

AGENCE NATIONALE
DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT
ET DES PRODUITS DE SANTÉ

Bonnes pratiques
de distribution en gros
des médicaments
à usage humain

Bulletin officiel
N° 2014/9 bis
Fascicule spécial

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

AGENCE NATIONALE
DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT
ET DES PRODUITS DE SANTÉ

Bonnes pratiques
de distribution en gros
des médicaments à usage humain

Date de publication : mai 2014

Directeur de la publication : François Carayon; directeur de la direction des finances, des achats et des services
Rédactrice en chef : Catherine Baude

Réalisation :  – Bureau de la politique documentaire
14, avenue Duquesne, 75350 Paris 07 SP, tél. : 01-40-56-45-44

Décision du 20 février 2014
relative aux bonnes pratiques de distribution en gros de médicaments à usage humain
et modifiant l'arrêté du 30 juin 2000

(Journal officiel de la République française du 25 mars 2014, texte n°2 sur 71)

NOR : AFSM1400036S

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,

Vu l'article 84 de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain,

Vu les lignes directrices (2013/C 68/01) et (2013/C 343/01) publiées par la Commission européenne le 7 mars et 5 novembre 2013, en application de l'article 84 susvisé, relatives aux bonnes pratiques de distribution de médicaments à usage humain,

Vu le code de la santé publique (CSP), et notamment les articles L. 5121-5, L.5124-1, L. 5124-19, R. 5124-2 et R.5124-74 et suivants,

Considérant que les lignes directrices (94/C 63/03) publiées par la commission européenne en 1994 instituant des bonnes pratiques de distribution de médicaments à usage humain ne sont plus adaptées ;

Considérant les modifications apportées par la directive 2011/62/UE du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés ;

Considérant la nécessité de prendre en compte les évolutions récentes des pratiques de stockage et de distribution de médicaments à usage humain dans l'Union européenne ;

Décide :

Art. 1er. – Les principes des bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG) de médicaments à usage humain sont définis en conformité avec les dispositions annexées à la présente décision¹.

Art. 2.- Ces principes des bonnes pratiques de distribution en gros de médicaments à usage humain sont applicables, aux établissements pharmaceutiques définis à l'article R. 5124-2 du CSP notamment aux fabricants, aux importateurs, aux exploitants chargés des opérations de distribution en gros, aux dépositaires, aux grossistes répartiteurs ainsi qu'à tout autre établissement pharmaceutique ayant des activités de distribution en gros de médicaments sur le territoire national ou à partir du territoire national. Certaines dispositions de ce guide s'appliquent également aux personnes exerçant des activités de courtage de médicaments telles que définies à l'article L. 5124-19 du CSP.

Art. 3 - L'arrêté du 30 juin 2000 relatif aux bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain est abrogé.

Art. 4.- Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 20 février 2014

D.MARANINCHI

¹ Cette décision paraîtra, accompagnée de son annexe, au Bulletin Officiel Santé Protection sociale et Solidarité du Ministère des Affaires sociales et de la Santé sous le n°2014/ 9bis.

SOMMAIRE

PRÉAMBULE	5
INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE 1 : GESTION DE LA QUALITÉ.....	8
1.1. PRINCIPE	8
1.2. SYSTEME QUALITE	8
1.3. GESTION DES ACTIVITES EXTERNALISEES.....	9
1.4. SURVEILLANCE ET REVUE PAR LA DIRECTION.....	9
1.5. GESTION DU RISQUE QUALITE.....	9
CHAPITRE 2 : PERSONNEL.....	10
2.1. PRINCIPE	10
2.2. PERSONNE RESPONSABLE	10
2.3. AUTRE PERSONNEL	11
2.4. FORMATION.....	11
2.5. HYGIENE	11
CHAPITRE 3 : LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS.....	12
3.1. PRINCIPE	12
3.2. LOCAUX.....	12
3.2.1. Contrôle de la température et de l'environnement	13
3.3. ÉQUIPEMENTS	13
3.3.1. Systèmes informatisés.....	14
3.3.2. Qualification et validation	14
CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION	15
4.1. PRINCIPE	15
4.2. GENERALITES	15
CHAPITRE 5 : OPÉRATIONS	17
5.1. PRINCIPE	17
5.2. QUALIFICATION DES FOURNISSEURS.....	17
5.3. QUALIFICATION DES DESTINATAIRES.....	18
5.4. RECEPTION DES MEDICAMENTS	18
5.5. STOCKAGE	19
5.6. DESTRUCTION DES MEDICAMENTS	19
5.7. SELECTION	19
5.8. APPROVISIONNEMENT.....	19
5.9. EXPORTATION DANS DES PAYS TIERS.....	20

CHAPITRE 6 : RECLAMATIONS, RETOURS, MÉDICAMENTS SUSPECTÉS D'ÊTRE FALSIFIÉS ET RAPPEL OU RETRAIT DU MARCHÉ	21
6.1. PRINCIPE	21
6.2. RECLAMATIONS	21
6.3. RETOURS DES MEDICAMENTS	21
6.4. MEDICAMENTS FALSIFIES	22
6.5. RAPPEL OU RETRAIT DU MARCHE DE MEDICAMENTS	22
CHAPITRE 7 : ACTIVITÉS EXTERNALISÉES	24
7.1. PRINCIPE	24
7.2. DONNEUR D'ORDRE	24
7.3. SOUS-TRAITANT	24
CHAPITRE 8 : AUTO-INSPECTIONS	25
8.1. PRINCIPE	25
8.2. AUTO-INSPECTIONS	25
CHAPITRE 9 : TRANSPORT	26
9.1. PRINCIPE	26
9.2. TRANSPORT	26
9.3. CONTENEURS, EMBALLAGE ET ETIQUETAGE	27
9.4. PRODUITS NECESSITANT DES CONDITIONS SPECIALES DE TRANSPORT	27
CHAPITRE 10 : DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIER	29
10.1. PRINCIPE	29
10.2. SYSTEME QUALITE	29
10.3. PERSONNEL	29
10.4. DOCUMENTATION	29
Glossaire	31

PRÉAMBULE

La directive 2001/83/CE modifiée du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain a établi les lignes directrices de bonnes pratiques de distribution en gros concernant les médicaments à usage humain dont la distribution requiert l'autorisation visée en son article 80. Elle prévoit également que les lignes directrices susvisées comprennent des dispositions spécifiques relatives au courtage.

