

Note explicative relative à la mise à jour du document « état de l'établissement » visé à l'article R.5124-46 du code de la santé publique

Conformément aux dispositions de l'article R. 5124-46 du code de la santé publique (CSP), les établissements pharmaceutiques adressent chaque année au directeur général de l'Afssaps un état de leur établissement.

La décision du 9 février 2009 du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé fixait la forme et le contenu de l'état des établissements pharmaceutiques, mentionnés aux 1° à 14° de l'art. R.5124-2 (JO du 21 février 2009).

Le décret n° 2009 – 741 du 19 juin 2009 (JO du 21 juin 2009) introduit un nouvel acteur dans la distribution en gros : la centrale d'achat pharmaceutique. L'article R. 5124-2 a été modifié pour ajouter à la liste des entreprises de distribution en gros, les centrales d'achat pharmaceutiques (15°).

Afin de prendre en compte l'évolution des entreprises pharmaceutiques dont certains établissements exercent à la fois plusieurs activités, par exemple des activités de fabrication et de distribution en gros, la nouvelle décision du 18 janvier 2010 réactualise l'état annuel qui regroupe dans un seul document l'ensemble des activités pharmaceutiques.

Cette note a pour objet de présenter les rubriques essentielles de chacune des fiches.

Le document « état de l'établissement » est un outil indispensable aux agents de l'Afssaps, notamment pour la direction de l'inspection et des établissements (DIE), d'où l'importance de la qualité des informations fournies. Ce document reprend les informations qualitatives et quantitatives relatives aux opérations pharmaceutiques réalisées dans l'établissement pharmaceutique, arrêtées au 31 décembre pour l'année écoulée.

Deux types de support sont acceptés pour la soumission du document « état de l'établissement ». Le choix pour la soumission à l'Afssaps doit se porter sur l'un ou l'autre des supports, sans coexistence des deux supports :

- version papier thermocollée (ou broche d'archivage) ;

Ou

- version sous format électronique (cf. modalités pratiques décrites dans la Foire aux Questions (FAQ)/novembre 2009).

Ce document étant consulté régulièrement par les inspecteurs, notamment en vue de préparer leurs inspections, une attention particulière devra être apportée :

- à la lisibilité des plans fournis (possibilité de fournir des plans au format A4 ou A3), s'agissant des plans des locaux et des systèmes de traitement d'air et de traitement et de distribution d'eau,
- aux listes des produits fabriqués et importés ;
- aux informations, désormais à renseigner systématiquement, relatives aux nombres de lots fabriqués, retraités ou refusés ou encore aux réclamations et anomalies ;
- aux pharmaciens enregistrés en qualité de pharmacien adjoint ou délégué d'un établissement ou encore en qualité de pharmacien responsable et intérimaire de l'entreprise.

Principales modifications apportées au document « état de l'établissement »

Fiche « A » : ENTREPRISE

Le paragraphe A.2 a été adapté au document « état de l'établissement » devenu commun à tous les statuts pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du CSP. Ainsi, lorsque l'établissement pharmaceutique est autorisé au titre de plusieurs statuts, l'ensemble des fiches correspondantes doit être renseigné.

Dans le tableau A.2.2 : *Activité de distribution et autre(s)*, l'activité de distribution par les centrales d'achat pharmaceutiques a été ajoutée suite au décret n°2009-741 du 19 juin 2009 modifiant l'article R. 5124-2 (15°).

Fiche « B » : EXPLOITANT

Fiche récapitulative de l'état des établissements (Annexe II):

L'annexe II intitulée « fiche récapitulative de l'état des établissements », est à compléter. Ce document synthétise les informations qualitatives et quantitatives relatives aux opérations pharmaceutiques réalisées dans l'établissement pharmaceutique, arrêtées au 31 décembre pour l'année écoulée.

Autorisations (Cf. B.2.)

Il est demandé de mentionner si des autorisations autres que celle délivrée au titre de l'établissement pharmaceutique ont été délivrées par les autorités compétentes correspondantes, s'agissant d'autorisations relatives aux :

- établissements pharmaceutiques vétérinaires,
- psychotropes et stupéfiants,
- régimes économiques douaniers.

Des informations relatives à ces autorisations sont disponibles en Annexe 1 du présent document. Seuls le titulaire, la date et le numéro de l'autorisation sont renseignés. La copie de l'autorisation ne doit pas être transmise.

Produits exploités dans l'année (Cf. B.3)

Le tableau B.3 doit comporter tous les médicaments, quelle que soit la procédure d'autorisation ou d'enregistrement pouvant avoir fait l'objet d'une opération d'exploitation au cours de l'année, à savoir non seulement les médicaments vendus dans l'année, mais aussi tous ceux sur le marché, et ce tant que leur date de péremption n'est pas atteinte.

Dans le cadre des *autorisations d'importation parallèle (AIP)*, telles que prévues aux articles R. 5121-115 à R. 5121-132 du CSP complétés par l'avis aux demandeurs consultable sur le site internet de l'Afssaps, et *des AMM délivrées en procédure décentralisée*, telles que prévues à l'article 28(1) de la directive 2001/83/CE modifiée, les médicaments bénéficiant de ce type d'autorisation doivent être mentionnés dans la liste des produits exploités, le cas échéant.

Effectif rattaché à l'établissement (Cf. B.4.)

L'effectif est réparti par secteur d'activité (i.e. pharmacovigilance, publicité ...). Toutefois, il est rappelé que les visiteurs médicaux ne sont pas comptabilisés dans l'effectif du personnel impliqué dans les opérations pharmaceutiques, au sens de l'article R. 5124-40 du CSP et n'influent donc pas sur le nombre réglementaire de pharmaciens adjoints, tel que déduit des dispositions de l'article R. 5124-38 du CSP.

