

	AIDE-MEMOIRE D'INSPECTION Distribution en gros	
--	---	--

Référentiels opposables	BPDG, CSP, Règlement délégué (UE) 2016/161 de la commission du 2 octobre 2015 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain, dérogation temporaire RD 2021/ 457 de la commission du 13/01/2021. Arrêté du 28 décembre 2019 fixant la liste des substances classées comme stupéfiant Q&A Safety Features For Medicinal Products For Human Use – 5.12
Référentiels externes non opposables	ICH Q9 Doctrine du 5 janvier 2021 "changement des statuts des lots PF chez les dépositaires" Courrier ANSM du 23 octobre 2020 section B et C : simplification de la procédure de délivrance des autorisations relatives aux stupéfiants

1. ACTIVITES DE L'ETABLISSEMENT	Référentiels Médicament humain
❖ Vérifier par rapport à l'autorisation d'ouverture, à l'état des lieux et à la précédente inspection : - Le statut de l'établissement - Les activités réalisées : acquisition, stockage, approvisionnement Nb : Ces activités impactent l'autorisation d'ouverture - la catégorie de produits distribués (médicaments avec autorisation, médicaments expérimentaux, stupéfiants, psychotropes etc. - les médicaments particuliers distribués (médicaments immunologiques, médicaments dérivés d'organismes⁸* - u sang, radiopharmaceutiques etc. - distribution de plantes : obligation de contrôle d'identification de chaque lot et conditions de conservation et de libération (en cas distribution de plantes médicinales en vrac) Nb : Ces activités impactent l'autorisation d'ouverture ❖ autres activités pharmaceutiques différentes si réalisées: - exploitation - distribution de médicaments vétérinaires : Le grossiste répartiteur peut avoir une activité mixte (pour le médicament vétérinaire, l'autorisation d'ouverture est accordée par l'ANSES (ANMV). Les relations entre les deux activités sont à examiner (impact éventuel sur la distribution des médicaments à usage humain. ❖ Vérifier si des activités différentes sont exercées structures de regroupement à l'achat (SRA), courtage... Nb 1 : pour le courtage, il s'agira en plus d'effectuer une déclaration à l'ANSM ❖ Vérifier le fonctionnement du site (horaires d'ouverture) et la présence pharmaceutique en fonction des horaires d'ouverture notamment en fonction des activités de préparation de commande, de vérification des commandes et de chargement.	CSP L. 5124-3 CSP R. 5124-2 CSP R. 5124-64 CSP R.5124-19. R.5124-20

2. GESTION DE LA QUALITE	Référentiels Médicament humain
❖ Système qualité - Vérifier la structure organisationnelle mise en place - système qualité ou manuel qualité - engagement de la direction quant à l'allocation des ressources humaines et matérielles appropriées dans la mise en œuvre de la qualité - gestion des changements : tout changement au système qualité mis en place (gestion de la documentation, équipements, ressource et organisation) doit faire l'objet d'une évaluation à travers la gestion des changements pour vérifier l'absence d'impact et s'assurer des modalités d'approbation, de réalisation y compris de qualification par ex mise en place du processus de gestion des dispositifs de sécurité ❖ Gestion des activités externalisées - vérifier que les activités externalisées sont maîtrisées par l'établissement en termes de contrat, de cahier des charges (répartition des responsabilités – ex sur la gestion des dispositifs de sécurité) d'évaluation et de supervision (gestion de l'historique qualité avec le sous-traitant et le prestataire par exemple) ❖ Revue de direction Celle-ci comporte différents aspects : - revue des processus mis en place pour la gestion du système qualité - revue des indicateurs de performance (réclamations, anomalies et actions correctives/préventives (CAPA), suivi de la revue précédente etc.) - la revue du système doit être régulière (la périodicité doit être justifiée) et l'approbation du rapport rapide en vue de la mise en place des CAPA ou mesures d'amélioration continue avant la prochaine revue. Autres aspects : - maîtrise des nouvelles réglementations notamment en relation avec le pays d'installation des fournisseurs et/ou des destinataires (respect des obligations imposés par le pays). Par exemple en mettant une veille réglementaire pour suivre l'évolution des réglementations des pays concernés - revue des innovations technologiques pouvant être mises en œuvre notamment dans le domaine de la traçabilité de la distribution et de la maîtrise de la capacité à détecter les médicaments falsifiés. Par exemple, en évaluant les technologies mises en œuvre et son adaptation à l'évolution de la lutte contre les médicaments falsifiés ❖ Gestion du risque qualité - vérifier les moyens mis en place pour s'assurer que les principes de gestion du risque sont appliqués sur les processus de l'établissement - vérifier la pertinence des outils utilisés tels qu'AMDEC (analyse des risques) ou 5 M (investigation) - Vérifier: - la cohérence entre les résultats de l'évaluation du risque et les mesures de réduction du risque - la mise en œuvre de ces mesures...	BPDG 1. Principe BPDG 1.2 BPDG 1.3 BPDG 1.4 BPDG1.5