L'article L.5121-5 du code de la santé publique (CSP) précise que la préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros et l'activité de courtage de médicaments doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dans ce cadre, l'ANSM, par une décision en date 20 février 2014, a élaboré une nouvelle édition du guide des bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG) de médicaments à usage humain, en adaptant les dispositions des lignes directrices européennes au cadre réglementaire français. Ce guide fixe les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain y compris ceux destinés à être expérimentés sur l'homme.

Ce guide a été élaboré suivant le modèle européen du guide de bonnes pratiques de distribution de médicaments à usage humain tel que publié par la Commission européenne, en date du 5 novembre 2013. Cette nouvelle édition se substitue à celle introduite par l'arrêté du 30 juin 2000 du ministre en charge de la santé, publiée au Bulletin Officiel Solidarité - Santé N°2000/9 bis.

Le nouveau guide fait l'objet d'une publication au Bulletin Officiel Spécial du Ministère des Affaires sociales et de la Santé sous le n°2014/9 bis qui annule et remplace le précédent guide publié sous le n°2000/9bis.

Le présent guide est applicable à tous les établissements pharmaceutiques définis à l'article R. 5124-2 du CSP notamment aux fabricants, aux importateurs, aux exploitants chargés des opérations de distribution en gros, aux dépositaires, aux grossistes répartiteurs ainsi qu'à tout autre établissement pharmaceutique ayant des activités de distribution en gros de médicaments sur le territoire national ou à partir du territoire national. Certaines dispositions de ce guide s'appliquent également aux personnes exerçant des activités de courtage de médicaments telles que définies à l'article L. 5124-19 du code de la santé publique.

Le guide de bonnes pratiques de distribution en gros doit se lire en liaison étroite avec les dispositions du CSP en particulier les articles L. 5124-1 et R. 5124-1 et suivants.

Dans la suite de ces bonnes pratiques, le terme « personne responsable » est utilisé de manière répétée et doit être considéré comme interchangeable selon les cas avec les termes « pharmacien responsable » ou « pharmacien délégué » ou « pharmacien adjoint » par délégation du pharmacien responsable.

L'objectif du présent guide est de garantir la qualité des médicaments jusqu'à leur livraison aux personnes autorisées ou habilités à délivrer des médicaments au public ou à les utiliser. Il complète ainsi les dispositions des bonnes pratiques de fabrication auxquelles sont soumis les établissements pharmaceutiques de fabrication et d'importation et constitue un des éléments du système de gestion de la qualité.

Ce guide rappelle les principes fondamentaux essentiels qui doivent être respectés en

matière de distribution en gros des médicaments. Il définit un cadre d'organisation générale de toutes les opérations réalisées par les établissements pharmaceutiques effectuant la distribution en gros et par les personnes exerçant des activités de courtage de médicaments ; il fixe également les dispositions relatives à la disponibilité des produits pharmaceutiques, à la sécurité d'approvisionnement, à la rapidité des livraisons et aux procédures de rappel/retrait.

Ces principes ne concernent ni les relations commerciales entre les différents acteurs de la distribution des médicaments ni les aspects concernant la sécurité des travailleurs.

Ce guide ne s'applique pas aux médicaments vétérinaires.

INTRODUCTION

Les présentes lignes directrices sont fondées sur les articles 84 et 85 *ter*, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

La distribution en gros des médicaments est une activité importante de la gestion intégrée de la chaîne d'approvisionnement. Aujourd'hui, le circuit de distribution des médicaments devient de plus en plus complexe et implique de nombreux intervenants. Les présentes lignes directrices déterminent les outils appropriés pour accompagner les distributeurs en gros dans l'exercice de leurs activités et pour empêcher l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale. Le respect de ces lignes directrices doit permettre d'assurer le contrôle de la chaîne de distribution et, en conséquence, de maintenir la qualité et l'intégrité des médicaments.

Selon l'article 1er, paragraphe 17, de la directive 2001/83/CE, on entend par distribution en gros des médicaments : toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, à l'exclusion de la délivrance de médicaments au public ; ces activités sont réalisées, en amont, avec des fabricants ou leurs dépositaires, des importateurs, d'autres distributeurs en gros ou, en aval, avec des pharmacies d'officine, des pharmacies à usage intérieur ou des personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public dans l'Etat membre concerné.

Toute personne agissant en qualité de distributeur en gros doit être titulaire d'une autorisation de distribution en gros. L'article 80, point g, de la directive 2001/83/CE prévoit que les distributeurs en gros doivent se conformer aux principes et aux lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG).

La possession d'une autorisation de fabricant ou d'importateur emporte celle de distribuer en gros les médicaments couverts par cette autorisation. Les fabricants ou importateurs exerçant une activité de distribution en gros de leurs propres médicaments doivent donc se conformer aux BPDG.

La définition de la distribution en gros s'applique également aux distributeurs en gros situés dans des zones douanières spécifiques, telles que les zones franches ou les entrepôts francs. Toutes les obligations relatives aux activités de distribution en gros (comme l'exportation, le stockage ou l'approvisionnement) s'appliquent à ces distributeurs. Les autres intervenants impliqués dans la distribution des médicaments doivent également se conformer aux sections pertinentes des présentes lignes directrices.

D'autres intervenants, tels que les courtiers, peuvent aussi jouer un rôle dans la chaîne de distribution des médicaments. En vertu de l'article 85 *ter*, les personnes exerçant des activités de courtage de médicaments doivent être soumises à certaines dispositions applicables aux distributeurs en gros, ainsi qu'à des dispositions spécifiques relatives au courtage.

CHAPITRE 1 : GESTION DE LA QUALITÉ

1.1. PRINCIPE

Les distributeurs en gros doivent maintenir un système qualité établissant les responsabilités, les processus et les mesures de gestion du risque en ce qui concerne leurs activités. Toutes les activités de distribution doivent être définies clairement et revues systématiquement. Toutes les étapes critiques des processus de distribution et les changements importants doivent être justifiés et le cas échéant validés. La responsabilité du système qualité incombe aux dirigeants de l'organisation et nécessite leur implication ainsi que leur participation active et requiert la participation et l'engagement du personnel.

1.2. SYSTEME QUALITE

Le système de gestion de la qualité doit englober la structure organisationnelle, les procédures, les processus et les ressources, ainsi que les mesures nécessaires pour garantir que le produit livré conserve sa qualité et son intégrité et qu'il reste dans la chaîne d'approvisionnement légale au cours de son stockage et/ou de son transport.

Le système qualité doit être pleinement documenté et son efficacité surveillée. Toutes les activités liées au système qualité doivent être définies et documentées. Un manuel qualité ou une documentation équivalente doit être élaboré.