Cet effectif tient compte du personnel réellement impliqué et responsable d'opérations constitutives du statut d'exploitant au sens de la réglementation pharmaceutique. Par exemple, pour l'opération de publicité, le personnel comptabilisé correspond aux personnes, y compris les pharmaciens, chargées du contrôle de la publicité au regard du code de la santé publique, des recommandations, de la commission chargée du contrôle de la publicité et sur le bon usage du médicament. Le personnel du marketing et les assistantes ne sont pas pris en compte.

Formation du personnel (Cf. B.6.)

Seules les formations qui concernent les opérations pharmaceutiques doivent être renseignées, s'agissant de la formation initiale et de la formation aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) qui sont applicables à tous les statuts pharmaceutiques, notamment aux exploitants et de la formation continue aux tâches effectuées.

Concernant la publicité, la formation repose sur la connaissance des articles L. 5122-1 à L. 5122-16 et R. 5122-1 à R. 5122-17 du CSP, ainsi qu'aux recommandations de la commission chargée du contrôle de la publicité et aux recommandations sur le bon usage des médicaments (*Cahier n°2* « Publicité et bon usage des médicaments » élaboré en 1997 et liste des recommandations diffusées par l'Afssaps).

Concernant la pharmacovigilance, elle est réalisée conformément aux articles R. 5121-150 et suivants du CSP et aux Bonnes pratiques de pharmacovigilance (arrêté du 28 avril 2005, J.O. le 26 mai 2005). S'agissant de la visite médicale, les référentiels sont notamment les articles L. 5122-11, L. 5122-12, et

R. 5122-11 du CSP et les articles L. 5122-10 et R. 5122-17 pour la remise d'échantillons de médicaments gratuits.

Procédures (Cf. B.7.)

La liste des procédures n'est pas exhaustive et peut être complétée. En outre, il est obligatoire d'indiquer les procédures relatives, d'une part aux opérations d'exploitation (publicité, suivi des lots ...), d'autre part à l'application des BPF (auto-inspection...) et aux exigences du CSP (risque de rupture de stock...). Cependant, certaines procédures ne concernent l'exploitant que lorsqu'il est également titulaire des AMM qu'il exploite, s'agissant notamment des activités liées à la sous-traitance (rédaction de cahier des charges, audits ...). Dans le cas inverse, la mention « NA » (pour Non Applicable) doit être indiquée.

Conformément à l'article R. 5124-2, 3° du CSP, l'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'AMM disposant d'un établissement pharmaceutique exploitant, soit par une autre entreprise disposant d'un établissement pharmaceutique exploitant, et ce pour le compte du titulaire de l'AMM ; ou encore par l'un et l'autre, chacun assurant une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'activité d'exploitation.

Les copies des procédures ne doivent pas accompagner le document « état de l'établissement », celles-ci étant examinées lors des inspections.

Systèmes de traitement informatisés des données (Cf. B.8.3.)

Seuls le nom, le type de logiciel et la date de validation sont à renseigner.

Suivi des fabricants et des prestataires de service (Cf. B.9. et B.10.)

Des informations relatives au *suivi des fabricants sous-traitants* et à la *maîtrise* d'opérations confiées à des *prestataires de service* ont été ajoutées. Les informations relatives au suivi des sous-traitants ne peuvent être renseignées que dans le cas où l'entreprise est titulaire des AMM qu'elle exploite. Dans le cas inverse, la mention « NA » (pour Non Applicable) doit être indiquée. Lorsque le titulaire n'assure pas lui-même l'exploitation, les audits des sous-traitants peuvent être réalisés par le titulaire ou par l'exploitant pour le compte de ce titulaire.

Concernant les prestataires de service et leur suivi, il est rappelé que la responsabilité des opérations confiées à des sociétés de service, telles que la publicité, la pharmacovigilance ou encore la visite médicale, reste pleine et entière sur le pharmacien responsable de l'entreprise possédant l'établissement exploitant.

Cependant les prestataires de visite médicale et de co-promotion doivent figurer dans le tableau B.9, comme tous les prestataires à qui sont confiées des opérations constitutives de l'activité d'exploitant.

Concernant *l'organisation de la distribution des médicaments*, il faut indiquer, pour chaque circuit de distribution, le nom de l'entreprise dépositaire, et si possible, le nom de l'entreprise ayant le statut de grossiste-répartiteur. Si des médicaments exploités sont distribués par le circuit de la vente directe, il faut l'indiquer dans la rubrique « autres structures », c.a.d. pharmacies d'officine.

Dans le tableau B.10 : *Organisation de la distribution des médicaments*, l'activité de distribution par les centrales d'achat pharmaceutiques a été ajoutée suite au décret n°2009-741 du 19 juin 2009 modifiant l'article R. 5124-2 (15°).

Ruptures de stock (Cf. B.11.)

Un chapitre relatif aux ruptures de stock ayant eu lieu depuis la dernière inspection a été ajouté, à renseigner le cas échéant, en indiquant le nom du médicament accompagné des dates de ruptures déclarées à l'Afssaps. Les dates effectives de rupture sont à préciser si elles sont différentes des précédentes.

Dans le cas inverse, la mention « NA » (pour Non Applicable) doit être indiquée.

Bilan des rappels (Cf. B. 12.)

Ce chapitre reprend l'ensemble des rappels de lots réalisés depuis la dernière inspection. En l'absence de rappel, la mention « NA » (pour Non Applicable) doit être indiquée.

Contrefaçon (Cf. B. 13.)

Au regard du nombre croissant de cas de contrefaçon observés dans et hors de l'Union européenne, la survenue de tels cas concernant des médicaments autorisés en France doit être précisée, ceci ne se substituant pas à la déclaration auprès du département de la veille sanitaire de la DIE, tel que prévu au point 6.24 des Bonnes pratiques de distribution en gros (arrêté du 30 juin 2000 publié au JO

le 19 juillet 2000), applicables à tous les établissements pharmaceutiques, qui stipule qu'en cas de produits contrefaits, les autorités compétentes et le titulaire de l'AMM du produit original doivent être informés sans délai.