3. PERSONNEL	Référentiels Médicament humain																		
❖ Organigramme - organisation pharmaceutique et positionnement du PR, du PRI et du pharmacien délégué au regard de la responsabilité pharmaceutique - liens pharmaceutiques traduits dans l'organigramme afin de rendre la responsabilité pharmaceutique visible. Ces liens peuvent être différents de tout lien de responsabilité hiérarchique ❖ Missions du PR, du PRI et du pharmacien délégué ❖ Inscriptions à l'Ordre des pharmaciens Inscriptions à l'Ordre des responsables pharmaceutiques, enregistrement du diplôme • RP ou délégué • RPI, délégués intérimaires, remplaçants • adjoints Tout pharmacien exerçant une activité pharmaceutique doit être inscrit à l'Ordre. Ceci inclut notamment les pharmaciens nécessaires au fonctionnement en fonction du nombre de personnel affecté aux opérations pharmaceutiques) - nombre de pharmaciens adjoints de l'établissement en fonction du nombre de personnel : <table><tr><td>40</td><td>100</td><td>175</td><td>275</td><td>375</td><td>475</td><td>575</td><td>675</td><td>N+100</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9 N+1</td></tr></table> ❖ Registre de présence pharmaceutique pour le remplacement du PR L'identité des pharmaciens assurant des remplacements, les dates et durées de ces remplacements sont conservés dans l'établissement pendant cinq ans ❖ Conditions de remplacement du pharmacien délégué pharmaciens adjoints Ces remplacements sont juridiquement définis Le remplacement du pharmacien délégué peut être effectué par : - le pharmacien délégué intérimaire (un pharmacien délégué intérimaire n'est désigné qu'au cas où le pharmacien délégué est lui-même PRI) - un pharmacien adjoint de la même entreprise - un pharmacien n'ayant pas d'autre activité durant la durée du remplacement - obligation de pourvoir au remplacement des pharmaciens adjoints au-delà d'un mois d'absence Aucune déclaration n'est prévue par le CSP ❖ Fiche de fonction pour les postes à responsabilité notamment pour les pharmaciens délégués et les pharmaciens adjoints (datées et signées)	40	100	175	275	375	475	575	675	N+100	1	2	3	4	5	6	7	8	9 N+1	CSP R.5124-16 à R.5124-33 CSP R. 5124-34 BPDG 1.3 CSP R. 5124-35 CSP R. 5124-36 BPDG 2.2 CSP L. 4221-1 CSP L. 4221-16 CSP R.5124- 39 CSP R.5124- 40 CSP R.5125- 38 R. 5124-23 R. 5124-19 R. 5124-22 R. 5124-31 L.5124-4 R. 5124-41 R. 5124-30 BPDG 2.3
40	100	175	275	375	475	575	675	N+100											
1	2	3	4	5	6	7	8	9 N+1											

❖ Fiche de délégation (délégation des missions dévolues au PR notamment). ❖ Personne autorisée à détenir et manipuler les stupéfiants/psychotropes (autorisation de l'ANSM + délégation au personnel) La manipulation doit être surveillée par la personne autorisées notamment à travers la maîtrise de la délégation aux autres agents chargés de manipuler ces produits, la surveillance des enregistrements effectuées notamment les entrée sortie et l'investigation de toute anomalie en relation notamment avec l'étendue de la délégation Autorisation relative aux stupéfiants (exploitant, fabricant, dépositaire) uniquement au PR ou PRI (avec liste des pharmaciens habilités pour la gestion des stupéfiants). Pour les dépositaires, l'ANSM ne délivre plus d'autorisation listant les spécialités concernées mais des autorisations d'activité (établissement doit mettre à jour en temps réel la liste des stupéfiants). ❖ Autres produits spécifiques ❖ Formation - procédure générale de formation - formation technique au poste et tutorat (habilitation) : - formation à la manipulation de médicaments spécifiques (thermosensibles, stupéfiants, psychotropes, gaz médicinal, radiopharmaceutiques, etc.) - formation aux BPDG (fréquence, modalités) - évaluation des formations (formation interne QCM etc.) - cas des intérimaires - cas des absences de longue durée (congé maternité au minimum, autre absences) - enregistrement des données de formation, - dossiers individuels de formation - Information et accompagnement des visiteurs, personnels non formés - plan de formation annuel (vérification des formations réalisées, plan prévisionnel versus réalisé, approuvé par le PR) ❖ Hygiène - formation à l'hygiène et procédure générale d'hygiène du personnel - la présence d'aliments, de boissons, d'articles pour fumeurs ou de médicaments à usage personnel doit être interdite dans les zones de stockage.	CSP R.5124-34, R.5124-36 CSP R. 5132-74, R.5132-75 R. 5132-76, R.5132-77 R. 5132-78 Courrier ANSM du 23 octobre 2020 section B et C : simplification de la procédure de délivrance des autorisations relatives aux stupéfiants CSP R. 1333-20 BPDG 2.4 et CSP R.4235-11 BPDG 2.5
---	--