Une personne responsable doit être nommée par la direction. Son autorité et sa responsabilité doivent être clairement spécifiées de manière à garantir la mise en œuvre et le maintien du système qualité.

La direction du distributeur en gros doit garantir que le système qualité dispose des ressources nécessaires avec un personnel compétent, des locaux, des équipements et des installations adaptés et suffisants.

La taille, la structure et la complexité des activités du distributeur en gros doivent être prises en considération lors de l'élaboration ou la modification du système qualité.

Un système de maîtrise des modifications doit être mis en place. Ce système doit inclure les principes de gestion du risque qualité, être adéquat et efficace.

Le système qualité doit garantir que :

- i) les médicaments sont acquis, stockés, approvisionnés ou exportés dans le respect des exigences des BPDG ;
- ii) les responsabilités de la direction sont clairement spécifiées;
- iii) les médicaments sont livrés aux bons destinataires dans un délai satisfaisant ;
- iv) des enregistrements sont effectués en même temps ;
- v) les écarts par rapport aux procédures établies sont documentés et soumis à une enquête ;
- vi) des mesures correctives et préventives (couramment dénommées CAPA) sont prises pour rectifier les écarts et les prévenir dans le respect des principes de gestion du risque qualité.

1.3. GESTION DES ACTIVITES EXTERNALISEES

Le système qualité doit être étendu au contrôle et à l'examen de toute activité externalisée relative à l'acquisition, au stockage, à l'approvisionnement ou à l'exportation de médicaments. Ces processus doivent incorporer la gestion du risque qualité et doivent englober les éléments suivants :

- i) évaluer que le sous-traitant possède les qualités et les compétences requises pour effectuer l'activité, et vérifier le cas échéant le statut de l'autorisation ;
- ii) définir les responsabilités et les processus de communication des parties impliquées, en ce qui concerne les activités liées à la qualité ;
- iii) surveiller et revoir régulièrement les performances du sous-traitant, et préciser et mettre en œuvre toutes les améliorations requises.

1.4. SURVEILLANCE ET REVUE PAR LA DIRECTION

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

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

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

1.5. GESTION DU RISQUE QUALITE

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de contrôle, de communication et d'examen des risques pour la qualité des médicaments. Ce processus peut être appliqué à la fois proactivement et rétroactivement.

La gestion du risque qualité doit garantir que l'évaluation du risque pour la qualité est fondée sur des connaissances scientifiques, sur l'expérience du processus et qu'elle est étroitement liée au final à la protection du patient. Le niveau d'effort, la formalisation et la documentation du processus doivent être proportionnels au niveau de risque. Des exemples des processus et des applications de la gestion du risque qualité se trouvent dans les lignes directrices Q9 de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH).

CHAPITRE 2 : PERSONNEL

2.1. PRINCIPE

Une distribution en gros correcte des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, il faut disposer d'un personnel compétent en nombre suffisant pour effectuer toutes les tâches dont est responsable le distributeur en gros. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par le personnel et formalisées.

2.2. PERSONNE RESPONSABLE

Une personne responsable doit être désignée par le distributeur en gros. Elle doit avoir les qualifications et doit répondre aux exigences requises par la législation en vigueur. La personne responsable doit avoir les compétences et l'expérience adéquates ainsi que des connaissances et une formation dans le domaine des bonnes pratiques de distribution en gros.

La personne responsable doit assumer ses responsabilités personnellement et doit être joignable en continu. Elle peut déléguer des tâches mais pas ses responsabilités.

La fiche de fonction de la personne responsable doit définir l'autorité nécessaire dont elle doit disposer pour prendre des décisions en lien avec les responsabilités qui lui sont confiées. Le distributeur en gros doit confier à la personne responsable l'autorité, les ressources et les responsabilités nécessaires pour accomplir ses missions.

La personne responsable doit accomplir ses missions de manière à garantir que le distributeur en gros puisse prouver qu'il respecte les BPDG et que les obligations de service public sont remplies.

Les missions de la personne responsable portent notamment sur les tâches suivantes :

- i) garantir qu'un système de gestion de la qualité est mis en place et maintenu ;
- ii) gérer les activités autorisées ainsi que l'exactitude et la qualité des enregistrements ;
- iii) garantir que des programmes de formation initiale et continue sont mis en œuvre et tenus à jour ;
- iv) coordonner et accomplir immédiatement toutes les actions de rappel ou de retrait de médicaments ;
- v) garantir que les réclamations des clients sont traitées efficacement ;
- vi) garantir que les fournisseurs et les clients sont approuvés ;
- vii) approuver toute activité de sous-traitance susceptible d'avoir des répercussions sur la conformité aux BPDG ;
- viii) garantir que des auto-inspections sont réalisées à intervalles réguliers, suivant un programme préétabli et que les mesures correctives nécessaires sont mises en place ;
- ix) enregistrer les délégations de pouvoir ;
- x) décider de la destination finale des produits retournés, refusés, rappelés/retirés du marché

ou falsifiés ;

xi) autoriser la remise dans le circuit de distribution de tout médicament retourné ;

xii) garantir que les exigences applicables à certains produits par le droit national sont respectées.

2.3. AUTRE PERSONNEL

Un personnel compétent et en nombre suffisant doit être impliqué à tous les stades des activités de distribution en gros de médicaments. Les effectifs doivent être déterminés en fonction du volume et de l'importance des activités.

La structure organisationnelle du distributeur en gros doit être établie dans un organigramme. Le rôle, les responsabilités et les relations entre les membres du personnel doivent être clairement indiqués.

Le rôle et les responsabilités des personnes employées dans des postes clés doivent être définis dans des fiches de fonction écrites, de même que les dispositions pour les remplacements.

2.4. FORMATION

Tout le personnel impliqué dans des activités de distribution en gros doit recevoir une formation relative aux exigences des BPDG. Il doit disposer des compétences et de l'expérience appropriées préalablement à l'exécution de ses tâches.

Le personnel doit recevoir une formation initiale et continue en rapport avec les missions attribuées, fondée sur des procédures écrites et selon un programme de formation écrit. La personne responsable doit également maintenir le niveau de compétences en BPDG du personnel en lui faisant suivre régulièrement des formations.

En outre, la formation doit comprendre des aspects relatifs à l'identification des médicaments et à la prévention de l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne pharmaceutique d'approvisionnement.

