

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# Mise en œuvre des Bonnes Pratiques de Distribution

Réunion d'information à destination des opérateurs  
« matières premières à usage pharmaceutique »

DIRECTION DE L'INSPECTION



Engagement



Transparence



Impartialité



Compétence

**Daniel Roque**

Inspecteur - Pôle inspection des matières premières  
Direction de l'inspection

23 Novembre 2017  
ANSM (Saint-Denis)

*Remerciements : Mikael Le Bihan*



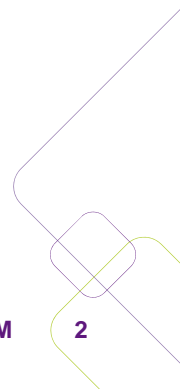
## Contexte et objectifs

- ◆ Publication des bonnes pratiques de distribution (BPD) des substances actives (SA) des médicaments à usage humain en Novembre 2015
- ◆ Objectifs :
  - Rappel de la réglementation et des exigences des BPD
  - Premier retour d'expérience
  - Rappel des prérequis au télé-enregistrement des activités d'importation et/ou de distribution des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP)

# Agenda

## ◆ Rappel de la réglementation

- ◆ Exigences des BPD
- ◆ Retour d'expérience sur le déploiement des BPD
- ◆ Etude de cas



# Cadre réglementaire en 2014

## MEDICAMENTS

**BPF des médicaments  
à usage humain  
(Partie I des BPF)**

**BPD en gros des  
médicaments  
à usage humain**

## SUBSTANCES ACTIVES

**BPF pour les SA  
utilisées comme  
matières premières  
dans les médicaments  
(Partie II des BPF)**

**BPF Partie II  
(notamment chapitre 17)**

## Cadre d'élaboration

- ◆ Guide indépendant fondé sur la directive 2001/83/CE
- ◆ Respect des principes de distribution des SA décrits dans la partie II des BPF en les **complétant**
- ◆ Directive 2011/62/UE (modifiant la directive 2001/83/CE) :
  - Enregistrement auprès de l'autorité compétente nationale des fournisseurs de SA des médicaments à usage humain (fabricants, importateurs ou distributeurs) établis dans l'Union Européenne (*BPD: 6.1, 6.13 / CSP: Art. L.5138-1 et suivants & Art. R.5138-1 et suivants*)
  - Importation de SA des médicaments à usage humain (*BPD: Introduction / CSP: Art. R.5138-7 à R.5138-9*)
  - Suspensions de falsification de SA (*BPD: 6.5*)



## Champ d'application

- ◆ Les BPD s'appliquent :
  - Aux importateurs et aux distributeurs de SA des médicaments à usage humain
  - Aux fabricants distribuant les SA de médicaments à usage humain fabriquées par eux-mêmes
- ◆ Les BPD ne s'appliquent pas :
  - Aux importateurs et aux distributeurs **d'intermédiaires** de SA
  - Aux importateurs et aux distributeurs de SA des médicaments à **usage vétérinaire**

# Agenda

- ◆ Rappel de la réglementation
- ◆ **Exigences des BPD**
- ◆ Retour d'expérience sur le déploiement des BPD
- ◆ Etude de cas



# Structure des BPD

1 - Champ d'application

2 - Système qualité

3 - Personnel

4 - Documentation

5 - Locaux et équipements

6 - Opérations

7 - Retours, réclamations, rappels

8 - Auto-inspections

Glossaire

Similarités entre Partie II des BPF et BPD





# Comparaison BPD et BPF (Partie II)

**BPF (Partie II)**

Distribution intermédiaires de SA

Réétiquetage

Courtage

Reconditionnement

Importation et/ou distribution de SA (usage vétérinaire)

Distribution de SA fabriquées par l'établissement (usage vétérinaire)

Importation et/ou distribution de SA (usage humain)

Distribution de SA fabriquées par l'établissement (usage humain)