Modifications techniques réalisées dans l'établissement depuis la dernière inspection (cf. B.14 a) & b)).

- a) un tableau relatif aux modifications substantielles mentionnées à l'article R. 5124-10 du CSP est à renseigner.*
- b) un tableau relatif aux modifications techniques non soumises à autorisation préalable mentionnées à l'article R. 5124-10-2 du CSP est à renseigner.*

Ces deux tableaux sont également à renseigner pour les fiches correspondantes aux autres statuts (fiche C à J).

Fiche « C » : FABRICATION / IMPORTATION

Fiche récapitulative de l'état des établissements (Annexe II):

L'annexe II intitulée « fiche récapitulative de l'état des établissements », est à compléter. Ce document synthétise les informations qualitatives et quantitatives relatives aux opérations pharmaceutiques réalisées dans l'établissement pharmaceutique, arrêtées au 31 décembre pour l'année écoulée.

Autorisations (Cf. C.1.2.)

Il est demandé de mentionner si des autorisations autres que celle délivrée au titre de l'établissement pharmaceutique ont été délivrées par les autorités compétentes correspondantes, s'agissant d'autorisations relatives aux :

- établissements pharmaceutiques vétérinaires,
- psychotropes et stupéfiants,
- régimes économiques douaniers,
- manipulations de radionucléides,
- manipulations des micro-organismes et toxines,
- installations classées dont SEVESO,

et s'agissant de l'agrément pour les fabricants de substances précurseurs de drogue.

Des informations relatives à ces autorisations sont disponibles en Annexes 1 et 2 du présent document.

Seuls le titulaire, la date et le numéro de l'autorisation sont renseignés. La copie de l'autorisation ne doit pas être transmise.

Types de produits fabriqués (C.1.3.)

Dans le cadre de la révision du format européen de l'autorisation d'ouverture des établissements pharmaceutiques (Cf. Annexe 3), notamment des annexes relatives à la fabrication et à l'importation de médicaments à usage humain, la liste des types de produits fabriqués tient compte de cette nouvelle classification qui est annexée également au document « état de l'établissement ». Les produits autres, tels que ceux mentionnés à l'article L. 4211-1 du CSP font partie du point 1.4.1.4 (*Autres (à préciser)*) de la nouvelle annexe de l'autorisation d'ouverture.

Sont à renseigner en C.1.3 c) les préparations magistrales fabriquées pour le compte d'officines, conformément à l'Article L. 5125-1 du CSP.

Sont à renseigner en C.1.3 d) les préparations hospitalières fabriquées pour le compte d'un établissement pharmaceutique rattaché à un établissement de santé ou fabriquées pour le compte d'une pharmacie à usage intérieur rattachée à un établissement de santé conformément à l'Art.3 de la Loi n° 2009 – 879 du 21/07/2009*.

* Cet item devra être complété à compter de la publication du décret prévu au 7° de l'article L. 5126-14 du CSP

Listes des produits fabriqués et/ou importés (Cf. C.1.3 & C1.4.)

Il convient de mentionner tous les médicaments fabriqués ou importés. Dans le cas des médicaments expérimentaux, il convient de renseigner *a minima* la dénomination commune et si possible, tout autre identifiant ou référence (nom de code, n° EUDRACT) dans la rubrique nom de spécialité. La classe thérapeutique peut éventuellement être indiquée.

Dans le cadre des autorisations d'importation parallèle (AIP), telles que prévues aux articles R.5121-115 à R. 5121-132 du CSP complétés par l'avis aux demandeurs consultable sur le site internet de l'Afssaps, et des AMM délivrées en procédure décentralisée, telles que prévues à l'article 28(1) de la directive 2001/83/CE modifiée, les médicaments bénéficiant de ce type d'autorisation doivent être mentionnés dans la liste des produits exploités, le cas échéant.

Astreinte pharmaceutique (Cf. C.2.2.)

Un paragraphe relatif à l'astreinte pharmaceutique est désormais à renseigner. L'astreinte pharmaceutique ne peut être mise en place qu'en dehors des plages horaires habituelles de

fonctionnement de l'établissement pharmaceutique. L'activité habituelle de nuit et/ou de week-end, même si celle-ci est moindre, ne peut être placée sous astreinte. En outre, la mise en place de l'astreinte pharmaceutique, n'est possible que pour des opérations pharmaceutiques, ayant lieu de manière ponctuelle, qualifiées de non critiques sur la base d'une analyse de criticité des dites opérations.

Plans (C.3.1.)

L'exigence du format A4 est remplacée par la nécessité de détenir des plans lisibles, les rendant ainsi plus exploitables, ce qui est souvent le cas avec un format A3. Il est demandé désormais de présenter également un plan en coupe si disponible et bien évidemment si ce dernier est pertinent afin de faciliter l'appréhension de la configuration d'un l'établissement liée par exemple à un procédé de fabrication, tel que l'alimentation gravitaire pour la production de formes sèches. Le plan des annexes de stockage est également à transmettre.

Ateliers (C.3.2.)

Indiquer le nombre d'ateliers de fabrication, de conditionnement, qu'il s'agisse de conditionnement primaire et/ou extérieur, ainsi que la surface de ceux-ci en fonction de la catégorie des produits tels que les produits stériles, les liquides, les semi- solides et les solides. Concernant les autres produits, il est possible de se référer à la nouvelle annexe de l'autorisation d'ouverture jointe au document « état de l'établissement » et des produits pharmaceutiques définis dans le CSP, s'agissant par exemple de produits mentionnés à l'article L. 4211-1.

Principales procédures (Cf. C.4.2.)

La liste des procédures a été mise à jour en tenant compte des nouvelles exigences réglementaires en matière de bonnes pratiques de fabrication, transposées en droit national ou en cours de transposition, par décision du directeur général de l'Afssaps. La liste des procédures n'est pas exhaustive et peut être complétée. Les titres ne sont pas imposés. Les copies des procédures ne doivent pas accompagner le document « état de l'établissement », celles-ci étant examinées lors des inspections.