Le personnel qui travaille avec des médicaments dont la manipulation est soumise à des conditions plus strictes doit recevoir une formation spécifique. Figurent notamment parmi ces produits, les produits dangereux, les matériaux radioactifs, les médicaments exposant à des risques particuliers d'abus (notamment les stupéfiants et les psychotropes) et les médicaments thermosensibles.

Toutes les formations doivent être enregistrées, et leur efficacité doit être périodiquement évaluée et documentée.

2.5. HYGIENE

Des procédures appropriées en matière d'hygiène du personnel, en relation avec les activités effectuées, doivent être établies et respectées. Ces procédures doivent couvrir la santé, l'hygiène et la tenue vestimentaire du personnel.

CHAPITRE 3 : LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS

3.1. PRINCIPE

Les distributeurs en gros doivent disposer de locaux, d'installations et d'équipements adaptés et suffisants de façon à assurer une bonne conservation et une bonne distribution des médicaments. En particulier, les locaux doivent être propres, secs et maintenus dans des limites de température acceptables.

3.2. LOCAUX

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

Si les locaux ne sont pas directement exploités par le distributeur en gros, un contrat de sous-traitance doit être établi. Ces locaux doivent être couverts par une autorisation de distribution en gros distincte.

Les médicaments doivent être stockés dans des zones séparées, clairement délimitées et dont l'accès est limité au personnel autorisé. Tout autre système remplaçant cette séparation physique tel qu'un système électronique doit offrir le même niveau de sécurité et être validé.

Les médicaments en attente d'une décision quant à leur devenir ou les médicaments qui ont été retirés du stock de distribution doivent être séparés des autres médicaments, soit physiquement soit par un système électronique équivalent. Il peut s'agir par exemple de tout médicament suspecté d'être falsifié ou des médicaments retournés. Les médicaments provenant d'un pays tiers mais non destinés au marché de l'Union doivent être également séparés physiquement. Tout médicament falsifié, périmé, rappelé/retiré du marché ou refusé se trouvant dans la chaîne d'approvisionnement doit être immédiatement séparé physiquement de tous les autres médicaments et stocké dans une zone prévue à cet effet. Ces zones doivent être sécurisées pour garantir que les produits sont bien séparés du stock distribuable. Ces zones doivent être clairement identifiées.

Une attention spéciale doit être portée au stockage de médicaments nécessitant une manipulation spécifique, conformément à la législation en vigueur. Des conditions spéciales de stockage ou des autorisations spéciales peuvent être requises pour ces produits (par ex. les médicaments stupéfiants ou psychotropes).

Les matériaux radioactifs et autres produits dangereux, ainsi que les produits présentant des risques d'inflammation ou d'explosion particuliers (par ex. les gaz à usage médical, les combustibles, les liquides et solides inflammables), doivent être stockés dans une ou plusieurs zones réservées à cet effet, régies par la législation en vigueur et soumis à des mesures de sécurité adéquates.

Les zones de réception et d'expédition doivent permettre la protection des produits des intempéries. Les zones de réception, d'expédition et de stockage doivent être séparées de manière adéquate. Des procédures de contrôle des produits réceptionnés ou expédiés doivent être prévues. Les zones de réception où sont vérifiées les livraisons doivent être identifiées et équipées de manière adéquate.

Des mesures doivent être prises pour empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Ces mesures peuvent notamment comporter des moyens de contrôle d'accès, des alarmes anti-

intrusion. Les visiteurs doivent être accompagnés.

Les locaux et les installations de stockage doivent être propres et exempts de débris et de poussières. Des programmes, des instructions et des enregistrements de nettoyage doivent être mis en place. Des équipements et des produits de nettoyage appropriés doivent être choisis et utilisés de manière à ce qu'ils ne constituent pas une source de contamination.

Les locaux doivent être conçus et équipés pour assurer une protection contre l'entrée d'insectes, de rongeurs et d'autres animaux. Un programme de prévention contre ces nuisibles doit être mis en place.

Les salles de repos, les cabinets de toilette et les cafétérias des employés doivent être séparés de manière adéquate des zones de stockage. La présence d'aliments, de boissons, d'articles pour fumeurs ou de médicaments à usage personnel doit être interdite dans les zones de stockage.

3.2.1. Contrôle de la température et de l'environnement

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. 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.

3.3. ÉQUIPEMENTS

Tous les équipements qui ont une incidence sur le stockage et la distribution des médicaments doivent être conçus, installés et entretenus de manière à convenir à l'usage auquel ils sont destinés. Une maintenance préventive doit être mise en place pour les équipements essentiels au bon fonctionnement des opérations de stockage et de distribution.

Les équipements utilisés pour contrôler ou surveiller l'environnement dans lequel les médicaments sont stockés doivent être étalonnés à intervalles définis sur la base d'une évaluation de leurs fiabilités et des risques.

La traçabilité de l'étalonnage à un étalon de mesure national ou international doit être prévue. Des systèmes d'alarme appropriés doivent être mis en place pour alerter en cas d'écart par rapport aux conditions de stockage prédéfinies. Des niveaux d'alarme doivent être prévus et les dispositifs doivent être régulièrement testés pour garantir leur bon fonctionnement.

Les réparations, l'entretien et l'étalonnage des équipements doivent être effectués de manière à ne pas compromettre l'intégrité des médicaments.

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.

3.3.1. Systèmes informatisés

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.

3.3.2. Qualification et validation

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.

CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION

4.1. PRINCIPE

Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système qualité. Une documentation écrite doit éviter les erreurs liées à la communication orale et permettre de retracer l'historique des opérations pertinentes relatives à la distribution des médicaments.

4.2. GENERALITES

La documentation comprend toutes les procédures écrites, les instructions, les contrats, les archives et les données, sous format papier ou électronique. La documentation doit être facilement disponible/accessible.

En ce qui concerne le traitement des données personnelles des employés, des plaignants ou de toute autre personne physique, la loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, s'applique au traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données.

La documentation doit être suffisamment complète en ce qui concerne le champ d'activité du distributeur en gros et compréhensible pour le personnel. Elle doit être rédigée dans un style clair, sans ambiguïté et sans erreur.

Les procédures doivent être approuvées, signées et datées par la personne responsable.

La documentation doit être approuvée, signée et datée, par des personnes autorisées tel que requis. Elle ne doit pas être manuscrite. Toutefois, si cela est nécessaire, un espace suffisant doit être prévu pour ces données.

Toute correction apportée au document doit être datée et signée. La correction doit permettre la lecture des informations originales. Le cas échéant, la raison de la correction doit être consignée.

