5124-43, R.5124-45] :
 - ✓ pour le distribuer
 - ✓ pour le dispenser
 - ✓ pour l'administrer (*cas des médicaments expérimentaux ou des produits utilisés par les médecins dans l'exercice de leur activité*)



Qualification des fournisseurs / destinataires

Qualification des destinataires

Les points clés : Qualification/habilitation du destinataire

- Le processus de qualification et de disqualification des destinataires doit être décrit et documentée dans une procédure
- La qualification prend en compte : l'autorisation délivrée pour cette activité qui fixe la liste des médicaments pour lesquels l'établissement est autorisé à distribuer / dispenser
- L'habilitation fixe également la liste des médicaments que la personne est habilitée à dispenser / administrer

Éléments de preuve :

- ❖ Formalisation de cette action dans la procédure
- ❖ Vérification de la réalisation de cette action :
 - Vérification du statut sur le site internet d'une autorité compétente
 - Copie des autorisations, preuve de la qualification ou de l'habilitation du destinataire

Qualification des fournisseurs / destinataires

Qualification des destinataires

Les points clés : Surveillance des ventes anormales

- Les distributeurs en gros doivent surveiller leurs transactions et enquêter sur toute irrégularité observée dans les ventes des médicaments stupéfiants, psychotropes ou autres substances dangereuses. Des ventes inhabituelles qui peuvent indiquer un détournement ou un mésusage du médicament doivent faire l'objet d'une investigation et doivent être signalées aux autorités compétentes le cas échéant [point 5.3 des BPDG].

Éléments de preuve :

- Mise en place de moyens techniques incluant la documentation pour surveiller les transactions que ce soit lors de l'acquisition ou de la distribution pour identifier toute dérive, mésusage ou détournement. Des produits cibles doivent ainsi être régulièrement identifiés en fonction du marché et de l'évolution scientifique. Ces produits doivent inclure, le cas échéant, les produits identifiés et communiqués par les autorités sanitaires.

Qualification des fournisseurs / destinataires

☐ Qualification des destinataires

Exemple d'écarts

- **Ecart majeur** : L'établissement n'a pas mis en place les dispositions appropriées nécessaires pour la qualification des destinataires et la vérification périodique de cette qualification (BPDGMH 5.3 et 1.2)
- **Ecart majeur** : M.A a indiqué ne plus avoir de process pour surveiller les commandes anormales. Il a indiqué surveiller les quantités vendues de Subutex par exemple mais que cela n'est pas formalisé. Il est indispensable d'établir une procédure décrivant les modalités de surveillance des ventes anormales, en particulier de toute irrégularité observée dans les ventes de médicaments stupéfiants, psychotropes ou autres substances dangereuses ainsi que dans les ventes inhabituelles pouvant indiquer un détournement ou un mésusage d'un médicament. Celles-ci doivent faire l'objet d'une investigation et être signalées aux autorités compétentes le cas échéant (BPDG 5.3)....

Qualification des fournisseurs / destinataires

Qualification des destinataires : RESTITUTION

ELEMENTS DE PREUVE		
Procédure : Existence d'une procédure (Datée, signée, modalités d'approbation...)		
Qualification / Habilitation du destinataire	Surveillances des ventes inhabituelles	
Formalisation de l'action dans la procédure	Formalisation de l'action dans la procédure (Ce point peut faire l'objet d'une procédure spécifique)	
Vérification de la réalisation de cette action : ■ vérification du statut sur le site internet d'une autorité compétente ■ copie des autorisations/preuve de preuve de la qualification ou de l'habilitation du destinataire	Mise en place de moyens techniques incluant la documentation pour surveiller les transactions que ce soit lors de l'acquisition ou de la distribution pour identifier toute dérive, mésusage ou détournement.	