Matières premières = mises en oeuvre dans l'année écoulée (C.5.3)

Dans le cadre de la transposition de la directive 2001/83/CE modifiée, notamment de l'article 46f, les détenteurs de l'autorisation de fabrication de médicaments doivent utiliser, en tant que matière première pour la fabrication de médicaments des substances actives (SA) fabriquées conformément aux bonnes pratiques de fabrication européennes applicables aux substances actives.

Compte-tenu des responsabilités contractuelles respectives du fabricant, de l'exploitant et du titulaire d'AMM, ce n'est pas nécessairement le fabricant libérateur du produit fini qui réalisera l'audit. Le fabricant libérateur, dont la personne qualifiée établit par ailleurs dans le cadre des demandes ou variations d'AMM la déclaration relative à la conformité aux BPF des substances actives, devra mettre à disposition des autorités compétentes le rapport d'audit, en français ou en anglais. Dès lors, un nouveau chapitre relatif aux substances actives mises en oeuvre en production a été ajouté à l'état de l'établissement.

Il est demandé de préciser si la sous-traitance des contrôles de la qualité de la matière première à usage pharmaceutique est totale (T) ou partielle (P) et de justifier cette sous-traitance conformément à l'article R. 5124-47 1° à 4° (ex : Appareillage, complexité de l'analyse et de son interprétation, manipulation délicate..)

Matières premières, articles de conditionnement ou produits refusés dans l'année (C.5.4.)

Les informations relevant de ce paragraphe sont désormais à renseigner systématiquement. Concernant les matières premières, une distinction est faite désormais entre les excipients et les substances actives.

Procédés validés ou revalidés les trois dernières années (C.5.5.)

Les informations relevant de ce paragraphe sont désormais à renseigner systématiquement.

Libération des lots (C.5.2)

Une brève description des modalités de libération des produits finis est à formuler notamment le cas échéant les modalités de libération paramétrique* (identification de la spécialité et de son conditionnement.)

*Libération paramétrique :

Système de libération des produits stérilisés dans leur récipient final basé sur des contrôles réalisés en cours de fabrication, des informations enregistrés en cours de stérilisation et la conformité aux exigences spécifiques des BPF.

Fabrication confiées en sous-traitance (C 71)

A ce niveau, une explication justifiant la sous-traitance de certaines opérations est à renseigner.

Distribution, réclamations et rappel (C.8.1)

Dans le tableau C.8.1 : *Organisation de la distribution des médicaments*, l'activité de distribution par les centrales d'achat pharmaceutiques a été ajouté suite au décret n°2009-741 du 19 juin 2009 modifiant l'article R. 5124-2.

Modifications techniques réalisées dans l'établissement depuis la dernière inspection (C.10)

Voir le point B.14 de la fiche B.

Contrefaçon (Cf. C.11.)

Au regard du nombre croissant de cas de contrefaçon observés dans et hors de l'Union européenne, la survenue de tels cas concernant des médicaments autorisés en France doit être précisée, ceci ne se substituant pas à la déclaration auprès du département de la veille sanitaire de la DIE, tel que prévu au point 6.24 des Bonnes pratiques de distribution en gros (arrêté du 30 juin 2000 publié au JO le 19 juillet 2000), applicables à tous les établissements pharmaceutiques, qui stipule qu'en cas de produits contrefaits, les autorités compétentes, le titulaire de l'AMM relative au produit original ou l'exploitant doivent être informés sans délai.

« FICHE D » : DEPOSITAIRE

Autorisations (Cf. D.1.2)

Il est demandé de mentionner si des autorisations autres que celle délivrée au titre de l'établissement pharmaceutique ont été délivrées par les autorités compétentes correspondantes, s'agissant d'autorisation relative aux :

- établissements pharmaceutiques vétérinaires,
- psychotropes et stupéfiants,
- régimes économiques douaniers.

Des informations relatives à ces autorisations sont disponibles en Annexe 1 du présent document. Seuls le titulaire, la date et le numéro de l'autorisation sont renseignés. La copie de l'autorisation ne doit pas être transmise.

Produits distribués (Cf. D.1.3)

Il convient d'améliorer la traçabilité au lot qui devrait être réalisée tout au long de la chaîne de distribution du médicament. Considérant que la sécurisation de la chaîne de distribution est une exigence communautaire, il convient de rappeler que même dans le cas de distribution hors du territoire national, les dispositions prévues par les articles R. 5124-42 à R. 5124-45 du CSP ne deviennent pas caduques : les destinataires doivent être autorisés à recevoir de tels produits, d'où la nécessité d'être en mesure de justifier la qualité de ces destinataires. C'est dans ce contexte que la liste exhaustive des produits distribués a été remplacée par une évaluation de la répartition de la distribution des produits en fonction du type de destinataire. Les pourcentages des produits distribués en France et hors du territoire national sont à renseigner en termes d'unités commercialisées, en précisant la qualité des destinataires.

Lorsque les destinataires de ces produits sont différents de ceux prévus dans le document « état de l'établissement », s'agissant des grossistes-répartiteurs, des pharmacies d'officine et des pharmacies des établissements de santé, une liste exhaustive de ces destinataires doit être annexée au document.

Ventilation et maîtrise de la température – Traitement de l'air (Cf. D.3.3 – D.3.4.)

Le non respect des conditions de conservation, telles que celles décrites dans l'AMM, a été constaté lors d'inspections, ce qui peut présenter un risque pour la santé publique, s'agissant plus particulièrement des produits thermosensibles. Il convient donc de rappeler la nécessité de maîtriser la température, dans le respect des points 3.18 à 3.22 des Bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG, arrêté du 30 juin 2000 publié au JO le 19 juillet 2000), s'agissant des points suivants :

- établissement d'une cartographie de température, tenant compte des phénomènes de saisonnalité, afin de définir les points critiques qui feront l'objet d'une attention particulière ;
- enregistrement et contrôle de la température, *a minima* au niveau des points critiques déterminés ;
- maîtrise avec système de chauffage et de refroidissement.