Les documents doivent être conservés pendant la durée indiquée dans la législation nationale, mais pendant au moins cinq ans. Les données personnelles doivent être supprimées ou rendues anonymes dès que leur conservation n'est plus nécessaire aux fins des activités de distribution.

Chaque employé doit avoir aisément accès à toute la documentation nécessaire à l'exécution de ses tâches.

Des procédures à jour et approuvées doivent être utilisées. Le contenu des documents ne doit pas être ambigu. Le titre, la nature et l'objet des documents doivent être clairement indiqués. Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. Un contrôle des versions doit être appliqué aux procédures. Lorsqu'un document a été révisé, un système doit être prévu pour que l'utilisation par inadvertance de documents périmés ne soit pas possible. Les procédures remplacées ou obsolètes doivent être retirées des postes de travail et archivées.

Toute transaction d'entrée, de sortie ou de courtage de médicaments, doit être conservée soit sous forme de factures d'achats/ventes, de bordereaux de livraison, soit sous forme informatique, soit sous toute autre forme appropriée.

Les documents conservés doivent comporter au moins les informations suivantes:

- i) la date de la transaction ;
- ii) la dénomination du médicament ou autre produit pharmaceutique ;
- iii) la quantité reçue, fournie ou ayant fait l'objet d'un courtage ;
- iv) le nom et l'adresse du fournisseur, du client, du courtier ou du destinataire, selon le cas ;
- v) le numéro de lot du médicament.

En outre, en ce qui concerne les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, l'enregistrement relatif aux transactions d'entrée doit comporter outre les indications figurant à l'article R.5124-58 du code de la santé publique, 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.

Les enregistrements doivent être effectués au moment où chaque opération est réalisée.

CHAPITRE 5 : OPÉRATIONS

5.1. PRINCIPE

Toutes les actions entreprises par les distributeurs en gros doivent garantir que l'identification du médicament n'est pas compromise et que la distribution en gros du médicament est effectuée dans le respect des informations mentionnées sur le conditionnement extérieur. Les distributeurs en gros doivent utiliser tous les moyens nécessaires pour réduire au minimum le risque d'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale.

Tous les médicaments distribués dans l'Union européenne (UE) par un distributeur en gros doivent être couverts par une autorisation de mise sur le marché accordée par l'UE ou par un État membre.

Tout distributeur en gros autre que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui importe un médicament d'un autre État membre doit notifier son intention d'importer ce médicament au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et à l'autorité compétente de l'État membre dans lequel ledit médicament sera importé. Toutes les opérations clés mentionnées ci-dessous doivent être détaillées dans une documentation appropriée au sein du système qualité.

5.2. QUALIFICATION DES FOURNISSEURS

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.

Les distributeurs en gros recevant des médicaments provenant de pays tiers aux fins de leur importation, c'est-à-dire aux fins de leur mise sur le marché de l'UE, doivent être titulaires d'une autorisation d'importation.

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. 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.

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.

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. Il doit notamment attacher une attention particulière :

- i) à la réputation ou la fiabilité du fournisseur ;
- ii) aux offres de médicaments les plus susceptibles d'être falsifiés ;
- iii) aux offres importantes de médicaments qui ne sont généralement disponibles qu'en quantité limitée ;
- iv) aux prix inhabituels.

5.3. 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.

Les vérifications et revérifications périodiques peuvent comporter : la demande de la copie des autorisations du client conformément au droit national, la vérification du statut sur le site Internet d'une autorité compétente, la demande de la preuve des qualifications ou de l'habilitation conformément au droit national.

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.

Des mesures doivent être prises pour garantir l'accomplissement de toute obligation de service public qui leur est imposée.

5.4. RECEPTION DES MEDICAMENTS

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.

Tout lot de médicaments destinés aux pays de l'UE et de l'Espace économique européen (EEE) ne doit pas être transféré dans le stock de distribution avant d'avoir obtenu la garantie, conformément aux procédures écrites, qu'il est autorisé à être distribué. Pour tout lot provenant d'un autre État membre, son transfert dans le stock de distribution doit être précédé d'un contrôle minutieux, effectué par du personnel ayant reçu une formation adéquate, du compte rendu de contrôle visé à l'article 51, de la directive 2001/83/CE ou d'une autre preuve d'autorisation de distribution établie sur la base d'un système équivalent.

Cependant, les dépositaires peuvent stocker des médicaments non libérés sous réserve que la distribution soit effectuée après que le fabricant ou l'importateur ait procédé à leur libération.

Une procédure écrite doit être établie pour mettre en œuvre la libération de ces médicaments chez le dépositaire approuvée notamment par le pharmacien responsable du fabricant ou de l'importateur et par le pharmacien responsable de l'exploitant.

Cette procédure doit prévoir un enregistrement des opérations effectuées.

Par ailleurs, les distributeurs de médicaments expérimentaux ne peuvent réceptionner, stocker et distribuer que des médicaments qui ont été libérés c'est-à-dire des médicaments pour lesquels le fabricant a certifié qu'ils répondent aux exigences du dossier de spécifications du médicament destiné à être expérimenté sur l'homme.

5.5. STOCKAGE

Les médicaments et si nécessaire, les produits de santé doivent être stockés séparément d'autres produits susceptibles de les dégrader et dans des conditions les protégeant de toute détérioration par la lumière, l'humidité, la température ou d'autres facteurs externes. Une attention particulière doit être portée aux produits nécessitant des conditions de stockage spécifiques.

Les emballages de transport des médicaments réceptionnés doivent être nettoyés, si nécessaire, avant leur stockage.

Des conditions adéquates et une sécurité appropriée doivent être garanties durant le stockage.

La rotation des stocks doit être assurée suivant le principe "FEFO" (premier périmé, premier sorti). Toute exception doit être justifiée.

Les médicaments doivent être manipulés et stockés de manière à éviter les écoulements, la casse, la contamination et le mélange de produits. Ils ne doivent pas être stockés à même le sol, à moins que l'emballage ne le permette (dans le cas par exemple de certaines bouteilles de gaz à usage médical).

Les médicaments qui arrivent à péremption ou dont la date de péremption est dépassée doivent être retirés immédiatement du stock de distribution soit physiquement soit par tout autre moyen électronique équivalent.

Des inventaires des stocks doivent être effectués régulièrement en tenant compte des exigences de la législation nationale. Les écarts constatés doivent faire l'objet d'une enquête et doivent être documentés.

5.6. DESTRUCTION DES MEDICAMENTS

Les médicaments destinés à être détruits doivent être identifiés de manière adéquate, séparés des autres et manipulés conformément à une procédure écrite.

