

The logo for ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) features the lowercase letters 'ansm' in a bold, sans-serif font. The 'a' is purple, 'n' is green, 's' is blue, 'm' is purple, and 'm' is green.

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# Retour sur les inspections de distributeurs

**Myriam BALME**  
**Laila YAHI**

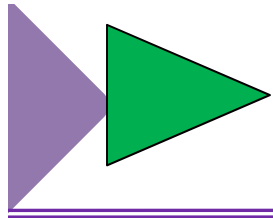
IPPLF  
Direction de l'inspection  
23 - 24 mars 2016



# SOMMAIRE

---

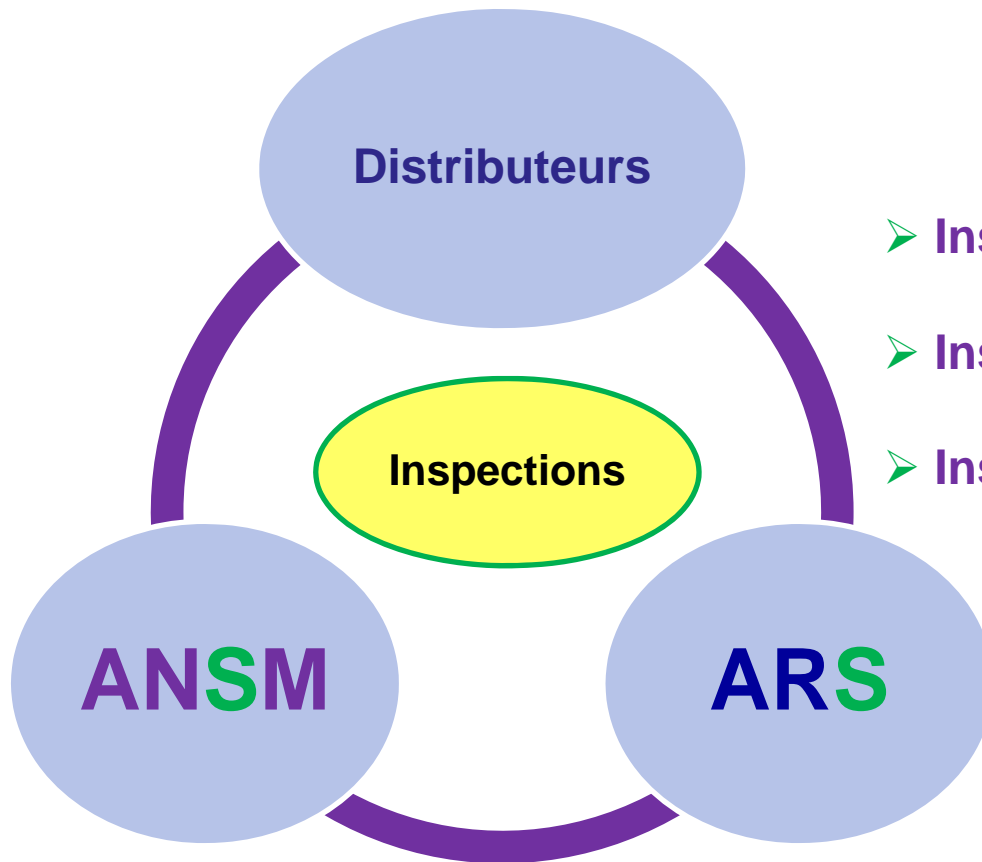
- **RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE**
  
- **NOUVELLES BPDG : PRINCIPAUX CHANGEMENTS**
  
- **SYNTHESE DES DERNIERES CAMPAGNES D'INSPECTIONS**
  - ❑ **Ecart constaté en inspection toutes criticités confondues**
  - ❑ **Ecart ayant conduit à des LPI / LI / DPS**
  
- **ATTENTES ET AXES D'AMELIORATION**



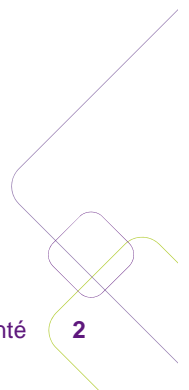
# RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE

## *Processus inspections des distributeurs en gros*

### □ ETROITE COLLABORATION ANSM / ARS



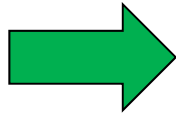
- Inspections ARS sous l'égide de l'ANSM
- Inspections conjointes ANSM / ARS
- Inspections ANSM



# RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE

## *Nouvelles BPDG*

### □ PARUTION AU BO : 17 JUIN 2014



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

◆ Arrêté du 30 juin 2000 abrogé

◆ Remplacé par BPDG 2014/9 bis:

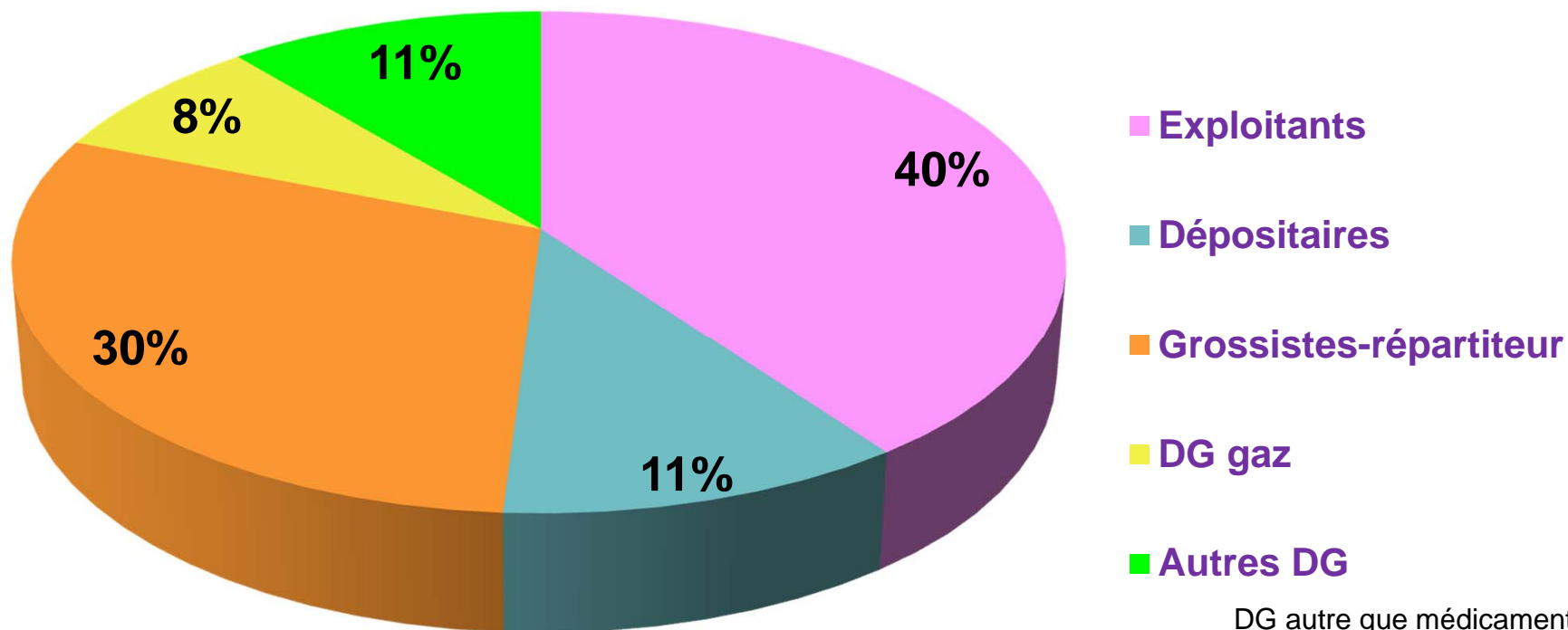
*Opposabilité du texte français:*

*-> 17 juin 2014 parution au BO*

# RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE

## *Etablissements pharmaceutiques Distributeurs en Gros (DG)*

### □ REPARTITION DES DG

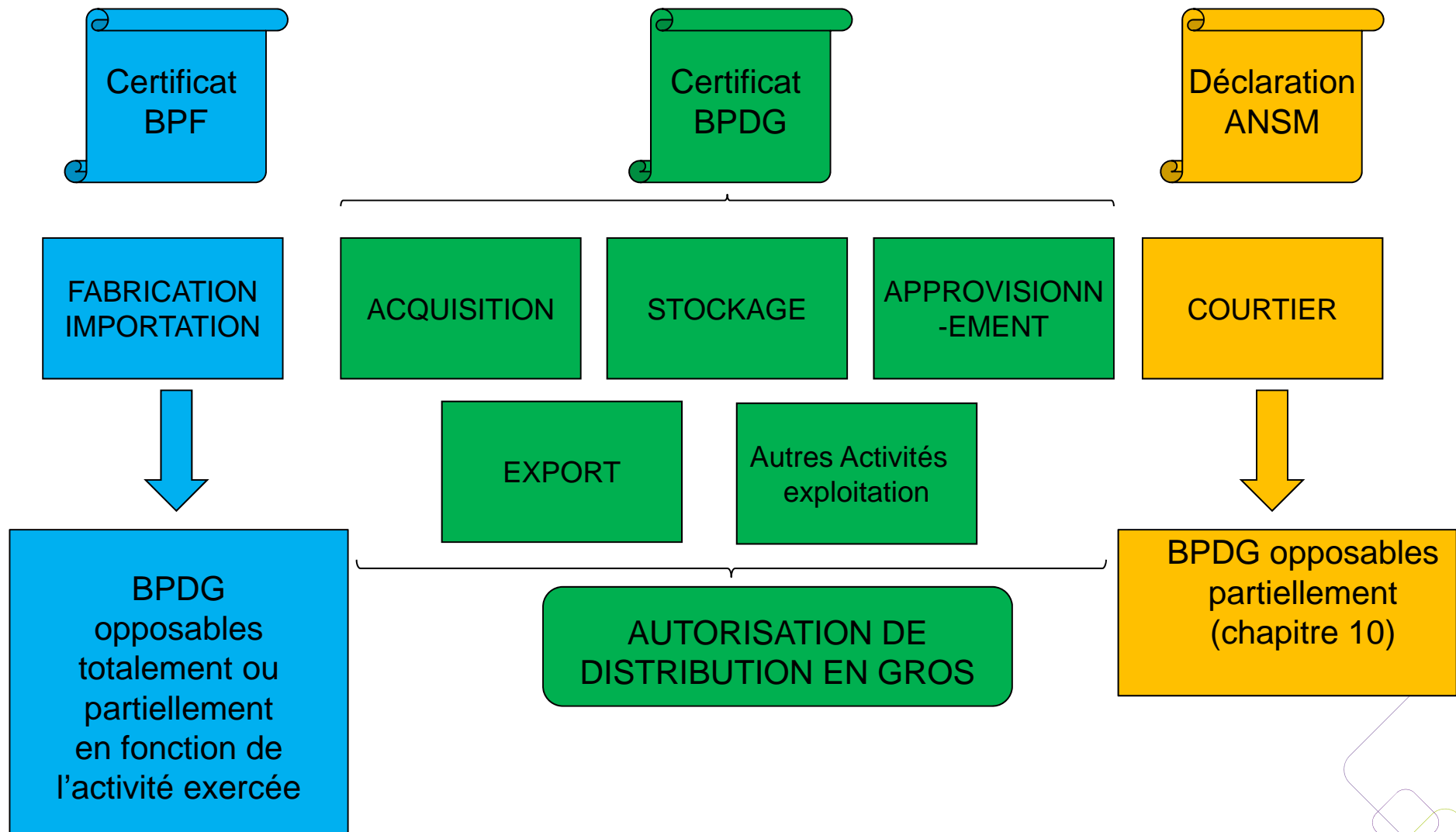


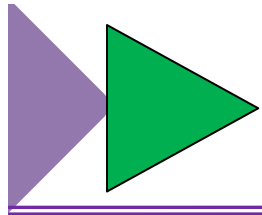
**Nouveaux acteurs (nouvelles BPDG) :**  
**Exploitants**  
**Courtiers**  
**Zones franches et entrepôts francs**

DG autre que médicaments  
DG à l'export  
DG à titre humanitaire  
DG Medex  
DG plantes  
DG armées

# RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE

## *Etablissements pharmaceutiques DG*





# RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE

## *Etablissements pharmaceutiques DG*

### □ AUTORISATION DE DISTRIBUTEURS EN GROS

#### Partie décisionnelle

Le directeur général,

Vu ...