4. Locaux et équipements	Référentiels Médicament humain
❖ Conception - vérifier la conception des locaux (structure adaptée au stockage/distribution logique des flux, organisation) - Vérifier que les locaux autorisés sont bien réservés pour des activités pharmaceutiques de distribution en gros. - vérifier la séparation entre zone de réception/zone d'expédition et zone de stockage - Vérifier la capacité de stockage en fonction des catégories de produits notamment les chambre froides, les zones de stockage du gaz à usage médicinal, les produits radiopharmaceutiques etc. - Vérifier la séparation des zones de repos (salles de repos, toilettes, cafétérias) des zones de stockage notamment au regard du flux du personnel/produits ❖ Stockage Les produits dont la qualité est remise en cause ne doivent pas être accessibles même si un système informatique validé est mis en place. Il s'agit principalement de vérifier qu'un stockage séparé est mis en place pour les produits refusés, les produits soupçonnés d'être falsifiés. Les produits retournés doivent également être séparés à moins que l'établissement démontre sa capacité à isoler informatiquement les unités, les retours devant être sécurisé pour les vols. Nb 1 : Pour les produits introduits sur le territoire en vue de l'export (pas de mise sur le marché de l'Union européenne). Ceci correspond à la zone douanière et une séparation physique est exigée lors du stockage ou de la préparation de la commande pour éviter tout risque. Nb 2 : En cas d'activité mixte vérifier la séparation du stockage des médicaments à usage vétérinaire et médicaments à usage humain. Une séparation informatique peut être suffisante (sans séparation physique). Stupéfiants : - vérifier qu'aucun mur ne donne sur l'extérieur (ceci facilite l'effraction) - vérifier la mise en place des systèmes d'alarmes (combinaison de système d'alarme pour tout le magasin + alarmes spécifiques local stupéfiant (la combinaison d'alarmes permet une alerte précoce). - vérifier que la conception ne permet pas un visuel sur les produits de l'extérieur de l'établissement ou de l'intérieur afin d'éviter une évaluation du volume de stupéfiants et des dispositifs de sécurité mis en place ❖ Propreté des locaux - Vérifier les procédures et enregistrements de nettoyage/entretien (quotidien, hebdomadaire, mensuel et annuel). Si prestation de service Cf. chap 7 ❖ Mesures pour empêcher l'entrée d'animaux et autres insectes - vérifier l'existence d'un plan de lutte avec la disposition des appâts et autres systèmes destructeurs d'insectes - vérifier le traitement chimique à l'extérieur notamment contre les rampants tels que les blattes (tropisme pour les palettes en bois) - si prestation vérifier le contrat et le cahier des charges (cf. chap 7), - l'existence de rapports de visite, leur communication au service assurance qualité et l'acceptation formelle de ces rapports.	BPDG 3.1 BPDG 3.2 BPDG 3.2, 6.4 CSP R. 5132-80 Arrêté du 28 décembre 2019 BPDG 3.2 BPDG 3.2

❖ Température et humidité

BPDG 3.2.1

La température est un élément essentiel de gestion du stockage en fonction de la nature des produits.

- Vérifier qu'une cartographie « mapping » (été/ hiver) a été effectuée dans le local vide puis dans le local plein.
Nb : La cartographie est un exercice rapide de quelques jours qui permet, en multipliant les sondes, de repérer les zones de fluctuation importante de la température (basse et haute). Le protocole doit considérer les différentes zones et notamment les emplacements des bouches de soufflage, des aérothermes et de la climatisation. Il doit également considérer l'isolation de la toiture. En fonction de la cartographie, des emplacements spécifiques sont identifiés qui permettent de positionner les sondes de suivi. Cet exercice doit être réalisé en été et en hiver.
- Pour les locaux de petite taille (en dehors des réfrigérateurs et chambres froides), stockage des échantillons médicaux par exemple, une évaluation du risque prenant en considération les différents emplacements des moyens de chauffage/climatisation est considérée comme suffisante
- Le suivi de la température doit permettre de repérer les excursions (alarmes ou enregistrement régulier par un opérateur). Des procédures décrivant les actions à réaliser en cas de dépassement des niveaux d'alertes ou d'action doivent faciliter la gestion. Les anomalies relevées peuvent remettre en cause le mapping.

L'humidité est à considérer en fonction de l'évaluation du risque réalisée par l'industriel :

- géographie (DOM et TOM, rivière à proximité... par exemple)
- la structure des locaux et le risque d'humidité

NB : Si le risque est identifié, l'humidité doit être maîtrisée et suivie au même titre que la température

❖ Equipements

BPDG 3.3

L'établissement doit lister les équipements et établir une analyse de l'impact de chaque équipement sur son activité.

Cette analyse doit permettre d'identifier les équipements essentiels tels que les robots de distribution, les systèmes de climatisation, les balances, les convoyeurs, les systèmes de distribution, les alarmes etc.

- tout équipement essentiel à la distribution doit être qualifié ;
- tout « équipement essentiel au suivi de la température/humidité doit être vérifié d'un point de vue métrologique régulièrement (1 fois par an est généralement une fréquence satisfaisante). Toute autre fréquence étendue doit être justifiée au regard de la pratique et des incidents relevés ;
- tout système d'alarme doit être régulièrement testé.

❖ Système informatisés (SI)

L'établissement doit être en mesure de présenter l'architecture du système informatique avec la cartographie des Systèmes informatisés (description des SI avec les différentes interfaces et autres systèmes. Analyse de risques pour définir les systèmes BPDG et le niveau de validation)

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 péremption, droit d'accès, rappel de lot, levée de la quarantaine, gestion des sauvegardes, restitution des transactions ...
- Validation des différents processus
- Procédures générales autour des SI (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.
Stratégie de maintien de l'état validé des SI.
Lien avec les procédures de gestion des changements et des anomalies/ non-conformités.