La destruction de médicaments doit être réalisée dans le respect de la législation en vigueur en matière de manipulation, de transport et d'élimination de ces produits.

En outre, l'expédition pour destruction des médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme ne peut intervenir sans autorisation du promoteur.

Un enregistrement de tous les médicaments détruits doit être conservé.

5.7. SELECTION

Des contrôles doivent être en place pour garantir que le médicament sélectionné est le bon. Lors de sa sélection, le médicament doit avoir une durée de péremption résiduelle appropriée.

5.8. APPROVISIONNEMENT

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. Des enregistrements doivent être tenus afin de retrouver la localisation réelle du médicament.

En ce qui concerne les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, l'enregistrement relatif aux transactions de sortie doit comporter notamment 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.

5.9. EXPORTATION DANS DES PAYS TIERS

L'exportation de médicaments entre dans la définition de la « distribution en gros de médicaments ». Une personne qui exporte des médicaments doit détenir une autorisation de distribution en gros ou une autorisation de fabrication/importation. C'est également le cas si cette personne exerce son activité en zone douanière spécifique.

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

CHAPITRE 6 : RECLAMATIONS, RETOURS, MÉDICAMENTS SUSPECTÉS D'ÊTRE FALSIFIÉS ET RAPPEL OU RETRAIT DU MARCHÉ

6.1. PRINCIPE

Toute réclamation, tout retour, toute suspicion de falsification et tout rappel/retrait du marché doit être enregistré et traité avec soin, selon des procédures écrites. Les enregistrements doivent être mis à la disposition des autorités compétentes. Une évaluation des médicaments retournés doit être effectuée avant d'autoriser sa remise en distribution. Une approche cohérente de tous les intervenants de la chaîne d'approvisionnement est nécessaire afin de mener à bien la lutte contre les médicaments falsifiés.

6.2. RECLAMATIONS

Les réclamations doivent être enregistrées avec les détails d'origine qui s'y rattachent. Une distinction doit être effectuée entre les réclamations relatives à la qualité d'un médicament et celles relatives à la distribution en gros. En cas de réclamation relative à la qualité d'un médicament et à un éventuel défaut, le fabricant, l'exploitant et/ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou le promoteur de l'essai clinique doit être immédiatement informé. Toute réclamation relative à la distribution en gros doit faire l'objet d'une enquête approfondie visant à identifier l'origine ou le motif de la réclamation.

Une personne doit être nommée pour traiter les réclamations et doit disposer de personnel en nombre suffisant pour l'assister dans cette tâche.

Le cas échéant, après enquête et évaluation de la réclamation, des mesures de suivi appropriées (y compris les mesures CAPA) doivent être prises. Lorsque la situation l'exige, une notification aux autorités nationales compétentes doit être effectuée.

6.3. RETOURS DES MÉDICAMENTS

Les médicaments retournés doivent être gérés selon une procédure écrite basée sur le risque tenant compte du produit concerné, des conditions de stockage requises et du temps qui s'est écoulé depuis sa première expédition. Les retours doivent s'effectuer conformément au droit national et aux accords contractuels entre les parties.

Les médicaments qui ont quitté les locaux du distributeur en gros ne peuvent être réincorporés dans le stock de distribution que si toutes les conditions suivantes sont remplies :

- i) les médicaments disposent de leur conditionnement extérieur non ouvert et intact, sont en bon état, ne sont pas arrivés à péremption et n'ont pas été rappelés/retirés du marché ;
- ii) 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 dix jours ;
- iii) le client a apporté la preuve que les médicaments ont été transportés, stockés et manipulés conformément aux conditions spécifiques de stockage ;
- iv) les médicaments doivent avoir été examinés et évalués par une personne suffisamment formée, compétente et habilitée à cette fin ;
- v) le distributeur en gros dispose de preuves suffisantes pour s'assurer que le médicament a été fourni au client concerné (copies de bordereaux de livraison originaux ou identification

des numéros de facture, etc.), que le numéro de lot des médicaments est connu, et que rien ne peut porter à croire qu'il s'agit d'un médicament falsifié.

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.

Les documents à produire doivent comporter les éléments relatifs :

- i) à la livraison au client ;
- ii) à l'examen du produit ;
- iii) à l'ouverture de l'emballage de transport ;
- iv) au retour du produit dans l'emballage de transport ;
- v) à la collecte et au renvoi au distributeur en gros ;
- vi) à la remise dans la chambre froide du site du distributeur en gros.

Les médicaments remis dans le stock de distribution doivent être disposés en respectant le principe « premier périmé, premier sorti » (FEFO).

Les médicaments volés qui ont été récupérés ne doivent pas être remis dans le stock de distribution.

6.4. MEDICAMENTS FALSIFIES

Les distributeurs en gros doivent informer sans délai l'autorité compétente et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments qu'ils identifient comme étant falsifiés ou qu'ils soupçonnent de l'être. Une procédure doit être mise en place à cet effet. Toute réception de médicaments présumés falsifiés doit faire l'objet d'un enregistrement avec tous les détails originaux et une enquête doit être engagée.

Les médicaments falsifiés identifiés dans la chaîne de distribution doivent être immédiatement, identifiés en tant que tels, séparés des autres médicaments et stockés dans une zone dédiée. Toutes les activités nécessaires au traitement de ces produits doivent être documentées et les enregistrements conservés.

6.5. RAPPEL OU RETRAIT DU MARCHE DE MEDICAMENTS

L'efficacité des dispositions relatives à ces opérations doit être évaluée régulièrement (au moins une fois par an).

Ces opérations doivent pouvoir être engagées rapidement et à tout moment.

Le distributeur en gros doit suivre les instructions contenues dans le message de rappel ou de retrait du marché qui est, le cas échéant, approuvé par les autorités compétentes.

Cette opération doit être enregistrée au moment où elle est effectuée. Les enregistrements doivent être facilement accessibles aux autorités compétentes.

Les enregistrements relatifs à la distribution doivent être facilement accessibles à toute personne responsable du rappel/retrait et doivent contenir des informations suffisantes relatives aux distributeurs en gros et aux clients fournis directement (adresse, numéro de téléphone et/ou de télécopie aux heures d'ouverture et en dehors des heures d'ouverture, numéros de lot et quantités distribuées), ce qui inclut les destinataires de médicaments exportés et d'échantillons médicaux gratuits.

Le déroulement du rappel doit être enregistré en vue d'un rapport final.