Deux chapitres ont donc été ajoutés. Les mesures mises en place afin d'assurer les conditions de conservation au sein des locaux de stockage doivent être décrites. Le chapitre relatif au traitement de l'air est à renseigner le cas échéant. Dans le cas inverse, la mention « NA » (pour Non Applicable) doit être indiquée.

Procédures (D.4.2.)

La liste des procédures a été mise à jour en tenant compte des exigences réglementaires, notamment en matière de BPDG. *A minima*, il s'agit de procédures obligatoirement présentes et appliquées chez les dépositaires. La liste des procédures n'est donc pas exhaustive et peut être complétée. Les titres ne sont pas imposés. Les copies des procédures ne doivent pas accompagner le document « état de l'établissement », celles-ci étant examinées lors des inspections.

Contrefaçon (Cf. D.4.3)

Au regard du nombre croissant de cas de contrefaçon observés dans et hors l'Union européenne, la survenue de tels cas concernant des médicaments autorisés en France doit être précisée, ceci ne se substituant pas à la déclaration auprès du département de la veille sanitaire de la DIE. Ce point n'est

à renseigner que lors de constatation de cas de contrefaçon au sein de l'établissement, conformément au point 6.24 des BPDG qui stipule qu'en cas de produits contrefaits, les autorités compétentes, le titulaire de l'AMM relative au produit original ou l'exploitant doivent être informés sans délai.

Modifications techniques réalisées dans l'établissement depuis la dernière inspection (D.6.3)

Voir le point B.14 de la fiche B.

FICHE E : GROSSISTE-REPARTITEUR

Autorisations (Cf. E.1.2)

Il est demandé de mentionner si des autorisations autres que celle délivrée au titre de l'établissement pharmaceutique ont été délivrées par les autorités compétentes correspondantes, s'agissant d'autorisation relative aux :

- établissements pharmaceutiques vétérinaires,
- psychotropes et stupéfiants,
- régimes économiques douaniers.

Des informations relatives à ces autorisations sont disponibles en Annexe 1 du présent document. Seuls le titulaire, la date et le numéro de l'autorisation sont renseignés. La copie de l'autorisation ne doit pas être transmise.

Produits distribués (Cf. E.1.3)

Il convient d'améliorer la traçabilité au lot qui devrait être réalisée tout au long de la chaîne de distribution du médicament. Considérant que la sécurisation de la chaîne de distribution est une exigence communautaire, il convient de rappeler que même dans le cas de distribution hors du territoire nationale, les dispositions prévues par les articles R. 5124-42 à R. 5124-45 du CSP ne deviennent pas caduques : les destinataires doivent être autorisés à recevoir de tels produits, d'où la nécessité d'être en mesure de justifier la qualité de ces destinataires. C'est dans ce contexte que la liste exhaustive des produits distribués a été remplacée par une évaluation de la répartition de la distribution des produits en fonction du type de destinataires. Les pourcentages des produits distribués en France et hors du territoire national sont à renseigner en termes d'unités commercialisées, en précisant la qualité des destinataires. Lorsque les destinataires de ces produits sont différents de ceux prévus dans le document « état de l'établissement », s'agissant des pharmacies d'officine, des pharmacies des établissements de santé et des distributeurs en gros, une liste exhaustive de ces destinataires doit être annexée au document.

Le grossiste-répartiteur peut réaliser de droit une activité de centrale d'achat pharmaceutique (CAP) (2^e alinéa du 5^o de l'art. R.5124-2). En conséquence, afin de distinguer l'activité « grossiste/répartiteur » (1^e alinéa du 5^o de l'art. R.5124-2) de celle de « centrale d'achat pharmaceutique » (CAP) (2^e alinéa du 5^o de l'art. R.5124-2), deux tableaux distincts (E.1.3.1 et E.1.3.2) sont désormais à renseigner concernant les produits distribués dans l'année.

Nombres de médicaments référencés (E.1.4.)

Il a été constaté lors d'inspections que certains établissements grossistes-répartiteurs ne respectaient pas les missions de service public qui leur sont imposées, telles que décrites à l'article R. 5124-59 du CSP, s'agissant notamment de la détention des 9/10^{ème} des médicaments effectivement exploités en France. C'est dans ce contexte qu'un chapitre relatif aux médicaments référencés et à leurs mouvements au cours de l'année, a été mis en place, permettant ainsi d'apprécier le respect des dispositions du CSP précitées.

Donneurs d'ordre (E.1.5)

Le grossiste-répartiteur peut réaliser de droit une activité de centrale d'achat pharmaceutique (CAP) (2^e alinéa du 5^o de l'art. R.5124-2). Cette activité peut être réalisée d'ordre et pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine ou de structures mentionnées à l'article D.5125-24-1 (structure de regroupement à l'achat). C'est dans ce contexte, qu'un nouveau tableau : Donneur d'ordre (E.1.5) a été inclus.

Les différents donneurs d'ordre et la date du contrat en vigueur sont à renseigner.

Ventilation et maîtrise de la température – Traitement de l'air (Cf. E.3.3 – E.3.4.)

Le non respect des conditions de conservation, telles que celles décrites dans l'AMM, a été constaté lors d'inspections, ce qui peut présenter un risque pour la santé publique, s'agissant plus particulièrement des produits thermosensibles. Il convient donc de rappeler la nécessité de maîtriser la température, dans le respect des points 3.18 à 3.22 des Bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG, arrêté du 30 juin 2000 publié au JO le 19 juillet 2000), s'agissant des points suivants :

- établissement d'une cartographie de température, tenant compte des phénomènes de saisonnalité, afin de définir les points critiques qui feront l'objet d'une attention particulière ;
- enregistrement et contrôle de la température, *a minima* au niveau des points critiques déterminés ;
- maîtrise avec système de chauffage et de refroidissement.