Qualification-validation

- Procédure générale
- Détermination par l'établissement des équipements essentiels à qualifier et/ou des systèmes support de processus à valider (gestion de la commande) pour garantir une installation et un fonctionnement corrects : sur la base d'une approche documentée du risque.
- un plan annuel décrivant les systèmes, leur état de qualification et les actions à réaliser durant l'année doit être disponible.
- une évaluation du maintien de la qualification / validation doit être réalisée et documentée prenant en compte notamment les changements, anomalies et incidents de l'année relatifs au processus ou à l'équipement.

NB 1 : l'utilisation de lecteur code à barres bi-dimensionnel, « datamatrix », qui permet de relever le code produit, le numéro de lot, le numéro de série le cas échéant est à prendre en compte

NB2 : chambre froide – rapport de qualification.
données de cartographie (à vide, en charge).
définitions des points « chauds » et « froids ».
Positionnement des sondes (rationnel) ...

Aspect sérialisation – dispositif antieffraction :

- Preuve d'enregistrement au répertoire national de FMVO (un accès par site physique)

BPDG 3.3.1- 3.3.2

BPDG 3.3.2

Règlement délégué (UE) 2016/161 (RD) Article 11
Q&A Safety Features For Medicinal Products For Human Use – 5.12

5. GESTION DE LA DOCUMENTATION	Référentiels Médicament humain
❖ Architecture du système documentaire - procédure des procédures, procédure couvrant l'ensemble des processus (ex : gestion des dispositifs antieffraction, liste produit sérialisé) - approbation par les responsables identifiés de secteur pour les autres documents tels que les modes opératoires - système mis en place pour la diffusion (manuel/informatisé ou les 2 en cohabitation) - conditions de mise en circulation notamment l'accès aisé des employés à toute la documentation nécessaire à l'exécution des tâches notamment les procédures - système de revue/révision des documents et de gestion des périmés - documents dactylographiés clairs, lisibles, qualité des documents de travail - enregistrement des données en « temps réel » - enregistrements manuscrits clairs, lisibles et indélébiles, corrections datées et signées, lecture de la mention originale possible ❖ Gestion des transactions et de la traçabilité - toute transaction : achat, vente, courtage doit être conservée sous quelque forme que ce soit, papier ou électronique (la validation du SI s'applique dans ce cas) avec la date de transaction • nom du produit, dosage, forme pharmaceutique • numéro de lot et la date de péremption des différents lots avec les quantités fournies et reçues par lot • nom et adresse du fournisseur et du destinataire Nb : outre les mentions prévues, voir mouvement physique, informatique ❖ Durée d'archivage - Les médicaments « classiques » doivent être tenus à disposition de l'inspection minimum 5 ans - médicaments dérivés du sang : minimum 40 ans - pour les médicaments expérimentaux : minimum 5 ans après la fin de l'essai ou de son arrêt anticipé Nb : l'archivage doit inclure la documentation (procédure + tout autre document relié au système qualité mis en place durant la période considérée par la transaction (cahiers, rapports de qualification par exemple). ❖ Cas des stupéfiants - registre des stupéfiants (papier ou informatique) si informatique édition mensuelle approuvée par la personne autorisée - balance théorique au minimum mensuelle et inventaire physique au minimum annuel Nb : si informatique, nécessité d'une validation qui prévoit notamment l'impossibilité de modification postérieure	BPDG 4.1 et 4.2 CSP R5124-58 BPDG 5.8 CSP R. 5124-58 CSP R. 5121-195 CSP R. 5124-57-6 CSP R. 5132-36

Nb1 : Pour les médicaments à usage humain, les destinataires autorisés à recevoir des médicaments, tels que les : - autres établissements de distribution en gros - personnes physiques ou morales habilitées à les dispenser au public - patriciens habilités à les utiliser - investigateurs habilités à les expérimenter sur l'homme Nb2 : délivrance possible pour les praticiens habilités à les utiliser, pour usage exclusif professionnel, à condition de mettre en place un suivi individualisé des lots, sur commande écrite, les produits suivants : - articles de pansement et de suture - médicaments utilisés en diagnostic médical, anesthésie, allergologie, d'usage antalgique ou dentaire - médicaments réservés à l'usage hospitalier ou à prescription initiale hospitalière, en cas d'urgence Nb3 : délivrance également sur commande écrite aux : - services ou centres procédant à des vaccinations collectives (médecin responsable) - établissements ou organismes habilités pour la lutte contre les infections sexuellement transmissibles (pharmacien ou médecin responsable) - centres de planification ou d'éducation familiale (pharmacien attaché – directeur ou médecin autorisé) - établissements ou organismes habilités pour la lutte contre la tuberculose et la lèpre (pharmacien ou médecin autorisé) - établissements de transfusion sanguine (directeur ou pharmacien) - centres spécialisés de soins aux toxicomanes (pharmacien ou médecin responsable) - personnes morales distribuant des gaz à usage médical (pharmacien responsable de la dispensation à domicile) - établissement de santé et aux installations de chirurgie esthétique (pharmacien ou médecin responsable) Aspect sérialisation – dispositif antieffraction : Modalité d'établissement de la liste des Destinataires de l'Article 23 du Règlement Délégué (Etablit avec donneur d'ordre au travers de cahier des charges, gestion informatique). ❖ surveillance des transactions - 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, commande anormale 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. ❖ Obligations de service public (grossiste répartiteur) - moyens mis en place pour la comptabilisation des produits disponibles 9/10ème des présentations de spécialités pharmaceutiques effectivement commercialisées en France (vérification qualitative des produits comptabilisés, proportion de génériques, médicaments homéopathiques,...)	CSP R. 5124-4 CSP R. 5124-43 CSP R. 5124-3-1 CSP R. 5124-43 CSP R. 5124-45 RD Article 23 CSP R.5124-60-2; BPDG 7.1, 7.3 BPDG 5.3 R. 5124-48-1 R. 5124-59
---	--