**BPD**

# Glossaire & définitions

## Définitions spécifiques aux BPD

Acquisition

Approvisionnement

Transport

Distribution des substances actives<sup>(1)</sup>

*(1) : Définition excluant le courtage de substances actives*

## Définitions applicables à d'autres référentiels

Système qualité

Gestion du risque qualité

Substance active<sup>(2)</sup>

Substance active falsifiée

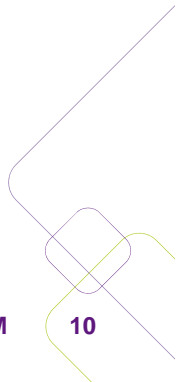
Courtage des substances actives

*(2) : Cf. paragraphe 1.1 des BPD*



## En résumé...

- ◆ Continuité des exigences entre partie II des BPF et BPD des SA à usage humain
- ◆ BPD des SA à usage humain :
  - Référentiel opposable
  - Référentiel autoportant



# Agenda

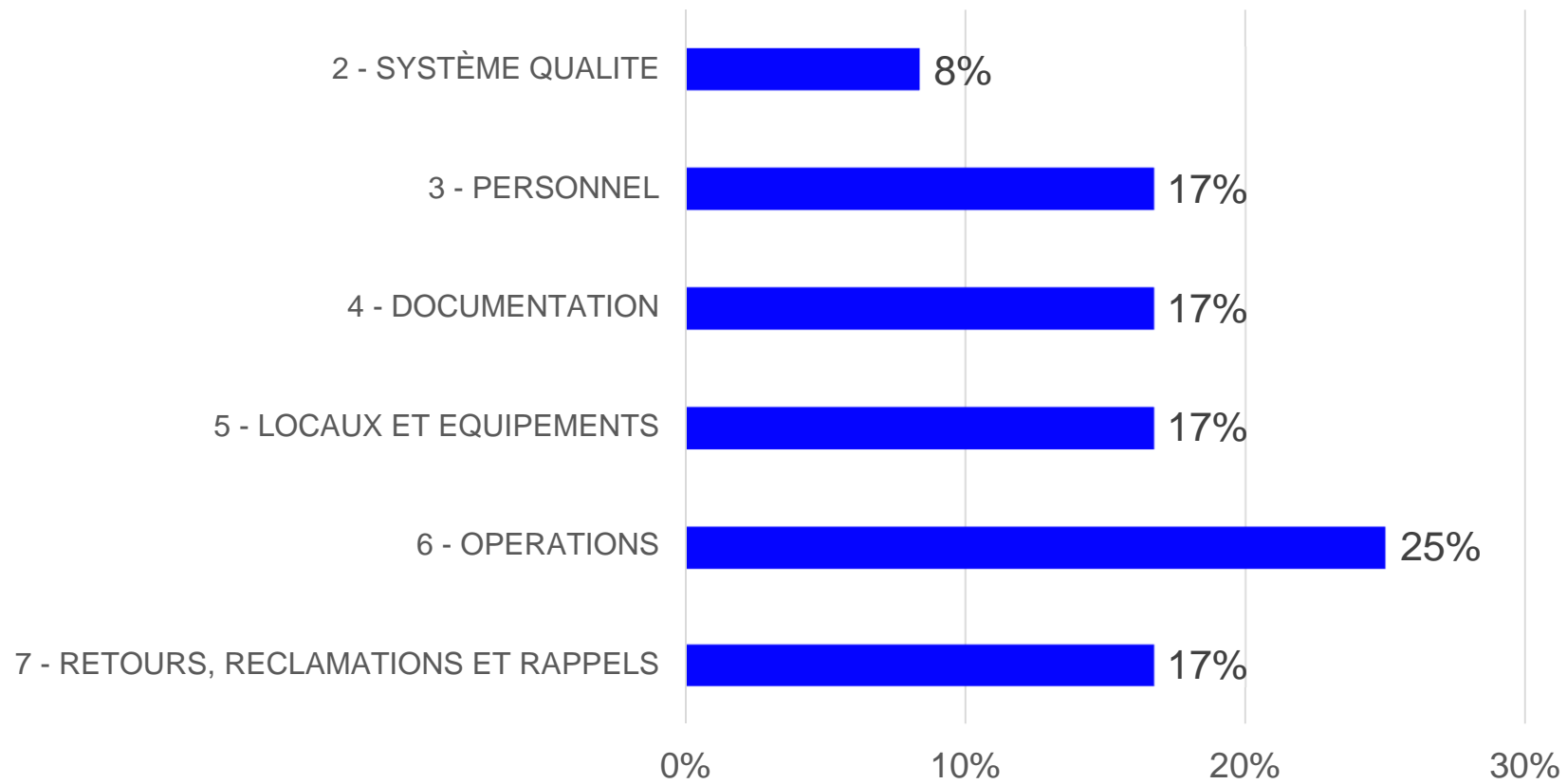
- ◆ Rappel de la réglementation
- ◆ Exigences des BPD
- ◆ Retour d'expérience sur le déploiement des BPD
- ◆ Etude de cas