CHAPITRE 7 : ACTIVITÉS EXTERNALISÉES

7.1. PRINCIPE

Toute activité couverte par les lignes directrices en matière de BPDG qui est externalisée doit être correctement définie, acceptée et contrôlée afin d'éviter les malentendus susceptibles d'affecter l'intégrité du produit. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie.

7.2. DONNEUR D'ORDRE

Le donneur d'ordre est responsable des activités qu'il sous-traite.

Le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer les compétences du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé et de s'assurer, dans le cadre du contrat et au moyen d'audits, du respect des principes et des lignes directrices des BPDG. Un audit du sous-traitant doit être réalisé avant le début des activités sous-traitées et à chaque modification. La fréquence de l'audit doit être définie en fonction du risque, lequel dépend de la nature des activités de sous-traitance. Les audits doivent être autorisés à tout moment.

Le donneur d'ordre doit procurer au sous-traitant toutes les informations nécessaires à la réalisation correcte des opérations sous contrat conformément aux exigences spécifiques du médicament et à toute autre exigence pertinente.

7.3. SOUS-TRAITANT

Le sous-traitant doit posséder des locaux et des équipements adéquats, des procédures, des connaissances, l'expérience et le personnel compétent pour effectuer le travail confié par le donneur d'ordre.

Le sous-traitant ne doit pas sous-traiter à un tiers, tout ou partie du travail qui lui a été confié par contrat, sans que le donneur d'ordre n'ait effectué une évaluation préalable et donné son accord. Un audit de ce tiers doit être réalisé par le donneur d'ordre ou le sous-traitant. Les dispositions prises entre le sous-traitant et un tiers doivent garantir que les informations relatives à la distribution en gros sont disponibles de la même façon qu'elles le seraient entre le premier donneur d'ordre et le sous-traitant.

Le sous-traitant doit s'abstenir de toute activité susceptible d'affecter négativement la qualité du ou des médicaments manipulés pour le donneur d'ordre.

Le sous-traitant doit transmettre, au donneur d'ordre, toute information susceptible d'affecter négativement la qualité du ou des médicaments, conformément aux dispositions du contrat.

CHAPITRE 8 : AUTO-INSPECTIONS

8.1. PRINCIPE

Des auto-inspections doivent être menées en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des principes des BPDG et de proposer les mesures correctives nécessaires.

8.2. AUTO-INSPECTIONS

Un programme d'auto-inspection doit être établi couvrant tous les aspects des BPDG et le respect de la réglementation, des lignes directrices et des procédures, à l'intérieur d'un calendrier défini. Les auto-inspections peuvent être divisées en plusieurs auto-inspections individuelles dont le champ est limité.

Les auto-inspections doivent être conduites de manière impartiale et approfondie par des personnes compétentes de l'entreprise désignées à cette fin. Des audits indépendants réalisés par des experts externes peuvent également s'avérer utiles, mais ne peuvent se substituer à l'auto-inspection.

Toutes les auto-inspections doivent être enregistrées. Les rapports doivent contenir toutes les observations faites pendant l'inspection. Une copie du rapport doit être transmise à la direction et aux personnes concernées. Lorsque des écarts et/ou des non conformités sont constatées, leur cause doit être déterminée et les mesures correctives et préventives (CAPA) doivent être documentées et suivies.

CHAPITRE 9 : TRANSPORT

9.1. PRINCIPE

Il incombe au distributeur en gros de protéger les médicaments contre la casse, l'altération ou le vol, et de garantir que les conditions de température sont maintenues dans des limites acceptables pendant le transport.

Indépendamment du mode de transport, le distributeur en gros doit prouver que les médicaments n'ont pas été exposés à des conditions risquant de compromettre leur qualité et leur intégrité. Une approche basée sur le risque doit être suivie lorsqu'il s'agit de planifier le transport.

9.2. TRANSPORT

Les conditions de stockage dans lesquelles les médicaments doivent être conservés sont maintenues pendant le transport dans les limites définies par le fabricant ou sur le conditionnement extérieur.

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.

Il incombe au distributeur en gros de garantir que les véhicules et les équipements utilisés pour distribuer, stocker ou manipuler les médicaments sont adaptés à l'usage auquel ils sont destinés et équipés de manière adéquate pour éviter d'exposer les produits à des conditions susceptibles d'affecter leur qualité ou l'intégrité du conditionnement.

Des procédures écrites doivent être mises en place quant à l'utilisation et à l'entretien de tous les véhicules et équipements impliqués dans le processus de distribution, y compris le nettoyage et les précautions de sécurité.

Une évaluation du risque relatif aux itinéraires de livraison doit être réalisée afin de déterminer les points nécessitant une maîtrise 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.

Des véhicules et des équipements dédiés à cet usage doivent être utilisés, si possible, lors de la manipulation des médicaments. Si tel n'est pas le cas, des procédures doivent être mises en place pour garantir que la qualité du médicament n'est pas compromise.

Les livraisons doivent être effectuées à l'adresse indiquée sur le bordereau de livraison et confiées au destinataire ou déposées dans ses locaux. Les médicaments ne doivent pas être laissés dans des locaux de substitution.

Pour les livraisons urgentes effectuées en dehors des heures d'ouverture, des personnes doivent être désignées et des procédures écrites mises en place.

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. 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 de 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.

9.3. CONTENEURS, EMBALLAGE ET ETIQUETAGE

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.

9.4. PRODUITS NECESSITANT DES CONDITIONS SPECIALES DE TRANSPORT

En ce qui concerne les livraisons de médicaments nécessitant des conditions spéciales de transport, tels que les stupéfiants ou les psychotropes, le distributeur en gros doit maintenir une chaîne d'approvisionnement sûre et sécurisée, conformément aux exigences définies par les États membres concernés. Des systèmes de contrôle supplémentaires doivent être prévus pour la livraison de ce type de médicaments. Un protocole doit être mis en place pour traiter les cas de vols.

Les médicaments comprenant des matériaux hautement actifs et radioactifs doivent être transportés, en toute sécurité, dans des conteneurs et des véhicules dédiés et sécurisés. Les mesures de sécurité correspondantes doivent être conformes aux accords internationaux et à la législation nationale.

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.

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.

CHAPITRE 10 : DISPOSITIONS SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIER

10.1. PRINCIPE

Un « courtier » est une personne impliquée dans toute activité liée à la vente ou à l'achat de médicaments, à l'exception de la distribution en gros, qui ne comprend pas de manipulation physique et qui consiste à négocier, indépendamment et au nom d'une personne physique ou morale.

