

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMES

#### Décision n° 2015-06-182 du 24 juin 2015 relative aux bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments vétérinaires

NOR : AFSP1516249S

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5142-1, L. 5142-3, R. 5142-1 et R. 5142-42,

Décide :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Les bonnes pratiques de distribution en gros mentionnées à l'article L. 5142-3 du code de la santé publique, auxquelles doivent se soumettre les établissements pharmaceutiques mentionnés aux 1<sup>o</sup> à 7<sup>o</sup>, 9<sup>o</sup> et 10<sup>o</sup> de l'article R. 5142-1, sont décrites en annexe à la présente décision (1).

Ces bonnes pratiques ne concernent pas les activités pharmaceutiques liées aux médicaments vétérinaires soumis à essais cliniques.

**Art. 2.** – Les dispositions de la présente décision sont applicables à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2016.

**Art. 3.** – Le directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 24 juin 2015.

M. MORTUREUX

---

(1) L'annexe de la présente décision sera publiée au recueil des actes, avis et décisions de l'ANSES.

**ANNEXE**
  
**à la décision n° 2015-06-182 du 24 juin 2015**
  
**relative aux bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments vétérinaires**

**TABLE DES MATIERES**

Glossaire .....	2
Introduction .....	6
Partie I .....	7
CHAPITRE 1 - GESTION DE LA QUALITE .....	8
CHAPITRE 2 - PERSONNEL .....	10
CHAPITRE 3 - LOCAUX ET EQUIPEMENTS .....	12
CHAPITRE 4 - DOCUMENTATION.....	16
CHAPITRE 5 - APPROVISIONNEMENT, RECEPTION, STOCKAGE ET MANUTENTION DU MEDICAMENT VETERINAIRE.....	17
CHAPITRE 6 - RECLAMATIONS, RETOURS ET RETRAIT DU MARCHE, MEDICAMENTS NON DEFECTUEUX OU SUSPECTS DE FALSIFICATION.....	22
CHAPITRE 7 - TRANSPORT .....	24
CHAPITRE 8 - AUTO-INSPECTIONS.....	27
CHAPITRE 9 - EXPORTATION OU COMMERCIALISATION VERS L'UE .....	28
 Partie II.....	 29
Ligne directrice particulière n°1 : Gestion de la qualité .....	30
Ligne directrice particulière n°2 : Gestion du risque qualité (ICH Q9) .....	32
ICH Q9 - Annexe 1 : Méthodes et outils de gestion du risque.....	41
ICH Q9 - Annexe 2 : Exemples d'application de la gestion du risque qualité .....	45

## ANNEXE

### Glossaire

Les définitions figurant dans ce glossaire s'appliquent aux termes utilisés dans cette décision et son annexe. Les termes ainsi définis peuvent avoir une signification différente dans un autre contexte.

#### Acquisition

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

#### Assurance de la qualité de la distribution en gros

Concept qui recouvre l'ensemble des mesures mises en œuvre pour s'assurer que les médicaments vétérinaires sont distribués dans des conditions permettant d'assurer la traçabilité des opérations et de respecter leur qualité.

#### Auto-inspection

L'auto-inspection, réalisée par des personnes de l'entreprise, a pour but de déterminer la conformité ou la non-conformité aux spécifications internes et aux présentes bonnes pratiques et de proposer éventuellement les mesures correctives nécessaires.

#### Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Autorisation administrative mentionnée à l'article L. 5141-5 du code de la santé publique.

#### Autorisation d'importation

Autorisation administrative mentionnée à l'article L. 5142-7 du même code.

#### Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

Autorisation administrative mentionnée à l'article L. 5141-10 du même code.

#### Bonnes pratiques de distribution (BPD)

Principes définis par décision du Directeur Général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)

Les BPD 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 personne autorisée ou habilitée à fournir le médicament au public.

#### Bonnes pratiques de fabrication

Principes définis par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail et auxquels se soumettent les établissements de fabrication et d'importation de médicaments vétérinaires. Ils garantissent que ces médicaments vétérinaires sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

#### Contrefaçon de médicament vétérinaire

Atteinte à un droit de propriété industrielle concernant un médicament vétérinaire. Elle consiste généralement, dans le fait d'avoir fabriqué un médicament vétérinaire sans l'accord exprès du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

#### Corrective action, préventive action (CAPA)

Mesure préventive et corrective.

#### Dépositaire

Toute entreprise, comportant un ou plusieurs établissements pharmaceutiques vétérinaires, se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou de plusieurs exploitants, au stockage de médicaments vétérinaires dont elle n'est pas propriétaire et à leur distribution en gros et en l'état.

### **Détention**

Stockage de médicaments vétérinaires.