Vu...

Décide :

Art. 1 : La société...

Art. 2 : ...

*Suppression en avril-  
mai 2015*

#### Partie synthétique

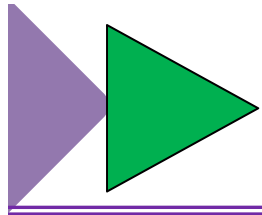
1. Numéro de l'autorisation
2. Nom du titulaire de l'autorisation
3. Adresse de l'établissement pharmaceutique
4. Siège social du titulaire de l'autorisation
5. Champ d'application de l'autorisation : voir annexe 1 (distributeur)
6. Base juridique de l'autorisation
7. Nom du responsable de l'autorité compétente de l'Etat membre qui délivre les autorisations de fabrication / distribution
8. Signature
9. Date
10. Annexe jointe

#### Annexe 1 (distributeur)

##### **1. MÉDICAMENTS**

##### **2. OPÉRATIONS DE DISTRIBUTION EN GROS AUTORISÉES**

##### **3. MÉDICAMENTS AYANT DES EXIGENCES PARTICULIÈRES**



# RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE

## *Nouvelles BPDG : Principaux changements*

### □ RENFORCEMENT DU SYSTÈME QUALITE

➤ Implication de la direction de l'établissement

▪ Mise en place

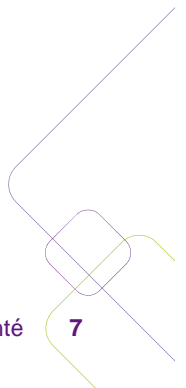
▪ Surveillance

➤ Démarche d'amélioration continue (revue de direction)

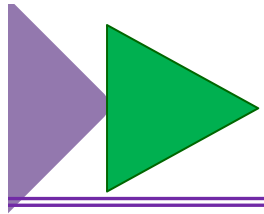
➤ Prise en compte des écarts et CAPA

➤ Extension du système de gestion de la qualité aux activités externalisées

➤ Intégration du management du risque qualité








# RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE

## *Nouvelles BPDG : Principaux changements*

### ❑ QUALIFICATION DES FOURNISSEURS ET DESTINATAIRES

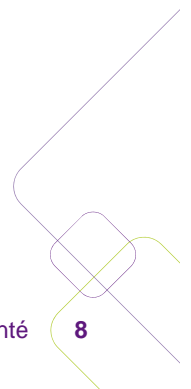
#### ❖ Fournisseurs :

- Vérification des autorisations des fournisseurs
  - Approbation de la qualification des fournisseurs
- 
  - Qualités
  - Compétences
  - Fiabilité

*Les distributeurs en gros recevant des médicaments provenant de pays tiers aux fins de leur importation, doivent être titulaires d'une autorisation d'importation (cas des dépositaires).*

#### ❖ Destinataires :

- Vérification des autorisations des clients / habilitations à délivrer des médicaments au public ou aux investigateurs
- Surveillance des transactions et enquête sur toute irrégularité
- Vérification des autorisations et / ou des habilitations des clients à l'export



# RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE

## *Nouvelles BPDG : Principaux changements*

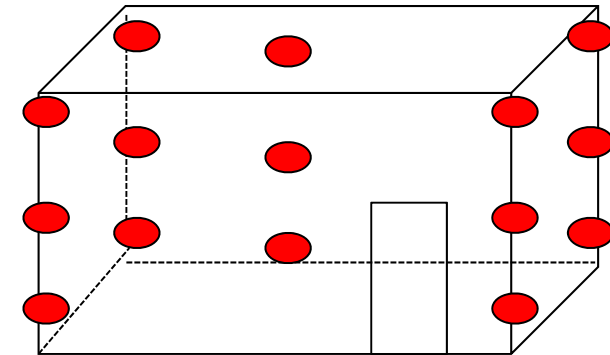
### ☐ QUALIFICATION ET VALIDATION : Locaux et Equipements

#### ❖ LOCAUX : Gestion de la température

- Une carte des températures de la zone de stockage doit être établie dans des conditions représentatives avant toute utilisation



Identification des zones à risques



Emplacement des sondes

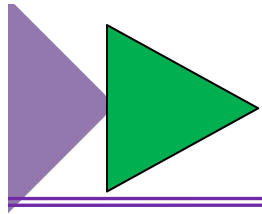
- *Exercice de cartographie doit être répété en fonction des résultats d'une évaluation des risques ou à chaque modification importante*

#### ❖ EQUIPEMENT : Qualification et validation

- Qualification des équipements essentiels et validation des processus nécessaires pour garantir une installation et un fonctionnement correct (QI, QO et QP)



**Approche basée sur le risque**



# RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE

## *Nouvelles BPDG : Principaux changements*

### ❑ GESTION DES MEDICAMENTS FALSIFIES, RETOURNES

#### ❖ Médicaments falsifiés :

- Médicaments identifiés comme étant falsifiés ou soupçonnés de l'être

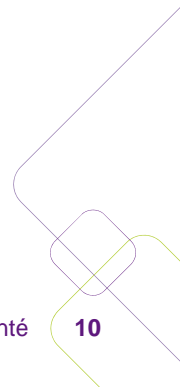


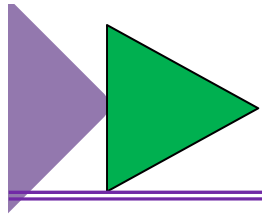
Enregistrement + enquête

- ANSM
- Titulaire de l'AMM

#### ❖ Médicaments retournés :

- Délai de retour acceptable (par exemple dix jours)
- Détention de la preuve de la livraison au client
- Cas des retours des produits thermosensibles





# RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE

## *Nouvelles BPDG : Principaux changements*

### □ GESTION DES ACTIVITES EXTERNALISEES

- Ajout d'un chapitre spécifique aux activités externalisées : **définition des règles de sous-traitance.**

- Donneur d'ordre

- Evaluation des compétences du sous-traitant
- Réalisation d'audits préalable et réguliers (**fréquence des audits en fonction du risque**)
- Elaboration de contrats