Deux chapitres ont donc été ajoutés. Les mesures mises en place afin d'assurer les conditions de conservation au sein des locaux de stockage doivent être décrites. Le chapitre relatif au traitement de l'air est à renseigner le cas échéant. Dans le cas inverse, la mention « NA » (pour Non Applicable) doit être indiquée.

E.3.5. Système de traitement informatisé des données

Afin de distinguer l'activité « grossiste/répartiteur » (1^e alinéa du 5^o de l'art. R.5124-2) de celle de « centrale d'achat pharmaceutique » (CAP) (2^e alinéa du 5^o de l'art. R.5124-2), deux tableaux distincts (E.5.3.1 et E.5.3.2) sont désormais à renseigner concernant le système de traitement informatisé des données.

Procédures (E.4.2.)

La liste des procédures a été mise à jour en tenant compte des exigences réglementaires, en matière de BPDG et du CSP, s'agissant par exemple de procédures décrivant les dispositions mises en place afin de garantir la livraison en 24 heures des officines faisant partie du secteur géographique de répartition revendiqué, dans le respect des missions de service public mentionnées à l'article R. 5124-59. *A minima*, il s'agit de procédures obligatoirement présentes et appliquées chez les grossistes-répartiteurs.

La liste des procédures n'est donc pas exhaustive et peut être complétée. Les titres ne sont pas imposés. Les copies des procédures ne doivent pas accompagner le document « état de l'établissement », celles-ci étant examinées lors des inspections.

Contrefaçon (Cf. E.4.3.)

Au regard du nombre croissant de cas de contrefaçon observés dans et hors l'Union européenne, la survenue de tels cas concernant des médicaments autorisés en France doit être précisée, ceci ne se substituant pas à la déclaration auprès du département de la veille sanitaire de la DIE. Ce point n'est à renseigner que lors de constatation de cas de contrefaçon au sein de l'établissement, conformément au point 6.24 des BPDG qui stipule qu'en cas de produits contrefaits, les autorités compétentes, le titulaire de l'AMM relative au produit original ou l'exploitant doivent être informés sans délai.

Modifications techniques réalisées dans l'établissement depuis la dernière inspection (E.6.3)

Voir le point B.14 de la fiche B.

**FICHE F : DISTRIBUTEUR EN GROS DE PRODUITS AUTRES QUE LES MEDICAMENTS,
DISTRIBUTEUR EN GROS A L'EXPORTATION, DISTRIBUTEUR EN GROS A VOCATION HUMAINITAIRE, DISTRIBUTEUR EN GROS DE MEDICAMENTS DERIVES DU SANG,
DISTRIBUTEUR DE MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX**

Autorisations (Cf. F.1.2.)

Il est demandé de mentionner si des autorisations autres que celle délivrée au titre de l'établissement pharmaceutique ont été délivrées par les autorités compétentes correspondantes, s'agissant d'autorisation relative aux :

- établissements pharmaceutiques vétérinaires,
- psychotropes et stupéfiants,
- régimes économiques douaniers

Des informations relatives à ces autorisations sont disponibles en Annexe 1 du présent document. Seuls le titulaire, la date et le numéro de l'autorisation sont renseignés. La copie de l'autorisation ne doit pas être transmise.

Produits distribués (Cf. F.1.3.)

Il convient d'améliorer la traçabilité au lot qui devrait être réalisée tout au long de la chaîne de distribution du médicament. Considérant que la sécurisation de la chaîne de distribution est une exigence communautaire, il convient de rappeler que même dans le cas de distribution hors du territoire nationale, les dispositions prévues par les articles R. 5124-42 à R. 5124-45 du CSP ne deviennent pas caduques : les destinataires doivent être autorisés à recevoir de tels produits, d'où la nécessité d'être en mesure de justifier la qualité de ces destinataires. C'est dans ce contexte que la liste exhaustive des produits distribués a été remplacée par une évaluation de la répartition de la distribution des produits en fonction du type de destinataires. Lorsque les destinataires de ces produits sont différents de ceux prévus dans le document « état de l'établissement », s'agissant des grossistes-répartiteurs, des pharmacies d'officine et des pharmacies des établissements de santé, une liste exhaustive de ces destinataires doit être annexée au document. L'origine des produits doit être précisée, sous forme de pourcentage, en fonction du pays d'origine et en précisant le nom de ces fournisseurs. Ces pourcentages sont fonction d'unités commercialisées.

Ventilation et maîtrise de la température – Traitement de l'air (Cf. F.3.3 – F.3.4.)

Le non respect des conditions de conservation, telles que celles décrites dans l'AMM, a été constaté lors d'inspections, ce qui peut présenter un risque pour la santé publique, s'agissant plus particulièrement des produits thermosensibles. Il convient donc de rappeler la nécessité de maîtriser la température, dans le respect des points 3.18 à 3.22 des Bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG, arrêté du 30 juin 2000 publié au JO le 19 juillet 2000), s'agissant des points suivants :

- enregistrement et contrôle la température,
- établissement d'une cartographie de température, tenant compte des phénomènes de saisonnalité,
- maîtrise avec système de chauffage et refroidissement.

Deux chapitres ont donc été ajoutés. Les mesures mises en place afin d'assurer les conditions de conservation au sein des locaux de stockage doivent être décrites. Le chapitre relatif au traitement de l'air est à renseigner le cas échéant. Dans le cas inverse, la mention « NA » (pour Non Applicable) doit être indiquée.

Procédures (F.4.2.)

La liste des procédures a été mise à jour en tenant compte des exigences réglementaires, notamment en matière de BPDG. La liste des procédures n'est pas exhaustive et peut être complétée. Les titres ne sont pas imposés. Les copies des procédures ne doivent pas accompagner le document « état de l'établissement », celles-ci étant examinées lors des inspections.