### **Distributeur en gros de médicaments vétérinaires**

Toute entreprise, comportant un ou plusieurs établissements pharmaceutiques vétérinaires, se livrant à l'achat de médicaments vétérinaires autres que ceux soumis à des essais cliniques, à leur stockage et à leur distribution en gros et en l'état.

### **Distributeur en gros de médicaments vétérinaires antiparasitaires destinés au traitement externe des animaux de compagnie**

Toute entreprise, comportant un ou plusieurs établissements pharmaceutiques vétérinaires se livrant à l'achat et au stockage des médicaments entrant dans le champ de la dérogation prévue au dernier alinéa de l'article L. 5143-2 en vue de leur distribution en gros et en l'état.

### **Distributeur en gros de prémélanges médicamenteux**

Toute entreprise comportant un ou plusieurs établissements pharmaceutiques vétérinaires se livrant à l'achat et au stockage de prémélanges médicamenteux et à leur distribution en gros et en l'état.

### **Distributeur en gros spécialisé à l'exportation**

Toute entreprise, comportant un ou plusieurs établissements pharmaceutiques vétérinaires, se livrant à l'achat de médicaments vétérinaires autres que ceux soumis à des essais cliniques et que les aliments médicamenteux, à leur stockage et à leur exportation en l'état.

### **Distributeur en gros spécialisé à l'exportation de prémélanges médicamenteux**

Toute entreprise, comportant un ou plusieurs établissements pharmaceutiques vétérinaires, se livrant à l'achat et au stockage de prémélanges médicamenteux en vue de leur exportation en l'état.

### **Enregistrement de médicament homéopathique vétérinaire**

Autorisation administrative mentionnée à l'article L. 5141-9 du code de la santé publique.

### **Exploitant**

Toute entreprise, comportant un ou plusieurs établissements pharmaceutiques vétérinaires, se livrant à l'exploitation de médicaments vétérinaires autres que ceux soumis à des essais cliniques et que les aliments médicamenteux.

### **Exploitation**

Opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, des opérations de stockage correspondantes concernant des médicaments vétérinaires.

### **Fabricant**

Toute entreprise, comportant un ou plusieurs établissements pharmaceutiques vétérinaires, se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur utilisation lors d'essais cliniques sur l'animal, à la fabrication de médicaments vétérinaires autres que les aliments médicamenteux.

### **Fabrication**

Toutes les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes concernant des médicaments vétérinaires.

### **Fourniture**

Toutes les activités consistant à fournir, à vendre, à remettre des médicaments vétérinaires à des distributeurs en gros, ou à des personnes autorisées ou habilitées à fournir des médicaments vétérinaires au public.

### **Gestion du risque qualité**

Processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques pour la qualité du produit (médicament) tout au long du cycle de vie du produit.

### **Importateur**

Toute entreprise, comportant un ou plusieurs établissements pharmaceutiques vétérinaires, se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur utilisation lors d'essais cliniques sur l'animal, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de médicaments vétérinaires, autres que les aliments médicamenteux, en provenance d'Etats non membres de la Communauté européenne et non parties à l'accord sur l'Espace économique européen, ou d'autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen lorsque ces médicaments vétérinaires ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre de l'article 44 de la directive 2001/82/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001 modifiée instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.

### **Libération des lots**

Décision par laquelle le fabricant ou l'importateur atteste qu'un lot de médicaments vétérinaires a bien été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences du dossier de l'autorisation de mise sur le marché et des bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires et que ce lot de médicaments vétérinaires peut donc être mis sur le marché.

### **Lot**

Quantité définie d'un médicament vétérinaire fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

### **Médicament falsifié**

Tout médicament comportant une fausse présentation de:

- a) son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants;
- b) 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; ou
- c) son historique, y compris des autorisations, des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés

### **Médicament vétérinaire**

Selon les dispositions combinées des articles L. 5111-1 et L. 5141-1 du code de la santé publique, on entend par médicament vétérinaire toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. Les différentes catégories de médicaments vétérinaires sont définies à l'article L. 5141-2 du code de la santé publique.

### **Numéro de lot**

Combinaison caractéristique numérique, alphabétique ou alphanumérique qui identifie spécifiquement un lot.

### **Plan d'urgence**

Procédure qui décrit la mise en œuvre de tout rappel ou retrait de lot de médicaments vétérinaires.

### **Procédure**

Description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à réaliser dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la distribution des médicaments vétérinaires.

### **Procédure d'exportation**

La procédure d'exportation permet la sortie des marchandises hors du territoire de l'Union. La fourniture par un Etat membre de l'UE de médicaments à un pays signataire de l'accord sur l'Espace économique européen n'est pas considérée comme une exportation.

### **Qualification**

Preuve qu'un équipement fonctionne correctement et qu'il donne réellement les résultats escomptés.