Cas du médicament vétérinaire

Qualification des fournisseurs

- Fabricant, exploitant ou autre distributeur en gros
- Bases ETAVET (tri par région, département, activité) et Eudra GMDP

<http://www.etavet.anmv.anses.fr/>

- Pas de certification pour les DG de médicaments vétérinaires
- Vérification périodique

Cas du médicament vétérinaire

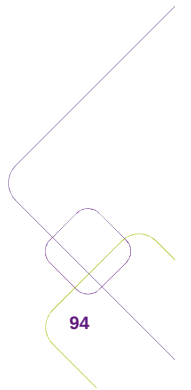
Qualification des destinataires

- Pharmacien d'officine
- Vétérinaire libéral en exercice (DPE)
- Chefs des services pharma/toxico des ENV
- Groupements d'éleveurs agréés (agrément par le préfet de région pour des médicament inscrits dans un PSE=plan sanitaire d'élevage)
- Etablissement d'expérimentation animale (agrément de l'établissement + déclaration du responsable des MV)
- Dérogation pour SDIS (capture, contention), mairies (pigeon)
- **NON** pour vétérinaire salarié d'un ZOO ou d'une association protection animale

➔ Définition des différents ayants-droit clarifiée dans Note de service DGAL/SDSPA/2018-308 du 12/04/2018



DEJEUNER





Sommaire

- ◆ Introduction
- ◆ Actualités sur la distribution en gros
- ◆ Bilan des inspections et suites
- ◆ Rédaction et classification des écarts
- ◆ Pause
- ◆ Maîtrise de la chaîne du froid
- ◆ Qualification des fournisseurs / destinataires
- ◆ Déjeuner
- ◆ **Focus sur les ouvertures**
- ◆ OSP
- ◆ Pause
- ◆ Validation des SI
- ◆ Conclusion

Focus sur les ouvertures – médicaments à usage humain

VIGILANCE : Modalités des demandes d'ouverture des établissements pharmaceutiques de distribution : R5124-9 du CSP

- Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé notifie sa décision au demandeur dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de réception de la demande accompagnée d'un dossier complet.
- Pour les établissements pharmaceutiques dépendant d'entreprises ou organismes mentionnés aux 3° à 15° de l'article R. 5124-2, le silence gardé par le directeur général vaut **autorisation tacite** à l'expiration d'un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date mentionnée au premier alinéa.



Prise de contact avec l'ANSM en cas de probable refus dans le cas des demandes d'autorisation d'ouverture ou en cas de suites administratives dans le cas d'inspections BPDG



Focus sur les ouvertures - médicaments vétérinaires

- Peu de procédures administratives :
- En 2018, 3 demandes d'autorisation d'ouverture pour des établissements mixtes et 0 demandes de modification.

Attention : autorisation tacite si dépassement des délais de réponse de l'administration.

Délais réglementaires

chrono	Autorisation d'ouverture	Modification technique		Transfert	Déclaration administrative
Dépôt dossier ↓ JO 30j 60j 90j ↓ * arrêt de l'horloge envoi d'une Demande d'information complémentaire	Recevabilité	Recevabilité		Recevabilité	Instruction* administrative
	Instruction* administrative	Substantielle Instruction technique*		Non substantielle	Instruction administrative avis de l'ordre (si nécessaire)
	Instruction* technique ARS	Avis de l'ordre (si nécessaire)			
	avis de l'ordre	Décision	Si enquête sur place	Décision	Décision
	Décision	Tacite	Décision		
Tacite	Tacite			Tacite	



Sommaire

- ◆ Introduction
- ◆ Actualités sur la distribution en gros
- ◆ Bilan des inspections et suites
- ◆ Rédaction et classification des écarts
- ◆ Pause
- ◆ Maîtrise de la chaîne du froid
- ◆ Qualification des fournisseurs / destinataires
- ◆ Déjeuner
- ◆ Focus sur les ouvertures
- ◆ **OSP**
- ◆ Pause
- ◆ Validation des SI
- ◆ Conclusion



Obligations de service public – médicaments à usage humain

- **Objectif** : Garantir un approvisionnement continu du marché national de manière à couvrir les besoins des patients
- **Cadre réglementaire** : R.5124-48-1 et R. 5124-59 du CSP
Point 5.3 des BPDG
- **Acteurs** : Grossiste-répartiteurs : *l'entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments « autres que des médicaments expérimentaux » en vue de leur distribution en gros et en l'état [R. 5124-2 du CSP].*

Obligations de service public

TRAVAIL EN GROUPE

- ◆ Les points clés
- ◆ Éléments de preuve à recueillir



Obligations de service public

Les points clés : Territoire de répartition (R.5124-59 du CSP)

- ❖ L'entreprise exerçant l'activité de grossiste-répartiteur déclare au directeur général de l'ANSM le territoire sur lequel chacun de ces établissements exerce son activité de répartition
- ❖ Le territoire déclaré est compatible avec les obligations de service public