Contrefaçon (Cf. F.4.3.)

Au regard du nombre croissant de cas de contrefaçon observés dans et hors l'Union européenne, la survenue de tels cas concernant des médicaments autorisés en France doit être précisée, ceci ne se

substituant pas à la déclaration auprès du département de la veille sanitaire de la DIE. Ce point n'est à renseigner que lors de constatation de cas de contrefaçon au sein de l'établissement, conformément au point 6.24 des BPDG qui stipule qu'en cas de produits contrefaits, les autorités compétentes, le titulaire de l'AMM relative au produit original ou l'exploitant doivent être informés sans délai.

Modifications techniques réalisées dans l'établissement depuis la dernière inspection (F.6.3)

Voir le point B.14 de la fiche B.

FICHE G : DISTRIBUTEUR EN GROS DE PLANTES MEDICINALES

Autorisations (Cf. G.1.2)

Il est demandé de mentionner si des autorisations autres que celle délivrée au titre de l'établissement pharmaceutique ont été délivrées par les autorités compétentes correspondantes, s'agissant d'autorisation relative aux :

- établissements pharmaceutiques vétérinaires,
- psychotropes et stupéfiants,
- régimes économiques douaniers.

Des informations relatives à ces autorisations sont disponibles en Annexe 1 du présent document. Seuls le titulaire, la date et le numéro de l'autorisation sont renseignés. La copie de l'autorisation ne doit pas être transmise.

Plantes médicinales distribuées (Cf. G.1.3)

Il convient d'améliorer la traçabilité au lot qui devrait être réalisée tout au long de la chaîne de distribution du médicament. Considérant que la sécurisation de la chaîne de distribution est une exigence communautaire, il convient de rappeler que même dans le cas de distribution hors du territoire nationale, les dispositions prévues par les articles R. 5124-42 à R. 5124-45 du CSP ne deviennent pas caduques : les destinataires doivent être autorisés à recevoir de tels produits, d'où la nécessité d'être en mesure de justifier la qualité de ces destinataires. C'est dans ce contexte que la liste exhaustive des plantes médicinales distribuées a été remplacée par une évaluation de la répartition de la distribution de celles-ci en fonction de leur origine et des destinataires. Lorsque les destinataires sont différents de ceux prévus dans le document « état de l'établissement », s'agissant des grossistes-répartiteurs, des pharmacies d'officine et des pharmacies des établissements de santé, une liste exhaustive de ces destinataires doit être annexée au document. Le nom des fournisseurs ainsi que les quantités reçues doivent être précisés.

Ventilation et maîtrise de la température et de l'humidité (Cf. G.3.3)

Le non respect des conditions de conservation a été constaté lors d'inspections et peut présenter un risque pour la santé publique, s'agissant plus particulièrement des produits thermosensibles. Il convient donc de rappeler la nécessité de maîtriser la température, dans le respect des points 3.18 à 3.22 des Bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG, arrêté du 30 juin 2000 publié au JO le 19 juillet 2000), s'agissant des points suivants :

- enregistrement et contrôle la température,
- établissement d'une cartographie de température, tenant compte des phénomènes de saisonnalité,
- maîtrise avec système de chauffage et refroidissement.

Un nouveau chapitre a donc été ajouté. Les mesures mises en place afin d'assurer les conditions de conservation au sein des locaux de stockage doivent être décrites.

Procédures (G.4.2.)

La liste des procédures a été mise à jour en tenant compte des exigences réglementaires, notamment en matière de BPDG. *A minima*, il s'agit de procédures obligatoirement présentes et appliquées chez les distributeurs de plantes médicinales. La liste des procédures n'est donc pas exhaustive et peut être complétée. Les titres ne sont pas imposés. Les copies des procédures ne doivent pas accompagner le document « état de l'établissement », celles-ci étant examinées lors des inspections.

Contrefaçon (Cf. G.4.3)

Au regard du nombre croissant de cas de contrefaçon observés dans et hors l'Union européenne, la survenue de tels cas concernant des médicaments autorisés en France doit être précisée, ceci ne se substituant pas à la déclaration auprès du département de la veille sanitaire de la DIE. Ce point n'est à renseigner uniquement que lors de constatation de cas de contrefaçon au sein de l'établissement, conformément au point 6.24 des BPDG qui stipule qu'en cas de produits contrefaits, les autorités compétentes, le titulaire de l'AMM relative au produit original ou l'exploitant doivent être informés sans délai.

Modifications techniques réalisées dans l'établissement depuis la dernière inspection (G.6.3)
Voir le point B.14 de la fiche B.

FICHE H : DISTRIBUTEUR DE GAZ MEDICINAUX

Autorisations (Cf. H.1.2)

Il est demandé de mentionner si des autorisations autres que celle délivrée au titre de l'établissement pharmaceutique ont été délivrées par les autorités compétentes correspondantes, s'agissant d'autorisation relative aux :

- établissements pharmaceutiques vétérinaires,
- psychotropes et stupéfiants,
- régimes économiques douaniers.

Des informations relatives à ces autorisations sont disponibles en Annexe 1 du présent document. Seuls le titulaire, la date et le numéro de l'autorisation sont renseignés. La copie de l'autorisation ne doit pas être transmise.

Gaz distribués (Cf. H.1.3)

Il convient d'améliorer la traçabilité au lot qui devrait être réalisée tout au long de la chaîne de distribution du médicament. C'est dans ce contexte que la liste exhaustive des gaz distribués a été remplacée par une évaluation de la répartition de la distribution des gaz en fonction du type de destinataires et des fournisseurs. Lorsque les destinataires de ces produits sont différents de ceux prévus dans le document « état de l'établissement », s'agissant des structures dispensatrices, des pharmacies d'officine et des pharmacies des établissements de santé, une liste exhaustive de ces destinataires doit être annexée au document. Le nom des fournisseurs doit être précisé.