### **Quarantaine**

Statut des médicaments vétérinaires isolés physiquement ou au moyen de données référencées informatiquement dans l'attente d'une décision sur leur devenir.

### **Rappel**

Procédure mise en œuvre pour appliquer la décision de retrait d'un ou plusieurs lots de médicaments vétérinaires.

### **Réclamation**

Plainte ou requête formée par un professionnel ou un utilisateur d'un médicament vétérinaire ayant trait à la qualité, et notamment à un défaut de présentation, de conservation ou d'aspect, à l'exclusion des effets indésirables qui font l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance, ou des problèmes économiques.

### **Registre**

Tout dispositif, sécurisé, permettant d'assurer dans la durée la traçabilité d'un produit ou d'une opération.

### **Retour**

Renvoi d'un médicament vétérinaire au distributeur en gros ou, le cas échéant, au fabricant, à l'exploitant ou son dépositaire, que le médicament vétérinaire présente ou non un défaut.

### **Retrait**

Décision, émanant de l'autorité compétente, de faire retirer du marché un ou plusieurs lots de médicaments vétérinaires.

### **Responsable pharmaceutique**

Pharmacien ou vétérinaire responsable de l'entreprise ou pharmacien ou vétérinaire responsable délégué de l'établissement tel que défini aux articles L. 5142-1 et R. 5142-21 du code de la santé publique.

Cette notion englobe le responsable pharmaceutique intérimaire en cas de remplacement.

### **Suivi du médicament vétérinaire**

Accomplissement d'un ensemble de formalités permettant de connaître le parcours et de retrouver tout médicament vétérinaire, en particulier en fonction de son numéro de lot.

### **Système**

Ensemble d'opérations et de techniques interactives qui sont réunies pour former un tout organisé.

### **Système de management de la qualité**

Organisation permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité. Il s'agit d'une démarche qui s'appuie sur l'analyse des besoins du client, nécessite la définition des processus qui contribuent à la réalisation d'un produit (service) acceptable pour le client et à en maintenir la maîtrise.

### **Système informatisé**

Système comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport, soit de contrôle automatique

### **Transport**

Déplacement de médicaments vétérinaires 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).

### **Zones franches et entrepôts francs**

Les zones franches et entrepôts francs sont des parties du territoire douanier de l'Union européenne 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.

## INTRODUCTION

Le médicament vétérinaire est un maillon important de la santé publique en raison de son impact sur la santé animale, et notamment pour la prévention des zoonoses et lorsqu'il peut être source de résidus dans l'alimentation humaine.

Le médicament vétérinaire concourt à préserver ou à restaurer la santé animale. Il ne présente pas de caractère nocif pour la santé de l'homme par contamination directe ou au travers des denrées alimentaires d'origine animale. De même, sa production et son utilisation n'entraînent, à aucun moment, d'effet dommageable pour l'environnement.

Le code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires qui résulte de la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 modifiée comporte des dispositions encadrant la distribution en gros des médicaments vétérinaires. En droit français, les dispositions de cette directive européenne ont été transposées dans les parties législative et réglementaire du code de la santé publique. Ces dispositions sont complétées par un référentiel de bonnes pratiques, objet de la présente décision, à l'image de ce qui existe dans le domaine de la fabrication, de la préparation extemporanée ou de la pharmacovigilance vétérinaire.

Les principes des bonnes pratiques de distribution décrites en annexe de la présente décision s'appliquent à tous les établissements bénéficiant de l'autorisation prévue au L. 5142-2 qui effectuent des opérations de distribution en gros.

La distribution en gros des médicaments est une activité importante de la gestion intégrée de la chaîne d'approvisionnement. Aujourd'hui, le réseau de distribution des médicaments vétérinaires devient de plus en plus complexe et implique de nombreux intervenants. Ce guide met à disposition des acteurs de la distribution en gros les références appropriées pour faciliter l'exercice de leurs activités et pour empêcher les médicaments vétérinaires falsifiés d'entrer dans la chaîne d'approvisionnement légale. Le respect de ce guide de bonnes pratiques permet d'assurer le contrôle de la chaîne de distribution et, en conséquence, de maintenir la qualité et l'intégrité des médicaments. Deux lignes directrices informatives ont été placées en partie II du présent guide. La première LDPI sert de référence technique aux établissements qui voudraient évoluer vers le management de la qualité. La LDP II sert de référentiel à la mise en œuvre des dispositions de gestion du risque qualité et de méthodologie d'évaluation des risques proposées tout au long de ce guide.

On entend par distribution en gros des médicaments vétérinaires toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, à l'exclusion de la délivrance de médicaments vétérinaires au public ; ces activités sont réalisées avec des fabricants, des exploitants ou leurs dépositaires, des importateurs, d'autres distributeurs en gros ou avec les personnes autorisées ou habilitées, dans l'État membre concerné, à délivrer des médicaments vétérinaires au public.