Éléments de preuve :

- ❖ Vérification du territoire de répartition réellement desservi versus le territoire déclaré dans l'état des lieux

Obligations de service public

Les points clés : Collection requise des médicaments : 9/10^{ème} des spécialités effectivement commercialisées

- L'entreprise dispose en vue de sa distribution, d'une manière effective et suffisante pour couvrir les besoins du territoire de répartition déclaré, d'un assortiment de médicaments comportant au moins les neuf dixièmes des présentations de spécialités pharmaceutiques effectivement commercialisées en France [R. 5124-59 du CSP].
- 9/10^{ème} $\approx$ 6600 présentations détenues par l'entreprise

Éléments de preuve :

- ❖ Vérification qualitative du stock physique détenu par l'établissement

Obligations de service public

Les points clés : Collection requise des médicaments : 9/10^{ème} des spécialités effectivement commercialisées

- Nombre de présentations de spécialités détenues par l'entreprise



9/10^{ème} $\approx$ 6600 spécialités détenues par l'entreprise

Nombre de **spécialités** effectivement commercialisées en France en 2014 = 6188

Ce nombre exclut :

- ✓ les médicaments homéopathiques sans indications qui ne figurent pas dans le Répertoire des spécialités pharmaceutiques,
- ✓ les gaz médicaux,
- ✓ les produits professionnels à usage dentaire
- ✓ et les plantes vendues en vrac.

Concernant les génériques, sachant qu'il y avait plus de 1000 groupes génériques dans le répertoire, il conviendrait d'ajouter 1000 présentations de façon à ce qu'au moins un générique de chaque groupe soit présent.



7200 spécialités

- Compte tenu de l'absence de textes réglementaires définissant précisément le nombre exact de spécialités devant être détenues par les établissements grossistes-répartiteurs, une réflexion va être prochainement menée en collaboration avec la CSRP afin d'établir des modalités de calcul des 9/10^{ème} des spécialités requises par la réglementation.^{ANSM}



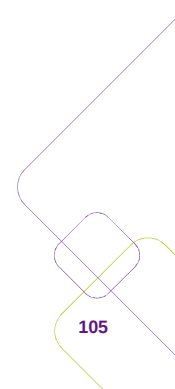
Obligations de service public

Les points clés : Consommation de la clientèle / 15 jours

- Sur son territoire de répartition, l'établissement est tenu aux obligations de service public suivantes :
 - 1°) **Il est en mesure, en dehors du samedi 14 heures, du dimanche et des jours fériés :**
 - a) de satisfaire à tout moment la consommation de sa clientèle habituelle durant au moins deux semaines

Éléments de preuve :

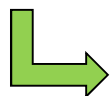
- ❖ Vérification de la consommation de la clientèle durant deux semaines / stock disponible



Obligations de service public

Les points clés : Livraison dans les 24 heures

- Sur son territoire de répartition, l'établissement est tenu aux obligations de service public suivantes :
 - 1°) **Il est en mesure, en dehors du samedi 14 heures, du dimanche et des jours fériés :**
 - b) **livrer dans les 24 heures, toute commande passée avant le samedi 14 heures,** de toute présentation des spécialités effectivement commercialisées, à l'exception des médicaments réservés à l'usage hospitalier, des plantes médicinales et des médicaments homéopathiques néanmoins, pour les spécialités pharmaceutiques appartenant à des groupes génériques, il doit être en mesure de livrer la spécialité de référence et au moins une spécialité générique et, dans le cas d'un groupe générique sans spécialité de référence, au moins deux spécialités.



« Ouverture du site le samedi matin »

Éléments de preuve :

- ❖ Preuve de l'ouverture du site le samedi matin
- ❖ Vérification du délai de livraison des commandes
- ❖ Vérification des équipements et des moyens disponibles (véhicules / transporteurs externes)
- ❖ Vérification des cahiers des charges établis avec les transporteurs = notion de délai



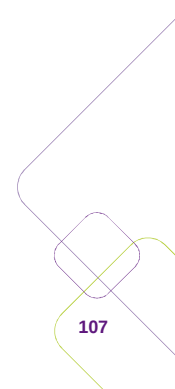
Obligations de service public

Les points clés : Participation au système d'astreinte inter-entreprises

- Le samedi, à partir de 14 heures, ainsi que le dimanche et les jours fériés, il est tenu de participer à un système d'astreinte inter-entreprises, permettant la livraison de médicaments dans les délais et au maximum dans les **huit heures**