# Ecarts majeurs aux BPD

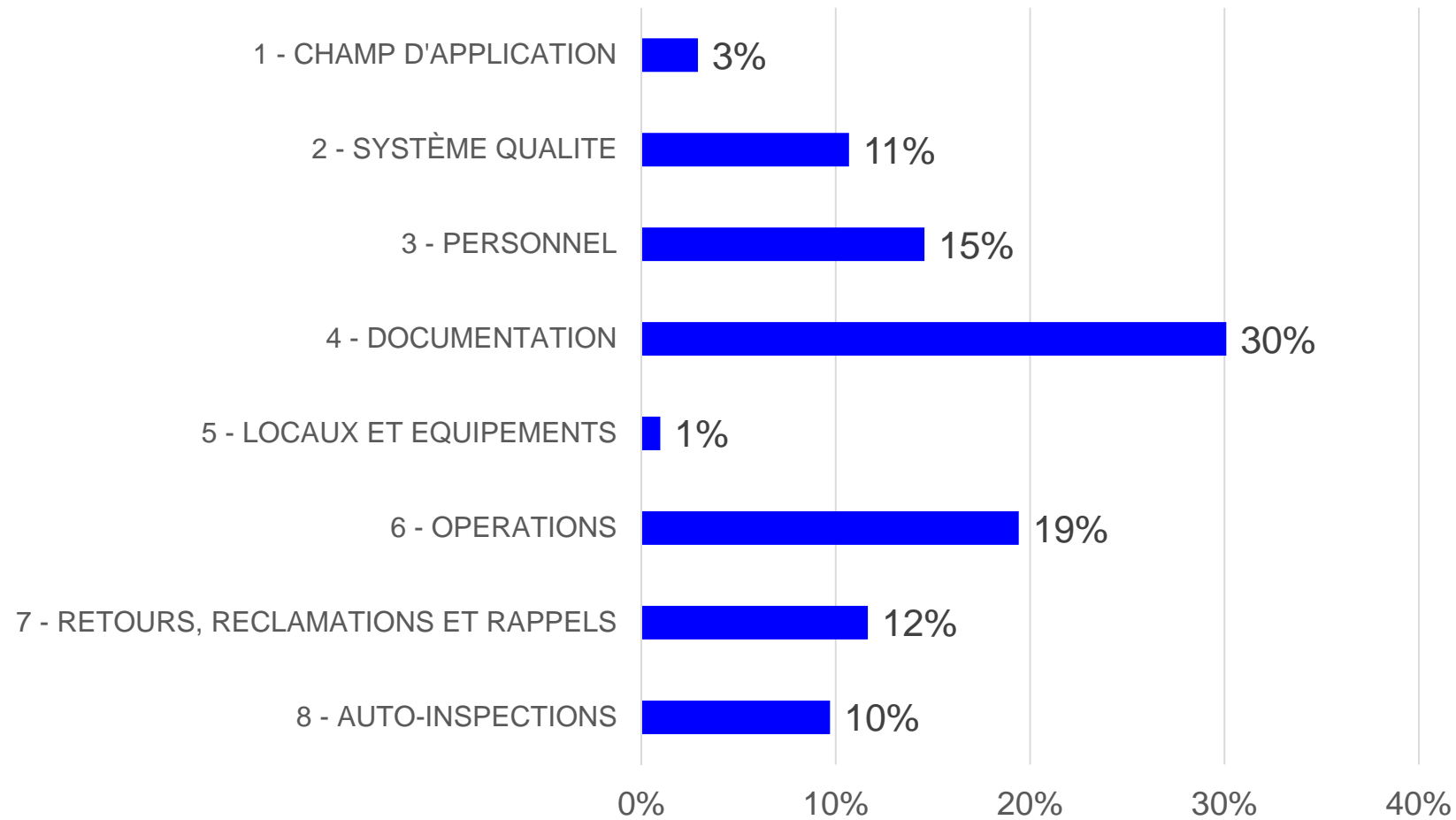
## Ecarts majeurs par chapitre des BPD (2015-2017 / 23 inspections)