- détermination du territoire de répartition : vérification du territoire réellement desservi versus le territoire déclaré dans l'état des lieux.

Nb 1: le changement de territoire déclaré est une modification substantielle qui doit être autorisée préalablement par l'ANSM

R. 5124-10

- être en mesure de satisfaire, à tout moment, la consommation de sa clientèle habituelle durant au moins 2 semaines : la détermination de celle-ci est effectuée en relation avec les livraisons de produits aux officines qui en font la demande.
- obligation de livrer dans les 24 heures « ouvrable », toute commande passée avant le samedi 14 heures à l'exception des médicaments réservés à l'usage hospitalier, des plantes médicinales ou des médicaments homéopathiques: voir dans ces conditions l'organisation mise en place (ce qui implique une ouverture le samedi matin et une accessibilité jusqu'à 14 heures notamment électronique ou téléphonique
- participation à un système d'astreinte interentreprises: l'astreinte est établie par les organisations professionnelles

Nb 2 : la réalisation par un grossiste répartiteur d'une opération pharmaceutique (par exemple export) déclenche l'obligation de participer aux astreintes.

- procédure mise en place pour la gestion de l'astreinte (modalités de veille, de communication et de transport pour une livraison dans les 8 heures) et vérification régulière des dispositions mises en place
- ❖ analyse de l'incidence des exports sur l'approvisionnement national et respect de l'obligation de livrer tout destinataire du territoire de répartition

Il s'agit de déterminer si un GR procède à l'exportation de médicaments au lieu de le distribuer afin de couvrir les besoins des patients. Pour effectuer cette analyse les actions suivantes peuvent être réalisées :

R. 5124-48-1

- lister les commandes non honorées sur une période de 6 mois (l'utilisation d'extraction sur Excel et l'assistance d'un informaticien de l'établissement peuvent être nécessaires).
- déterminer la sensibilité des produits (sensibilité sur la base de l'aire thérapeutique et de l'absence d'alternative et des restrictions ou quotas imposées par les exploitants (contingentement).
- éliminer les produits qui font l'objet dans la même période, de déclaration officielle de rupture par les exploitants/titulaires d'AMM : voir le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments>
- sur cette liste restreinte, déterminer sur cette période, les entrées (E), les sorties (pour export ou pour vente à d'autres DG (certains DG font partie d'une galaxie d'entreprises dont l'activité principale est de détourner les médicaments pour l'export) (S1), les sorties pour honorer les commandes des officines (S2) et enfin, les commandes non honorées (N) (celles-ci correspondent à des lignes répétitives
- déterminer le pourcentage de sortie (S1/E) et (S2/E) qui donnent ainsi une tendance d'export
- ces données sont à rapprocher des lignes non honorées. Ceci participe à l'identification des DG «short liner » avec d'autres paramètres tels que la collection des produits.
- clarifier la méthode de contingentement des officines (officine nouvelle, client habituel, etc.). Dans tous les cas le besoin doit être alimenté dans les 24 heures sauf si le contingentement est établi dès le départ par l'exploitant en lien avec des ruptures.

❖ Réception

- modalités de réception décrites dans une procédure (intégrant les cas particuliers des produits thermosensibles avec une mise en stock rapide.)
- contrôle des commandes
- contrôle d'intégrité des produits réceptionnés
- contrôle des conditions de transport en relation avec les obligations du chapitre 9 notamment le transport au froid (procédure de gestion des excursions de température)

Nb 1 : tout lot réceptionné doit être préalablement libéré sauf pour les dépositaires qui peuvent recevoir des lots sous quarantaine

Nb 2 : si dépositaire la levée de la quarantaine est une opération pharmaceutique au regard de dispositions approuvées par les 3 parties (fabricant-exploitant-dépositaire)

Nb 3 : les médicaments expérimentaux (MEDEX) ne sont pas réceptionnés en quarantaine.

Nb 4 : il est important que les conditions de température lors du transport en camion frigorifique soient vérifiées et cette vérification enregistrée.