Éléments de preuve :

- ❖ Preuve de la déclaration à la CSRP de l'ouverture effective de l'établissement
- ❖ Vérification des modalités de participation de l'établissement au système d'astreinte :
 - condition de transport
 - territoire de répartition
 - obligation de la détention de produits stupéfiants et de la chaîne du froid



Obligations de service public

Les points clés : Export

- [L.5124-17-3] : Lorsque le grossiste-répartiteur a rempli ses obligations de service public prévues à l'article [L. 5124-17-2](#), il peut vendre en dehors du territoire national ou aux distributeurs en gros à l'exportation des médicaments.

Il ne peut pas vendre des médicaments **d'intérêt thérapeutique majeur** mentionnés à l'article [L. 5121-30](#) en dehors du territoire national ou à des distributeurs en gros à l'exportation.



médicaments d'intérêt thérapeutique majeur en rupture ou en risque de rupture de stock.

Éléments de preuve :

- ❖ Vérification des ventes à l'export / OSP

Obligations de service public

RESTITUTION

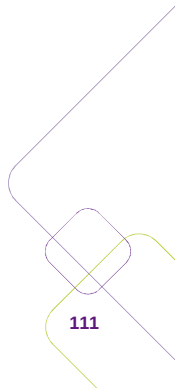
ELEMENTS DE PREUVE	
Territoire de répartition	❖ Vérification du territoire de répartition réellement desservi versus le territoire déclaré dans l'état des lieux
Collection des médicaments effectivement commercialisés en France = 6600 présentations	❖ Vérification qualitative du stock physique détenu par l'établissement
Consommation de la clientèle / 15 jours	❖ Vérification de la consommation de la clientèle durant deux semaines / stock disponible
Livraison dans les 24 heures	❖ Preuve de l'ouverture du site le samedi matin ❖ Vérification du délai de livraison des commandes ❖ Vérification des équipements et des moyens disponibles (véhicules / transporteurs externes) ❖ Vérification des cahiers des charges établis avec les transporteurs = notion de délai
Participation au système d'astreinte inter-entreprises	❖ Preuve de la déclaration à la CSRP de l'ouverture effective de l'établissement ❖ Vérification des modalités de participation de l'établissement au système d'astreinte : - condition de transport - territoire de répartition - obligation de la détention de produits stupéfiants et de la chaîne du froid
Export	● Vérification des ventes à l'export / OSP

Délais d'approvisionnement et distribution en urgence - médicaments vétérinaires

- R5142-51 du CSP : satisfaire à tout moment la consommation habituelle de sa clientèle durant au moins 2 semaines et livraison en 24h en cas d'urgence
- Items 5.8.1. des BPD vétérinaires : conditions et délais normaux d'approvisionnement dans toute la France
- 5.8.2. des BPD vétérinaires : distribution en urgence lors de circonstances défavorables (climatiques, économiques, sociales...)
- Bonnes pratiques pour la gestion des ruptures d'approvisionnement d'un MV (novembre 2018) → contingentement – adapter stock à la consommation habituelle de sa clientèle



PAUSE





Sommaire

- ◆ Introduction
- ◆ Actualités sur la distribution en gros
- ◆ Bilan des inspections et suites
- ◆ Rédaction et classification des écarts
- ◆ Pause
- ◆ Maîtrise de la chaîne du froid
- ◆ Qualification des fournisseurs / destinataires
- ◆ Déjeuner
- ◆ Focus sur les ouvertures
- ◆ OSP
- ◆ Pause
- ◆ **Validation des SI**
- ◆ Conclusion



Validation des systèmes informatisés

TRAVAIL EN GROUPE

- ◆ Les points clés
- ◆ Éléments de preuve à recueillir



Validation des systèmes informatisés

Contexte Réglementaire

◆ Système informatisé (**BPDG 3.3.1**)

Avant la mise en service d'un système informatisé, il doit être prouvé, par des validations ou des vérifications adéquates, que le système est capable d'obtenir les résultats désirés de manière fiable, précise et reproductible.