# Ecarts autres aux BPD

## Ecarts autres par chapitre des BPD (2015-2017 / 23 inspections)



# Agenda

- ◆ Rappel de la réglementation
- ◆ Exigences des BPD
- ◆ Retour d'expérience sur le déploiement des BPD
- ◆ Etude de cas



# Usage pharmaceutique présumé (Article L.5138-2 du CSP)

DISTRIBUTION D'UNE MATIERE

- ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES (médicaments humain / vétérinaire)
- PHARMACIE (usage intérieur / officine)
- MEDECIN, VETERINAIRE ou PERSONNE AUTORISEE à préparer des autovaccins à usage vétérinaire

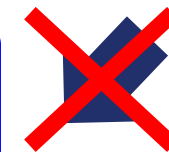
USAGE  
PHARMACEUTIQUE  
PRESUME

Exception

ATTESTATION EMANANT DE  
L'ACHETEUR JUSTIFIANT D'UNE  
AUTRE UTILISATION QUE MPUP

CONFIRME

TELE-ENREGISTREMENT



NON





## Etude de cas : Distributeur A

- ◆ Société de renommée internationale spécialisée dans la distribution de produits chimiques
- ◆ Régulièrement inspecté par l'ANSM (4 inspections depuis 2005)
- ◆ Incertitudes de l'usage pharmaceutique pour la plupart des MPUP distribuées
  - => Ecart majeur (après réitération du constat)
- ◆ Absence de traçabilité jusqu'au(x) fournisseur(s) et fabricant(s) d'origine pour la plupart des MPUP distribuées

## Etude de cas : Distributeur A

**Causes possibles de cette incertitude**

**Manque d'informations provenant de certains clients pharmaceutiques malgré :**

1. Des demandes répétées
2. Obligation de fournir une attestation concernant l'usage des MPUP achetées à un distributeur en cas de demande par ce dernier (art. L.5138-2 du CSP)