Les personnes exerçant des activités de courtage sont soumises à une obligation de déclaration. Elles doivent avoir une adresse permanente et des coordonnées dans l'État membre où elles sont déclarées. Elles doivent communiquer sans délai à l'autorité compétente toute modification de ces informations.

Par définition, les courtiers n'acquièrent pas, n'approvisionnent pas et ne stockent pas de médicament. Par conséquent, les exigences relatives aux locaux, aux installations et aux équipements, telles qu'énoncées dans la directive 2001/83/CE ne s'appliquent pas. Toutefois, toutes les autres règles définies dans la directive 2001/83/CE qui s'appliquent aux distributeurs en gros s'appliquent également aux courtiers.

10.2. SYSTEME QUALITE

Le système qualité d'un courtier doit être défini par écrit, approuvé et tenu à jour. Il doit définir les responsabilités, les processus et la gestion du risque en relation avec ses activités.

Le système qualité doit comprendre un plan d'urgence qui garantit la mise en œuvre effective de toute action de rappel ou de retrait du marché initié par le fabricant du médicament concerné ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour ledit médicament ou ordonné par les autorités compétentes.

Les autorités compétentes doivent être immédiatement informées de toute offre de médicaments soupçonnés d'être falsifiés pour introduction dans la chaîne d'approvisionnement.

10.3. PERSONNEL

Tout membre du personnel impliqué dans des activités de courtage doit être formé à la législation nationale et européenne applicable et aux problématiques relatives aux médicaments falsifiés.

10.4. DOCUMENTATION

Les dispositions générales relatives à la documentation décrites au chapitre 4 s'appliquent.

En outre, les procédures et instructions suivantes, accompagnées des enregistrements correspondants, doivent être à minima en place :

- i) procédure de traitement des réclamations ;
- ii) procédure visant à signaler aux titulaires d'une autorisation de mise sur le marché et aux autorités compétentes tout médicament falsifié ou soupçonné de l'être ;
- iii) procédure d'appui à la gestion des rappels/retraits de lots du marché ;

iv) procédure visant à garantir que les médicaments ayant fait l'objet d'un courtage ont une autorisation de mise sur le marché ;

v) procédure de vérification que le fournisseur de médicaments (distributeur en gros, fabricant ou importateur) disposent respectivement de l'autorisation de distribution en gros, de fabrication ou d'importation dans l'État membre concerné et que leurs clients sont autorisés à approvisionner ou à dispenser les médicaments dans l'État membre concerné ;

vi) des enregistrements doivent être conservés soit sous forme de factures d'achat ou de vente ou sous forme électronique, soit sous toute autre forme appropriée, et doivent contenir pour toute transaction de courtage de médicaments au moins les renseignements suivants :

i) la date ;

ii) la dénomination du médicament ;

iii) la quantité de médicaments ayant fait l'objet de courtage ;

iv) les noms et adresses du fournisseur et du destinataire et le numéro de lot des médicaments concernés.

Les enregistrements doivent être mis à la disposition des autorités compétentes, à des fins d'inspection, pour la période prévue dans la législation et au moins pendant 5 ans.

Glossaire

Acquisition : Le fait d'obtenir, de se procurer, d'acheter des médicaments auprès de fabricants, d'importateurs ou de distributeurs en gros.

Approvisionnement : Toutes les activités consistant à fournir, à vendre, à céder à titre gratuit des médicaments à des distributeurs en gros, à des pharmacies d'officine, des pharmacies à usage intérieur, ou à des personnes autorisées ou habilitées à dispenser des médicaments au public.

Bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG) : Les BPDG font partie intégrante de l'assurance de la qualité qui garantit que la qualité des médicaments est maintenue à tous les stades de la chaîne d'approvisionnement, depuis le site du fabricant jusqu'à la pharmacie ou la personne autorisée ou habilitée à dispenser le médicament au public.

Détention : Stockage de médicaments.

Gestion du risque qualité : Processus systématique d'évaluation, de contrôle, de communication et de revue des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit.

Investigateur : Personne physique qui dirige et surveille la réalisation d'une recherche biomédicale sur l'être humain.

Médicament falsifié : Tout médicament comportant une fausse présentation:

a) de son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de son nom ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants ;

b) de sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché ;

c) ou de son historique, y compris des autorisations, des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés.

La présente définition n'inclut pas les défauts de qualité non intentionnels.

Procédure d'exportation : La procédure d'exportation permet la sortie des marchandises hors du territoire de l'Union européenne. Aux fins des présentes lignes directrices, l'approvisionnement par un État membre de l'UE de médicaments à un pays signataire de l'accord sur l'Espace économique européen n'est pas considéré comme une exportation.

Promoteur : Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain.

Qualification : Preuve qu'un équipement fonctionne correctement et qu'il donne réellement les résultats escomptés. Le terme de « validation » est parfois élargi et englobe le concept de qualification (définition reprise du glossaire des lignes directrices relatives aux BPF).

Système qualité : La somme de tous les aspects d'un système qui applique une politique de qualité et garantit que les objectifs de qualité sont atteints. (Ligne directrice Q9 de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation-ICH).

Transport : Déplacement de médicaments d'un lieu à un autre sans stockage intermédiaire pour des durées injustifiées.

Validation : Preuve que toute procédure, tout processus, tout équipement, tout matériel, toute activité ou tout système conduit réellement aux résultats escomptés (cf. qualification)

(définition reprise du glossaire des lignes directrices relatives aux BPF).

Zones franches et entrepôts francs : Les zones franches et entrepôts francs sont des parties du territoire douanier de la Communauté ou des locaux situés sur ce territoire, séparés du reste de celui-ci, dans lesquels :

a) les marchandises non communautaires sont considérées, pour l'application des droits à l'importation et des mesures de politique commerciale à l'importation, comme ne se trouvant pas sur le territoire douanier de la Communauté, pour autant qu'elles ne soient pas mises en libre pratique, ni placées sous un autre régime douanier, ni utilisées ou consommées dans des conditions autres que celles prévues par la réglementation douanière ;

b) les marchandises communautaires, pour lesquelles une réglementation communautaire spécifique le prévoit, bénéficient, du fait de leur placement en zone franche ou en entrepôt franc, de mesures se rattachant, en principe, à l'exportation des marchandises.

FIN DE DOCUMENT



DIRECTION DE L'INFORMATION LÉGALE ET ADMINISTRATIVE
26, RUE DESAIX - 75727 PARIS CEDEX 15

ACCUEIL COMMERCIAL : 01 40 15 70 10

N° 2014/9 *bis*