Une description écrite détaillée du système doit être disponible (comprenant le cas échéant des schémas). Le document doit être tenu à jour. Il doit décrire les principes, les objectifs, les mesures de sécurité, le champ d'application et les principales caractéristiques du système, comment il est utilisé et ses interactions avec d'autres systèmes. Les données ne doivent être saisies ou modifiées que par les personnes habilitées à le faire. Les données doivent être sécurisées par des moyens physiques ou électroniques et protégées contre toute modification accidentelle ou non autorisée. Les données stockées doivent faire périodiquement l'objet d'un contrôle d'accessibilité. Elles doivent être protégées par des sauvegardes régulières. Les données sauvegardées doivent être conservées pendant la durée indiquée dans la législation nationale, mais au moins cinq ans, dans un endroit sécurisé et séparé. Les procédures à suivre en cas de défaillance ou d'arrêt du système doivent être prévues et inclure notamment des systèmes de restauration des données.

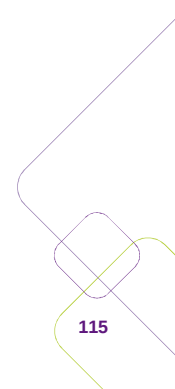


Validation des systèmes informatisés

Contexte Réglementaire

◆ Qualification et validation **(BPDG 3.3.2)**

Les distributeurs en gros doivent déterminer quelle qualification des équipements essentiels et/ou quelle validation des processus essentiels sont nécessaires pour garantir une installation et un fonctionnement corrects. Le champ et l'étendue de ces qualifications et/ou de validations (stockage, processus de préparation de commandes et d'emballage, etc.) doivent être déterminés sur la base d'une approche documentée du risque. Les équipements et processus doivent respectivement être qualifiés et/ou validés avant leur mise en service et après tout changement important (par exemple après une réparation ou un entretien). 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 (mesures correctives et préventives : CAPA). Les principes des CAPA doivent être appliqués si nécessaire. La preuve qu'un processus ou un équipement a obtenu une validation et une acceptation satisfaisante doit être établie et approuvée par le personnel approprié.





Validation des systèmes informatisés

Point clé	Élément à contrôler	Preuves à recueillir
Architecture du système	Cartographie des systèmes informatiques	- Description des SI avec les différentes interfaces et autres systèmes. - Analyse de risques pour définir les systèmes BPDG et le niveau de validation.
Système informatisé	Processus de validation du système informatisé	Procédure de qualification des SI. Dossiers de qualification (conception, installation, opérationnelle et de performance) : - Définition des besoins, Plan de validation (stratégie de validation, analyse de risque périmètre de la validation). - Données de validations (Test, protocole, non-conformité, rapport et conclusion sur le statut BPDG). Exemple test : gestion des péremptions, droit d'accès, rappel de lot, levée de la quarantaine, gestion des sauvegardes, restitution des transactions ... - Validation des différents processus.



Validation des systèmes informatisés

Point clé	Élément à contrôler	Preuves à recueillir
Système informatisé	Validation	- Procédures systèmes (gestion des accès, procédure de sauvegarde et de restauration, l'organisation physique de la sauvegarde (serveurs déportés, disque dur ..), procédure en cas d'incendie et de vol, procédure en cas de défaillance, archivage). - Enregistrement de la formation du personnel.
Système informatisé	Maintient de l'état validé	- Stratégie de maintien de l'état validé des SI. - Lien avec les procédures de gestion des changements et des anomalies/ non-conformités.



Sommaire

- ◆ Introduction
- ◆ Actualités sur la distribution en gros
- ◆ Bilan des inspections et suites
- ◆ Rédaction et classification des écarts
- ◆ Pause
- ◆ Maitrise de la chaine du froid
- ◆ Qualification des fournisseurs / destinataires
- ◆ Déjeuner
- ◆ Focus sur les ouvertures
- ◆ OSP
- ◆ Pause
- ◆ Validation des SI
- ◆ **Conclusion**

Cas du médicament vétérinaire

www.anses.fr

1. Rubrique « nos thématiques » : médicament vétérinaire
- 2 a. Rubrique « galaxie des sites » : Etavet© (répertoire des établissements pharmaceutiques vétérinaires)
- 2 b. Rubrique « Bibliothèque ANMV » : information demandeur établissement
- 2 c. Rubrique « derniers dossiers mis à jour » : BPD, l'état des établissements...
3. Répertoire des médicaments vétérinaires

Unité Etablissement de l'ANMV : [**etab@anses.fr**](mailto:etab@anses.fr)

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.