**Absence de visibilité sur l'usage des MPUP distribuées**

**Mauvaise connaissance de la réglementation en vigueur**

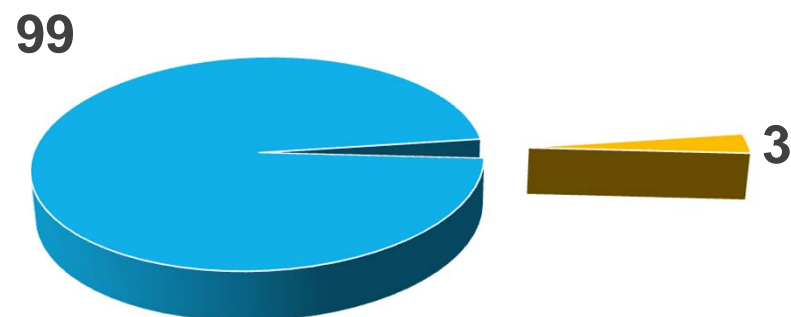
# Etude de cas : Distributeur A

## AVANT



- Excipients
- Substances actives
- Usage inconnu

## APRES



- Excipients
- Substances actives

*Retrait de 26 substances après mise à jour du télé-enregistrement*

**CONFIRMATION PAR LES CLIENTS CONCERNES DE L'UTILISATION DES MATIERES DISTRIBUEES**

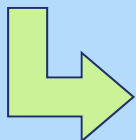


## Etude de cas : Distributeur A

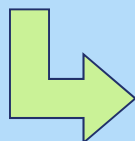
- ◆ Confirmation de l'usage des MPUP importées et/ou distribuées
  
- ◆ Information à transmettre dans le télé-enregistrement :
  - Nom et adresse du(des) fournisseur(s) pour chaque MPUP importée et/ou distribuée
  - Nom et adresse du(des) fabricant(s) d'origine pour chaque MPUP importée et/ou distribuée

## Etude de cas : Points à retenir

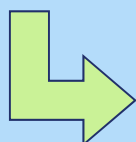
Usage pharmaceutique confirmé ?



Substance active et/ou excipient ?



Intermédiaire de substance active ?



Usage humain et/ou vétérinaire ?



**USAGE PHARMACEUTIQUE PRESUME**

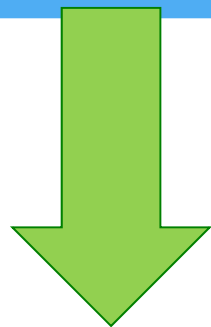
**FOURNISSEURS ET FABRICANTS  
D'ORIGINE DES MPUP DISTRIBUEES**

# En résumé...

**IMPORTATION ET/OU  
DISTRIBUTION DE  
SUBSTANCES ACTIVES**

**USAGE  
VETERINAIRE**

**USAGE  
HUMAIN**

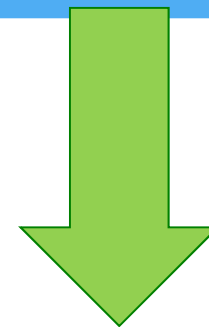
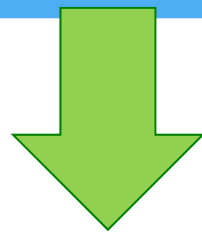


**BPF Partie II**

**DISTRIBUTION DE  
SUBSTANCES ACTIVES  
FABRIQUEES PAR  
L'ETABLISSEMENT**

**USAGE  
HUMAIN**

**USAGE  
VETERINAIRE**



**BPD SA médicaments usage humain  
BPF Partie II**

**BPF Partie II**



# Références

- ◆ Lignes directrices du 19 mars 2015 concernant les principes de bonnes pratiques de distribution des substances actives des médicaments à usage humain (2015/C 95/01 - version française) :  
[http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0321\(01\)&from=FR](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XC0321(01)&from=FR)
- ◆ Bonnes pratiques de distribution des substances actives des médicaments à usage humain (BO 2015/10bis – Novembre 2015) :  
[http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2015/sts\\_20150010\\_0001\\_p000.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2015/sts_20150010_0001_p000.pdf)
- ◆ Guide des bonnes pratiques de fabrication (version consolidée incluant notamment la décision du Directeur Général de l'ANSM du 29 décembre 2015 modifiée par la décision du 30 décembre 2016 – Partie II disponible à partir de la page 58) :  
[http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/1)
- ◆ Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 06 Novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (version française) :  
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083>
- ◆ Directive 2011/62/UE du Parlement Européen et du Conseil du 08 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention et l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés (version française) :  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2011\\_62/dir\\_2011\\_62\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_fr.pdf)
- ◆ Article L.5138-2 du code de la santé publique :  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690167&dateTexte=&categorieLien=cid>
- ◆ Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain (BO 2014/9bis – Mai 2014) :  
[http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2014/sts\\_20140009\\_0001\\_p000.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2014/sts_20140009_0001_p000.pdf)

### **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.