Procédures (H.4.2.)

La liste des procédures a été mise à jour en tenant compte des exigences réglementaires, notamment en matière de Bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG, arrêté du 30 juin 2000 publié au JO le 19 juillet 2000). *A minima*, il s'agit de procédures obligatoirement présentes et appliquées chez les distributeurs de gaz médicaux. La liste des procédures n'est donc pas exhaustive et peut être complétée. Les titres ne sont pas imposés. Les copies des procédures ne doivent pas accompagner le document « état de l'établissement », celles-ci étant examinées lors des inspections.

Contrefaçon (Cf. H.4.3)

Au regard du nombre croissant de cas de contrefaçon observés dans et hors l'Union européenne, la survenue de tels cas concernant des médicaments autorisés en France doit être précisée, ceci ne se substituant pas à la déclaration obligatoire auprès du département de la veille sanitaire de la DIE. Ce point n'est à renseigner que lors de constatation de cas de contrefaçon au sein de l'établissement, conformément au point 6.24 des BPDG qui stipule qu'en cas de produits contrefaits, les autorités compétentes, le titulaire de l'AMM relative au produit original ou l'exploitant doivent être informés sans délai.

Modifications techniques réalisées dans l'établissement depuis la dernière inspection (H.6.3)

Voir le point B.14 de la fiche B.

FICHE "J" : ÉTABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE CENTRALE D'ACHAT PHARMACEUTIQUE

Suite au décret n° 2009-741 du 19 juin 2009 (JO du 21 juin 2009) qui introduit un nouvel acteur dans la distribution en gros : la centrale d'achat pharmaceutique, l'article R. 5124-2 a été modifié pour ajouter à la liste des statuts de distribution en gros, les centrales d'achat pharmaceutiques (15°). Une fiche complémentaire a été créée dans l'état des lieux afin de décrire cette nouvelle activité pharmaceutique.

Autorisations (Cf. J.1.2)

Il est demandé de mentionner si des autorisations autres que celle délivrée au titre de l'établissement pharmaceutique ont été délivrées par les autorités compétentes correspondantes, s'agissant d'autorisation relative aux :

- établissements pharmaceutiques vétérinaires,
- psychotropes,
- autres activités relevant de l'article R.5124-2 du CSP
- régimes économiques douaniers.

Des informations relatives à ces autorisations sont disponibles en Annexe 1 du présent document. Seuls le titulaire, la date et le numéro de l'autorisation sont renseignés. La copie de l'autorisation ne doit pas être transmise.

Produits distribués (Cf. J.1.3)

Il convient d'améliorer la traçabilité au lot qui devrait être réalisée tout au long de la chaîne de distribution du médicament. C'est dans ce contexte que la liste exhaustive des produits distribués a été remplacée par une évaluation de la répartition de la distribution des produits en fonction du type de destinataires.

Les pourcentages des produits distribués en France sont à renseigner en termes d'unités commercialisées, en précisant la qualité des donneurs d'ordre (SRA, officines et propre compte).

Donneurs d'ordre (J.1.4)

La centrale d'achat pharmaceutique est une entreprise se livrant, soit en son nom et pour son compte, soit d'ordre et pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine ou de structures mentionnées à l'article D. 5125-24-1 (SRA) à l'achat et au stockage de médicaments non remboursables, en vue de leur distribution en gros et en l'état à des pharmaciens titulaires d'officine.

Les différents donneurs d'ordre et la date du contrat en vigueur sont à renseigner.

Ventilation et maîtrise de la température – Traitement de l'air (Cf. J.3.3 – J.3.4)

Le non respect des conditions de conservation, telles que celles décrites dans l'AMM, a été constaté lors d'inspections d'établissement de distributeur en gros, ce qui peut présenter un risque pour la santé publique, s'agissant plus particulièrement des produits thermosensibles. Il convient donc de rappeler la nécessité de maîtriser la température, dans le respect des points 3.18 à 3.22 des Bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG, arrêté du 30 juin 2000 publié au JO le 19 juillet 2000), s'agissant des points suivants :

- établissement d'une cartographie de température, tenant compte des phénomènes de saisonnalité, afin de définir les points critiques qui feront l'objet d'une attention particulière ;
- enregistrement et contrôle de la température, *a minima* au niveau des points critiques déterminés ;
- maîtrise avec système de chauffage et de refroidissement.

Les mesures mises en place afin d'assurer les conditions de conservation au sein des locaux de stockage doivent être décrites. Le chapitre relatif au traitement de l'air est à renseigner le cas échéant. Dans le cas inverse, la mention « NA » (pour Non Applicable) doit être indiquée.

Procédures (J.4.2.)

La liste des procédures tient en tenant compte des exigences réglementaires, notamment en matière de BPDG. *A minima*, il s'agit de procédures obligatoirement présentes et appliquées chez les

centrales d'achat pharmaceutiques. La liste des procédures n'est donc pas exhaustive et peut être complétée. Les titres ne sont pas imposés. Les copies des procédures ne doivent pas accompagner le document « état de l'établissement », celles-ci étant examinées lors des inspections.

Contrefaçon (Cf. J.4.3.)

Au regard du nombre croissant de cas de contrefaçon observés dans et hors l'Union européenne, la survenue de tels cas concernant des médicaments autorisés en France doit être précisée, ceci ne se substituant pas à la déclaration auprès du département de la veille sanitaire de la DIE. Ce point n'est à renseigner que lors de constatation de cas de contrefaçon au sein de l'établissement, conformément au point 6.24 des BPDG qui stipule qu'en cas de produits contrefaits, les autorités compétentes, le titulaire de l'AMM relative au produit original ou l'exploitant doivent être informés sans délai.

Modifications techniques réalisées dans l'établissement depuis la dernière inspection (J.6.3)

Voir le point B.14 de la fiche B.