- Sous-traitant

- Accord préalable du donneur d'ordre en cas de sous-traitance à un tiers (audit préalable par le sous-traitant ou par le donneur d'ordre)

# RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE

## *Nouvelles BPDG : Principaux changements*

### ☐ GESTION DU TRANSPORT

#### ➤ Ajout d'un chapitre spécifique au transport : **définition des conditions de transport et des responsabilités**

➤ La responsabilité du transport incombe au distributeur en gros

➤ Elaboration de contrats lorsque le transport est effectué par un tiers

➤ Une évaluation du risque relatif aux itinéraires de livraison



➤ Contrôles supplémentaires pour la livraison de substances stupéfiantes ou psychotropes (protocole en cas de vol)



➤ Qualification et surveillance accrue des équipements utilisés pour le transport des produits thermosensibles



# SYNTHESE DES DERNIERES CAMPAGNES D'INSPECTIONS

## □ CONTEXTE DE L'ETUDE

➤ Durée de l'étude : 1 an

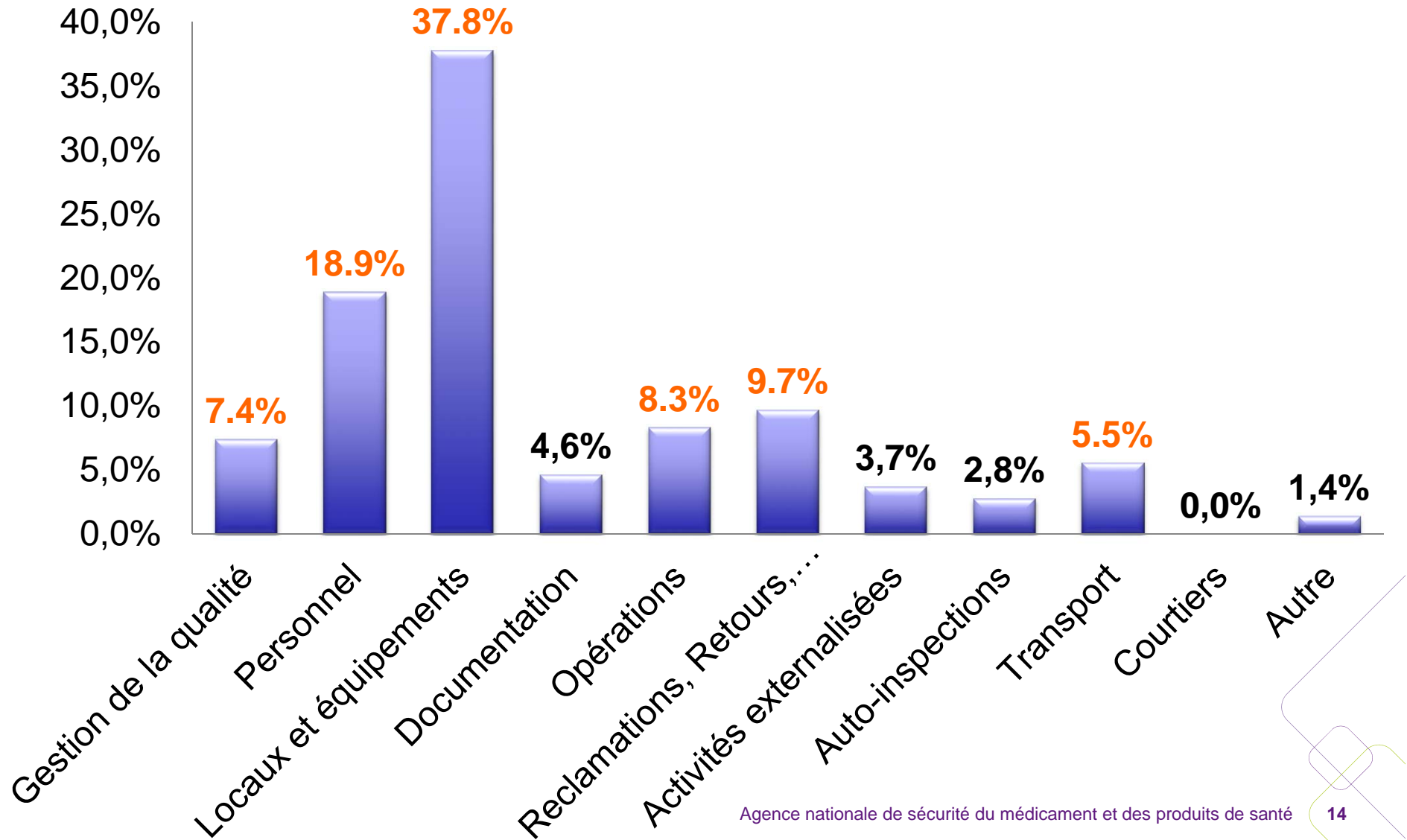
➤ Nombre d'inspections : 23

➤ Nombre d'écart relevés (toutes criticités confondues) : 217



# SYNTHESE DES DERNIERES CAMPAGNES D'INSPECTIONS

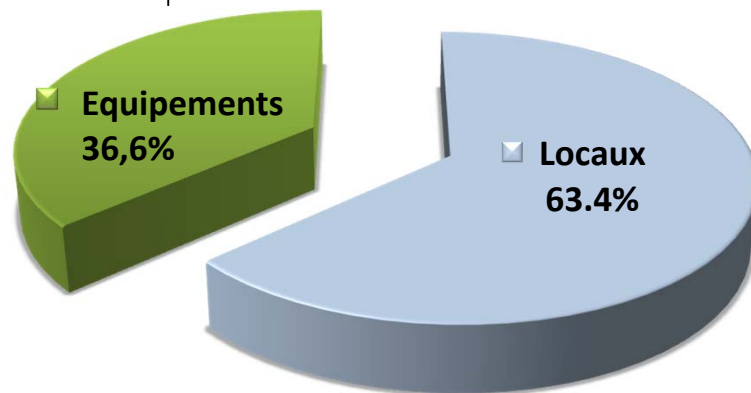
## ■ % ECARTS / BPDG



# SYNTHESE DES DERNIERES CAMPAGNES D'INSPECTIONS : *ECARTS / BPDG*

## ❑ LOCAUX ET EQUIPEMENTS : 37,8%

56,7% = qualification et validation  
26,7% = systèmes informatisés



23,7% = contrôle de la température

### Locaux

- Conditions d'accès aux locaux pas suffisamment sécurisées
- Défaut d'entretien des locaux
- Défaut d'enregistrement des opérations de nettoyage
- Quais non conçus pour la protection des intempéries