- modalités de réception des stupéfiants bien établies notamment l'intervention du titulaire de l'autorisation de gestion des stupéfiants

Aspect sérialisation – dispositif anti effraction :

L'établissement doit vérifier l'identifiant unique lorsque les produits ne viennent pas d'un distributeur en gros « qualifié » (les médicaments qu'il reçoit d'un distributeur qui n'est ni le fabricant ni le distributeur titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ni un distributeur désigné par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, au moyen d'un contrat écrit, pour stocker et distribuer, en son nom, les produits couverts par son autorisation de mise sur le marché)

❖ Stockage

- Les conditions de stockage doivent garantir le maintien de la qualité des médicaments et leur conservation comme précisé sur le conditionnement.
- rotation des stocks sur la base du FEFO soit manuelle soit informatique. Attention aux retours qui sont réintroduits en stock
- la rotation des stocks doit également être prise en compte lors de la sélection « picking ».
- retrait des périmés soit manuellement et dans ce cas les dispositions doivent éviter que des périmés fassent l'objet de sélection. Soit informatiquement et dans ce cas des inventaires réguliers (la fréquence est à adapter en fonction du nombre de périmés relevé par le système. Des extractions doivent être possibles).

NB : stockage enceinte climatique (2-8°C) :

Procédure de gestion des températures, données de monitoring des températures (normes, graphes, courbes), suivi des températures, excursions, impact produit.

BPDG 5.4

Doctrine du 5 janvier 2021
"changement des statuts des lots
PF chez les dépositaires"

BPDG 5.4

RD Article 20
CSP R.5124-60-1

BPDG 5.5

❖ Destruction Les médicaments devant être détruits doivent être séparés physiquement des autres médicaments/produits de santé - la destruction des MEDEX ne peut intervenir qu'avec l'autorisation du promoteur - un enregistrement de tous les médicaments détruits doit être conservé	BPDG 5.6
Aspect sérialisation – dispositif anti effraction : Les Produits destinés à la destruction doivent être décommissionnés (produits cassés, lors des inventaires).	RD Article 22
❖ Sélection (préparation de commandes – picking/ packing) Le picking peut être manuelle ou piloté par un système informatisé. Celui-ci doit garantir que le bon médicament ayant la bonne durée de validité est sélectionné Nb 1 : les dispositions de sélection (picking) doivent permettre d'identifier le produit sélectionné, incluant son numéro de lot afin d'assurer sa traçabilité. Les process d'emballage doivent être décrits. NB 2 : Produit froid -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.	BPDG 5.7
Aspect sérialisation – dispositif anti effraction : - Les commandes doivent être décommissionnées (désactivation de l'identifiant unique) pour : • une préparation de commande pour l'export (à l'exception des produits distribués vers le Royaume- Uni et ce pour une durée comprise entre le 1er janvier 2021 au 31 décembre 2021). • une commande pour les destinataires de l'article 23 du RD, par ailleurs le dispositif antieffraction doit être vérifié au moment du picking/ packing • produits destinés aux autorités compétentes sous formes d'échantillons - Possibilité de réactivation de l'identifiant unique : si et seulement si - la personne qui réactive l'identifiant dispose de la même autorisation ou habilitation et exécute cette opération dans les mêmes locaux que la personne qui a désactivé l'identifiant unique - la réactivation de l'identifiant unique a lieu au plus tard dix jours après sa désactivation - la date de péremption figurant sur la boîte de médicament n'est pas dépassée - la boîte de médicament n'est pas enregistrée dans le système de répertoires comme ayant été rappelée, retirée, destinée à être détruite ou volée, et la personne chargée de réactiver l'identifiant n'a pas connaissance d'un vol de la boîte - le médicament n'a pas été délivré au public.	RD Article 22, 23 Dérogation temporaire <i>RD 2021/457 de la commission du 13/01/ 2021</i> RD Article 13

❖ Approvisionnement

L'approvisionnement implique notamment la préparation de la commande. La commande doit être accompagnée d'un document justifiant cet approvisionnement.

Il doit comporter :

- nom du produit, dosage, forme pharmaceutique ;
- numéro et la date de péremption des différents lots avec les quantités fournies ;
- nom et adresse du fournisseur et du destinataire (et les locaux de stockage effectif si différents) ;
- condition de stockage et de transport applicable.

Nb 1 : cette notion de locaux de livraison permet de lutter contre le mouvement non maîtrisé des produits qui a été constaté notamment au niveau européen.

- pour les MEDEX ajout de la référence de l'essai, la référence permettant de connaître la formule intégrale et le numéro de lot de fabrication, et toute information nécessaire au suivi de ces médicaments dans le cadre de l'essai.

❖ Exportation

Il s'agit des opérations d'export vers des pays tiers à l'EEE.

L'export s'applique aux produits fabriqués, importés ou exploités en France

Nb 2 : si le produit **n'est pas introduit dans l'Union européenne** avant d'être exporté (pas d'acte d'importation et maintien en zone douanière), les mêmes règles s'appliquent à l'exception de la nécessité d'une AMM dans l'UE.

- Vérifier les autorisations adéquates : notamment en cas d'exercice dans les zones douanières

Nb 3 : les fabricants, les importateurs, les exploitants et les grossistes répartiteurs sont autorisés à exporter les produits dont ils assurent respectivement la fabrication, l'importation, l'exploitation ou la distribution. Sinon ils doivent être expressément autorisés pour cette activité.