### Contrôles de la température de l'environnement

- Absence de cartographie initiale
- Mauvais positionnement des sondes
- Conditions de température inadaptées aux médicaments stockés
- Absence d'exploitation des données enregistrées

### Qualifications et validations

- Absence de plan de validation
- Absence de qualification de chambres froides
- Absence de suivi métrologique

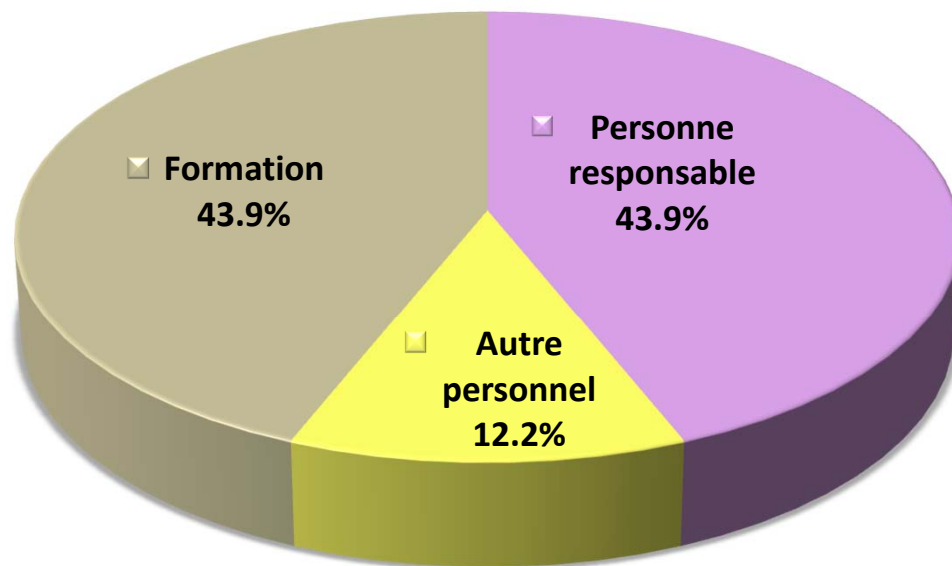
### Systèmes informatisés

- Absence de validation des SI
- Absence de descriptifs de l'architecture informatique



# SYNTHESE DES DERNIERES CAMPAGNES D'INSPECTIONS : *ECARTS / BPDG*

## ☐ PERSONNEL : 18,9 %



### Personne Responsable

- Permanence pharmaceutique non assurée
- Positionnement du PR inadéquat
- Fiche de fonction non à jour

### Autre personnel

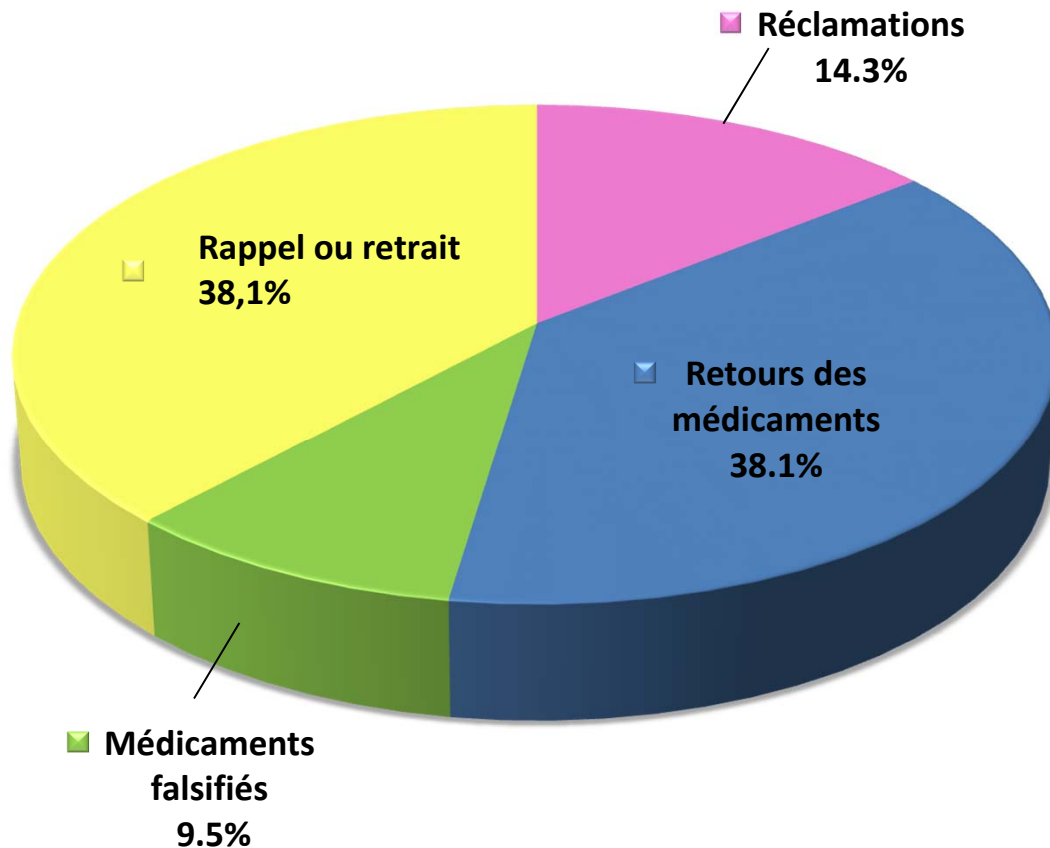
- Absence de fiches de délégations
- Fiche de fonction pas à jour

### Formations

- Absence de plans/bilans de formation
- Formations non en adéquation avec l'activité pharmaceutique
- Absence d'évaluation de l'efficacité des formations
- Absence de formations BPDG / Gestion de la falsification

# SYNTHESE DES DERNIERES CAMPAGNES D'INSPECTIONS : *ECARTS / BPDG*

## RECLAMATION, RETOURS, FALSIFICATION, RETRAIT : 9,7 %



### Rappels

- Procédure incomplète
- Absence de simulation
- Absence d'évaluation de l'efficacité des rappels

### Retours

- Absence de gestion de risque avant remise en stock
- Décision non soumise au pharmacien
- Absence de traçabilité sur les remises en stock

### Réclamations

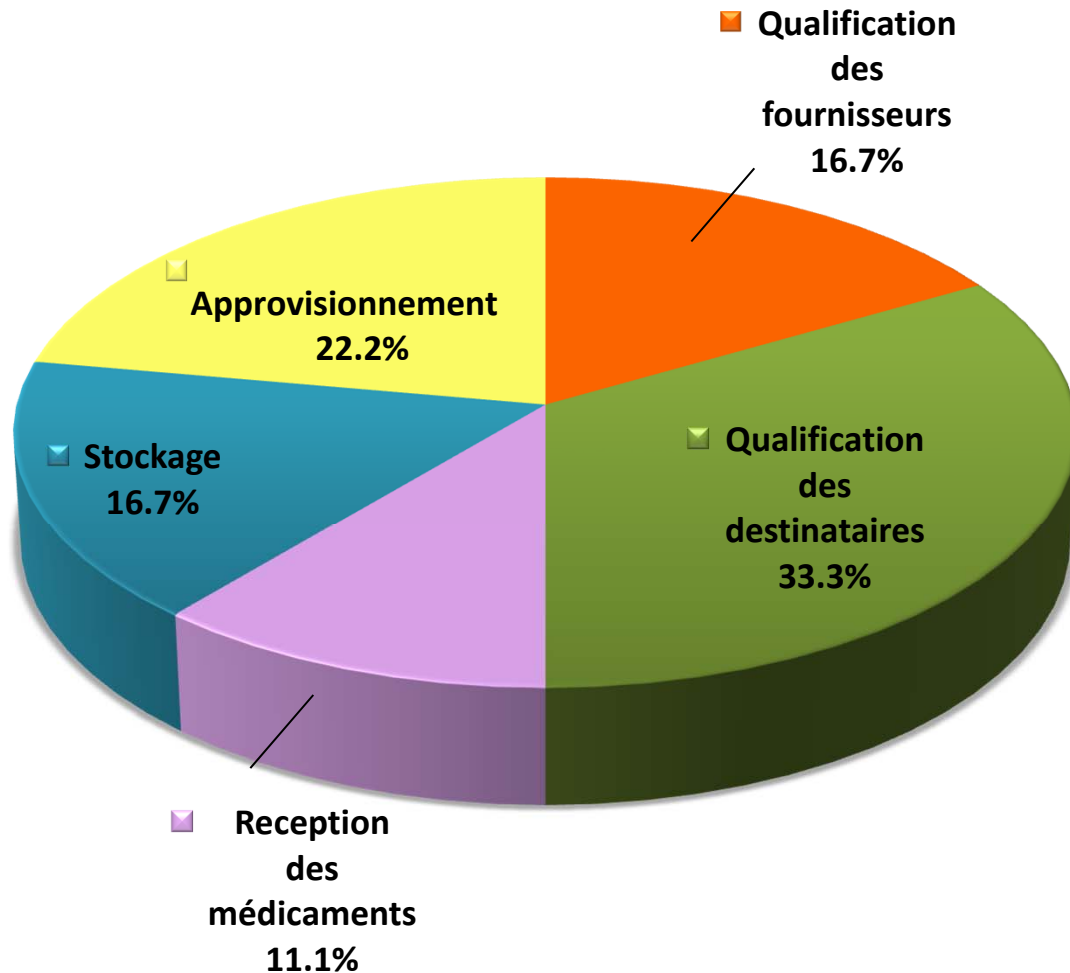
- Absence de système de gestion des réclamations
- Système non lié aux CAPA

### Médicaments falsifiés

- Absence de procédure pour la gestion des risques de falsification
- Non déclaration de cas suspectés

# SYNTHESE DES DERNIERES CAMPAGNES D'INSPECTIONS : *ECARTS / BPDG*

## ☐ OPERATIONS : 8,3 %



### Qualification des destinataires

- Absence de surveillance des transactions anormales
- Absence de signalement des transactions anormales
- Absence de qualification des destinataires