- le distributeur doit vérifier que le fournisseur ou le destinataire respecte la législation de son pays relative à la distribution ou à la dispensation.

Nb 4 : Ceci n'implique pas forcément la possession d'une autorisation. Tout dépend de la législation du pays destinataire qui doit par conséquent être maîtrisée par le distributeur

Aspect sérialisation – dispositif anti effraction :

Se référer au pick and pack (sélection – emballage)

BPDG 5.8

CSP R. 5124-4
BPDG 5.9

RD Article 22, 13

7. RECLAMATIONS-FALSIFICATION ET RAPPELS DE LOT	Référentiels Médicament humain
❖ Gestion des réclamations - existence d'une procédure de gestion des réclamations - PR ou personne désignée par le PR pour la gestion des réclamations - enregistrement (système manuel ou base de données) - examen du registre des réclamations (réclamation qualité, logistique) - modalités de transmission des réclamations si nécessaire à l'exploitant, fabricant ou titulaire d'AMM - traitement des autres réclamations : examen des dossiers de réclamations pour vérifier la classification de la réclamation, les délais d'investigation, l'analyse des causes, les décisions prises etc.) au regard des dispositions prévues - suivi des plans d'action (responsable, délai) - système pour éviter la récurrence des réclamations - liaison avec la procédure de rappel de lot ❖ Gestion du risque d'introduction de médicaments falsifiés - procédure de gestion (enregistrement, traitement et enquête) - formation du personnel (sensibilisation au risque portant notamment sur des produits identifiés à risque : formations pratiques) - disposition relative à l'isolement physique des produits - information des autorités compétentes et des titulaires d'AMM ❖ Gestion des retours La procédure de gestion des retours doit décrire notamment les moyens mis en place et la personne responsable - décision du retour par un pharmacien - la réintroduction d'un retour dans le stock doit respecter le principe du FEFO (voir 5.5) - vérification de la mise en œuvre de cette procédure Aspect sérialisation – dispositif anti effraction : Le distributeur vérifie l'authenticité de l'identifiant unique pour les médicaments qui lui sont retournés par des personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public ou par un autre distributeur Les médicaments qui ont quitté les locaux du distributeur ne peuvent être réintégrés dans le stock de distribution que si toutes les conditions suivantes sont remplies : - ils disposent de leur conditionnement extérieur non ouvert (dispositif de sécurité) et intact, sont en bon état, ne sont pas arrivés à péremption et n'ont pas été rappelés/ retirés du marché ; - les médicaments retournés par un client non autorisé à les distribuer en gros ou par une pharmacie d'officine sont remis dans le stock de distribution à la condition qu'ils aient été retournés dans un délai acceptable, par exemple 10 jours ; - le client a apporté la preuve que les médicaments ont été transportés, stockés et manipulés conformément aux conditions	BPDG 6.2 CSP L. 5111-3 R5124-48-2 R.5124-60-1 BPDG 6.4 Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain. BPDG 6.3 RD Article 20

spécifique de stockage ; - Les médicaments doivent avoir été examinés et évalués par une personne suffisamment formée, compétente et habilitée à cette fin ; - Le distributeur en gros dispose de preuves suffisantes pour s'assurer que le médicament a été fourni au client concerné (copie de bordereau de livraison originaux ou identification des numéros de facture, etc.), que le numéro de lot est connu et que rien ne peut porter à croire qu'il s'agit d'un médicament falsifié. nb : le distributeur doit démontrer que le produit a bien été expédié par ses soins (transaction incluant le numéro de lot par ex) les conditions de stockage durant le transport (aller-retour) et tout stockage intermédiaire doivent être documentées Produit de la chaîne du froid : - des dispositions spécifiques sont en place pour les médicaments devant être conservés au froid - Conditions de stockage chez le distributeur à renseigner - Condition de transport à renseigner - Les enregistrements doivent démontrer que les conditions de conservation ont toujours été respectées ❖ Rappel de lot La procédure doit décrire les modalités de mise en œuvre notamment le suivi des instructions contenues dans le message de rappel - traçabilité des lots - réconciliation et rapports intermédiaire et/ou final - vérification régulière des dispositions de rappel (exercice de simulation avec bilan 1 fois par an) - le cas échéant, l'examen d'un rappel de lot remplace ponctuellement la simulation. Aspect sérialisation – dispositif anti effraction : Le distributeur ne peut pas réaliser un rappel de lot au niveau du système EMVS car il n'a pas accès au : « Batch recall »	CSP R. 5124-60 BPDG 6.5
--	------------------------------------

8. ACTIVITES EXTERNALISEES	Référentiels Médicament humain
❖ Activités externalisées Le donneur d'ordre à la responsabilité des opérations qu'il sous-traite (transports, dératisation, informatique..) : contrat, cahier des charges, audit (d'agrément de suivi), suivi des CAPA	BPDG chapitre 7

9. AUTO-INSPECTION	Référentiels Médicament humain
❖ Gestion des auto-inspections - Procédure d'auto-inspection - Couverture de l'ensemble des domaines BPDG (maintenance spécialement informatique...) - Qualification des auditeurs - planification - fréquence - rapports d'auto-inspection (système de communication sur le site et avec la direction) - suivi des CAPA (responsable, délai)	BPDG 8.1 et 8.2

10. TRANSPORT	Référentiels Médicament humain
❖ Gestion des transports Cette gestion doit être réalisée en fonction des produits et des destinataires. L'analyse de risque doit être documentée. Nb : une approche basée sur le risque peut être utilisée. Elle doit prendre en considération : - le type de produit (stupéfiant, psychotrope, produit à risque particulier...) - les conditions de conservation, - les plateformes utilisées dans l'acheminement : pour ces dernières la durée de stockage intermédiaire doit être la plus courte possible et leur nombre limité : (cf. le glossaire qui prévoit que le transport est le déplacement de médicaments d'un lieu à un autre sans stockage intermédiaire pour une durée injustifiée) ❖ Point à prendre en compte en considérant la mise en œuvre des transports - formation des chauffeurs aux BPDG - qualification des équipements utilisés, - modalités d'utilisation des équipements, - maintenance, réparation, étalonnage des équipements de suivi - modalités de livraison aux adresses définies (locaux autorisés et conditions de stockage en attente de prise en charge (cas des officines par exemple). Nb1 : Si le transport est sous-traité, le contrat et le cahier des charges doivent prévoir ces dispositions et le distributeur en gros doit en vérifier la mise en œuvre effective lors des audits. Nb2 : en cas de sous-traitance en cascade, le donneur d'ordre doit en être informé et le contrat modifié en conséquence	CSP R. 5124-36 CSP R. 5124-48 BPDG 9.1 BPDG 9.2 Glossaire définissant le transport BPDG 9.2 et 7.3

❖ Produits avec des conditions spéciales de transport - liste des catégories de produits concernés (produits radiopharmaceutiques, produits stupéfiants, produits devant être transportés au froid, autres produits spécifiques etc.) - pour chaque catégorie de produit, le transport (incluant l'itinéraire) doit être analysé et les dispositions prévues doivent être décrites. L'anonymisation des caisses contenant des produits stupéfiants ou susceptibles d'être détournés peut être nécessaire. - dispositions en cas de vol de psychotropes et de stupéfiants : modalités d'information des autorités	BPDG 9.4 CSP R.5132-80 CSP R.5132-95
❖ Conteneur Le conteneur est le conditionnement servant au transport des médicaments devant être livrés. Il s'agit de caisse ou de palbox (surtout pour export avec des plaques eutectiques ou non) : - conteneur et la méthode d'emballage doivent être adaptés au transport (validation/ qualification : durée, température extérieure) et aux conditions de stockage des médicaments. Par ailleurs, toute contamination doit être évitée (ex : mélange produit « classique » et cytotoxique). - les modes opératoires doivent décrire les processus - les mentions portées sur le conteneur doivent permettre d'identifier le produit (sauf raison de sécurité), l'expéditeur et le destinataire.	BPDG 9.3, 9.4
❖ Produits devant être transportés au froid Pour ces produits, les considérations suivantes doivent être prises en compte : - qualification, maintenance des équipements et camions - « mapping » des camions frigorifiques avec positionnement des sondes - étalonnage des dispositifs de suivi de la température - conditions d'utilisation des blocs réfrigérants, caisses isotherme et les modalités limitant les risques d'erreurs dans la manipulation des blocs réfrigérants plaques eutectiques enregistrement sortie congélateur, positionnement de la sonde de suivie Nb : la validation de l'utilisation des caisses isothermes doit être réalisée. Cette validation doit prendre en compte les différentes saisons et la température extérieure (notamment en cas de livraison dans un local maintenu à la température extérieure). Les dispositions doivent également éviter la congélation des produits durant le transport et durant le stockage d'une commande préparée. Modalités de communication des conditions de transport Les actions prévues en cas de demande de communication doivent être décrites - cas des enregistrements : communication de l'enregistrement - cas des validations réalisées : communication des rapports de validation	BPDG 9.4

11. DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIER	Référentiels Médicament humain
❖ Activité de courtier Par définition, les courtiers n'acquièrent pas, n'approvisionnent pas et ne stockent pas de médicament - déclaration à l'ANSM et inscription sur la base nationale des courtiers ❖ Système qualité cf. chapitre1 relatif à la structure du système qualité ❖ Plan d'urgence Il s'agit de dispositions qui aident les titulaires/ autorités sanitaires à relever les produits et éventuellement les lots devant faire l'objet d'un rappel notamment dans le cadre d'une falsification ❖ Personnel Vérifier principalement la formation du personnel aux risques de falsification et à la gestion de la remontée des réclamations ❖ Documentation cf. chapitre 4 quant à la mise en place des procédures notamment - traitement des réclamations - gestion des risques de falsification - procédure de rappel de lot - vérification que les médicaments ayant fait l'objet d'un courtage a une autorisation de mise sur le marché - vérification que le fournisseur de médicaments (distributeur en gros, fabricant ou importateur) dispose des autorisations nécessaires - vérification que les clients sont autorisés à approvisionner ou à dispenser les médicaments dans l'État membre concerné - enregistrement des transactions - archivage	BPDG 10.1 CSP L. 5124-19 CSP L. 5124-20 CSP R. 5124-74 BPDG 10.2 BPDG 10.4 BPDG10.3 BPDG 10.4