### Qualification des fournisseurs

- Absence de qualification périodique des fournisseurs

### Approvisionnement / Réception des médicaments

- Bons de livraison incomplets
- Contrôles partiels des réceptions / livraisons

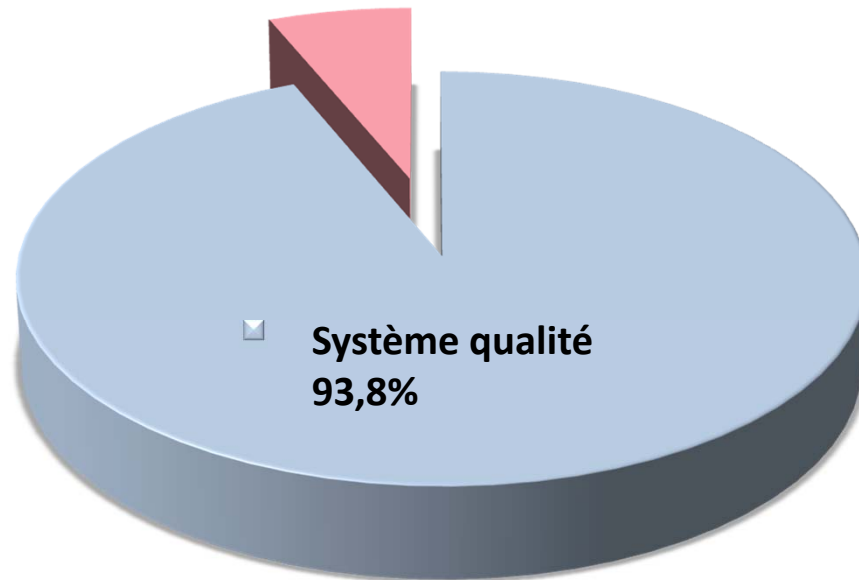
### Stockage

- Absence de suivi de péremptions courtes
- Absence de système FEFO

# SYNTHESE DES DERNIERES CAMPAGNES D'INSPECTIONS : *ECARTS / BPDG*

## ☐ GESTION DE LA QUALITE : 7,4 %

☑ **Gestion des activités externalisées**  
6,3%



☑ **Système qualité**  
93,8%

### Système qualité

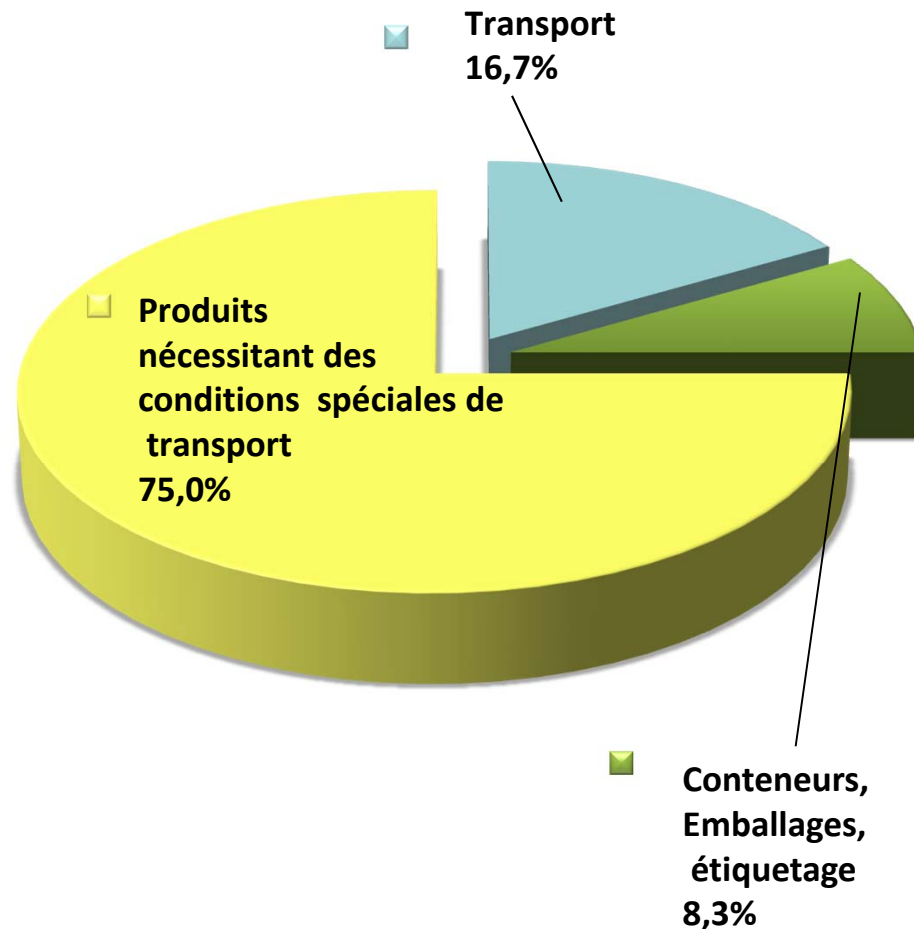
- Absence de manuel qualité avec engagement direction
- Absence de système de management de la qualité
- Dispositions de surveillance de la qualité inexistantes
- Absence de revue de direction

### Gestion des activités externalisées

- Absence de surveillance et de revue régulière de la qualité des ST
- Absence de définition des processus de communication

# SYNTHESE DES DERNIERES CAMPAGNES D'INSPECTIONS : *ECARTS / BPDG*

## ❑ TRANSPORT : 5,5 %



### Produits nécessitant des conditions spéciales de transport

- Absence de validation suffisante des conditions de transport des produits froids (variations saisonnières)
- Modalités de transport des produits froids incomplètes (blocs, ..)
- Gestion des excursions de températures inadéquates
- Absence de modalités de transport suffisamment sécurisées pour les psychotropes

### Transport

- Absence de gestion de risque sur les itinéraires de livraison
- Absence d'entretien des véhicules de transport et de formalisation des entretiens

### Conteneurs, emballages et étiquetage

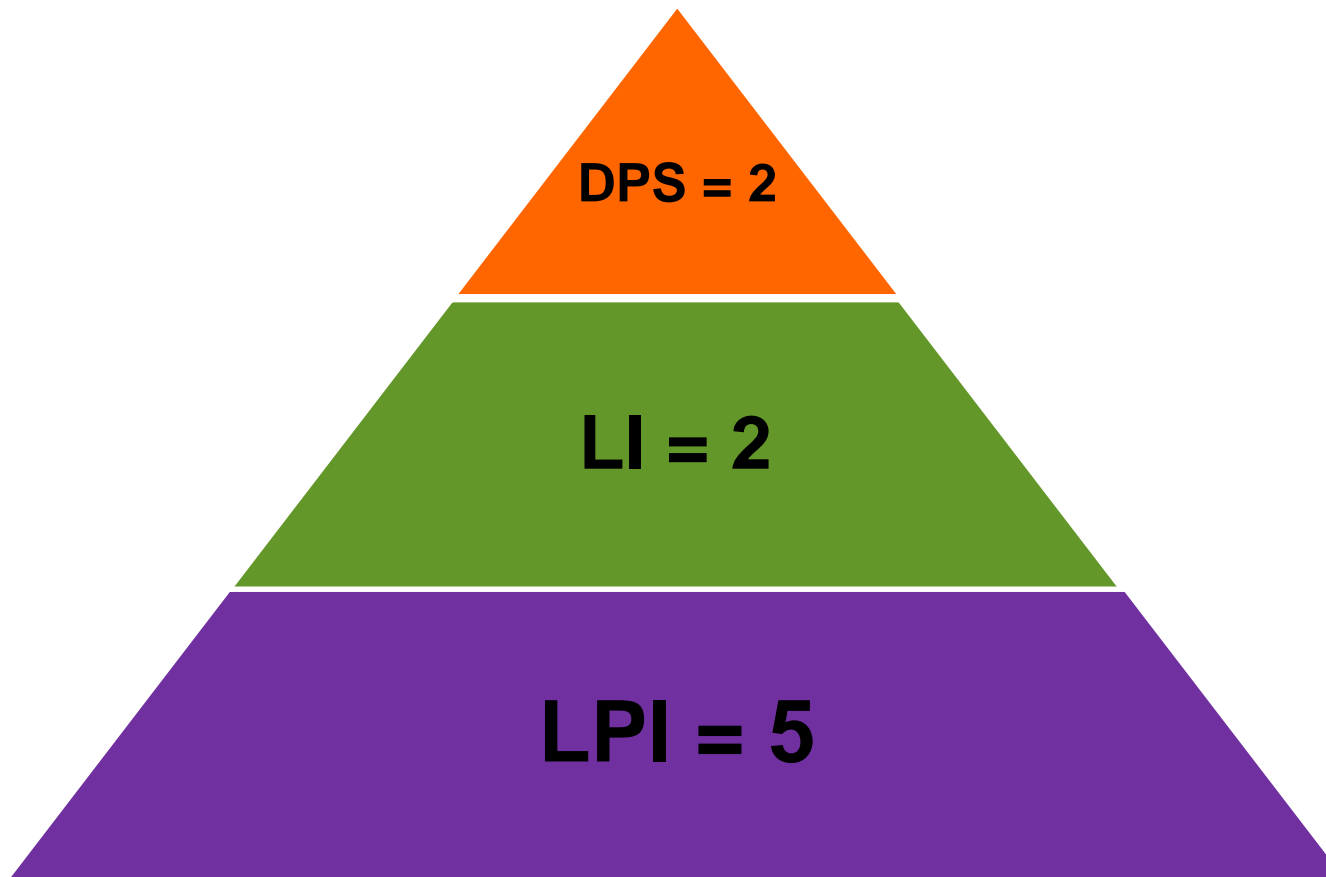
- Nettoyage des bacs non formalisé



# SYNTHESE DES DERNIERES CAMPAGNES D'INSPECTIONS : *LPI / LI / DPS*

---

## □ NOMBRE DE LPI / LI / DPS depuis 2014





# SYNTHESE DES DERNIERES CAMPAGNES D'INSPECTIONS : *LPI / LI / DPS*

---

## ☐ OBLIGATIONS DE SERVICE PUBLIC : cas des grossistes-répartiteurs

↳ Obligations de service public non assurées

- Art. R. 5124-59 du CSP
- 5.3 des BPDG

- Assortiment de médicaments ne comportant pas au moins les neuf dixièmes des présentations de spécialités pharmaceutiques effectivement commercialisées en France
- Stock insuffisant pour :
  - couvrir les besoins du territoire de répartition déclaré
  - satisfaire à tout moment la consommation de la clientèle habituelle durant au moins deux semaines
- Incapacité de livrer aux pharmacies d'officines dans les 24 heures des commandes passées avant le samedi 14 heures
- Participation non assurée au système d'astreinte inter-entreprises

# SYNTHESE DES DERNIERES CAMPAGNES D'INSPECTIONS : *LPI / LI / DPS*

## □ APPROVISIONNEMENT : Traçabilité des médicaments



Bien plus qu'un enjeu, c'est une obligation réglementaire



Traçabilité des médicaments au numéro de lot



*La traçabilité des médicaments au numéro de lot (entrées et sorties) est obligatoire depuis le 1er janvier 2011 en application des dispositions de l'article R. 5124-58 du CSP.*



Ensemble des acteurs du circuit pharmaceutique



# SYNTHESE DES DERNIERES CAMPAGNES D'INSPECTIONS : LPI / LI / DPS

## □ APPROVISIONNEMENT : Traçabilité des médicaments

↳ Absence de traçabilité des médicaments au numéro de lot lors de leur approvisionnement aux destinataires

- Art. R. 5124-58 du CSP
- 5.8 des BPDG



Un document écrit (par exemple un bordereau de livraison) doit être joint, permettant de connaître :

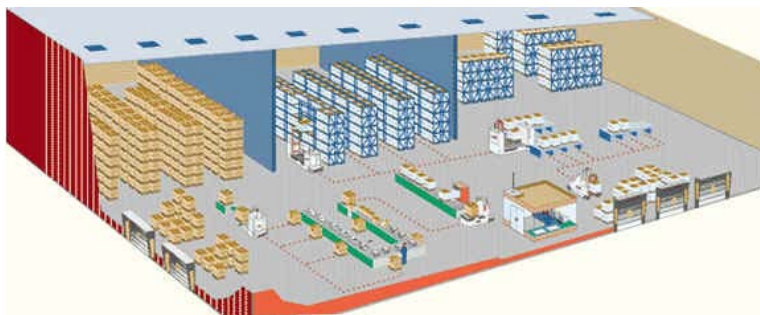
- Date
- Nom et forme pharmaceutique
- Numéro de lot / date de péremption
- Quantité fournie
- Nom et adresse du fournisseur
- Nom et adresse de livraison du destinataire

# SYNTHESE DES DERNIERES CAMPAGNES D'INSPECTIONS : *LPI / LI / DPS*

## □ LOCAUX ET EQUIPEMENTS : Contrôle de la température

↳ Contrôle de la température de la zone de stockage des médicaments insuffisant

- Art. R. 5124-46 du CSP
- 3.2 et 3.2.1 des BPDG



- Système de régulation de la température
- Conditions de réalisation de la cartographie des températures de la zone de stockage
- Equipement ayant permis la réalisation de la cartographie des températures

Images : source internet

# SYNTHESE DES DERNIERES CAMPAGNES D'INSPECTIONS : *LPI / LI / DPS*

## ❑ AUTRES ECARTS / BPDG

➤ La bonne conservation, l'intégrité et la sécurité des médicaments, stockés, transportés et livrés ne sont pas garanties.



- Sécurisation insuffisante des stocks de médicaments de stupéfiants
- Sécurisation insuffisante des portes d'accès du magasin de stockage des médicaments pendant les heures d'ouverture
- Incapacité d'expédier un produit thermolabile en urgence
- Absence de moyens de distribution validés (audits des transporteurs non réalisés)



## ATTENTES ET AXES D'AMELIORATION

---

- Locaux : conditions de stockage + cartographie = **base fondamentale**
- Système qualité = **poursuivre le déploiement**
- Gestion des transporteurs : gestion des produits de la chaîne du froid et des stupéfiants, psychotropes = **intensifier les contrôles**
- Traçabilité des médicaments au numéro de lots : transactions en entrées et en sorties = **enjeu capital**
- Qualification des fournisseurs et des destinataires = **vigilance**

### **Avertissement**

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

### **Warning**

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