Toute personne agissant en qualité de distributeur en gros est titulaire d'une autorisation de distribution en gros. L'article L. 5142-3 du code de la santé publique prévoit que les établissements pharmaceutiques de distribution en gros de médicaments vétérinaires se conforment aux principes concernant les bonnes pratiques de distribution (BPD).

Toutes les obligations relatives aux activités de distribution en gros (comme l'exportation, la détention ou la fourniture) s'appliquent également aux distributeurs installés dans les zones douanières spéciales, telles que zones franches ou entrepôts francs. Les autres intervenants impliqués dans la distribution des médicaments sont également soumis aux sections pertinentes de cette annexe. Les fabricants et les exploitants exerçant une activité de distribution de leurs propres produits observent également les BPD.

## Partie I

# Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments vétérinaires

## CHAPITRE 1 GESTION DE LA QUALITÉ

### Principe

Le responsable pharmaceutique d'un établissement de distribution en gros préserve la qualité des médicaments vétérinaires qu'il prend en charge pour assurer la continuité de la chaîne pharmaceutique. Il n'expose pas, d'une part, les animaux à un risque lié à des carences en matière de sécurité ou de qualité et, d'autre part, les consommateurs de denrées alimentaires d'origine animale à des effets nocifs induits par ces carences.

La réalisation de l'objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et de l'établissement. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel à tous les niveaux ainsi que ceux de ses fournisseurs et des personnes habilitées à délivrer au détail destinataires.

Pour atteindre cet objectif, l'entreprise et l'établissement se dotent d'un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement appliqué et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept des bonnes pratiques de distribution et donc de traçabilité.

La mise en œuvre de ces mesures dans le cadre de l'exercice des responsabilités pharmaceutiques n'exonère pas les responsables pharmaceutiques et les organes de direction des responsabilités encourues du chef d'autres réglementations.

Au-delà des spécifications du présent chapitre, le Guide de bonnes pratiques de distribution en gros présente, dans une ligne directrice d'application facultative, les concepts de management de la qualité communément décrits dans les normes de référence type ISO 9000 (cf. LDP I).

### Assurance de la qualité de la distribution en gros

En appliquant les bonnes pratiques de distribution en gros, les entreprises et établissements préservent l'intégrité et la qualité des médicaments vétérinaires qu'ils reçoivent pour les distribuer sans transformation. Ils conservent les informations relatives aux médicaments vétérinaires qu'ils distribuent aux personnes habilitées à délivrer au détail ou à d'autres établissements autorisés ou structures habilitées à les détenir.

#### 1.1. Pour atteindre cet objectif, un système d'assurance de la qualité approprié à la distribution en gros des médicaments vétérinaires garantit que :

- a) Les responsabilités de la direction de l'entreprise sont définies sans équivoque ;
- b) Les médicaments vétérinaires distribués ont bénéficié d'une autorisation administrative de mise sur le marché conformément à la réglementation en vigueur ;
- c) Les médicaments vétérinaires distribués possèdent une durée de validité compatible avec le circuit ultérieur de la distribution au détail et les modalités de traitement des animaux ;
- d) La gestion des stocks est effectuée par l'application de la règle : « premier périmé, premier sorti ». La rotation des stocks est assurée et fréquemment contrôlée ;
- e) Le stockage, la manutention et l'expédition des médicaments vétérinaires sont réalisés de telle sorte que leur qualité soit préservée pendant la période de validité et que toute contamination ou altération soit évitée jusqu'à leur livraison ;
- f) Les lieux de stockage sont sûrs et protégés ;
- g) Les conditions de conservation, préconisées par l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire, sont respectées à tout moment, y compris au cours du transport ;
- h) Les médicaments vétérinaires sont distribués aux personnes habilitées à les délivrer au détail dans les délais prévus ;

- i) Toutes ces opérations sont clairement décrites dans des procédures internes connues, respectées et actualisées ;
- j) Un système de suivi permet de retrouver tout lot de médicaments vétérinaires ;
- k) Un plan d'urgence est établi ;
- l) Des auto-inspections sont effectuées afin de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de distribution en gros.

### **Bonnes pratiques de distribution en gros**

Les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments vétérinaires font partie intégrante de l'assurance de la qualité.

#### **1.2. Leurs principales exigences sont les suivantes :**

- a) Disposer des moyens adéquats en personnel, locaux et matériel, ainsi que d'équipements et de moyens de transport appropriés ;
- b) Disposer de procédures et d'instructions claires et sans ambiguïté ;
- c) Dispenser au personnel une formation adaptée ;
- d) Disposer d'un système de documentation facilement accessible, permettant le suivi des opérations pharmaceutiques ;
- e) Enregistrer et traiter, avec exhaustivité, les retours de médicaments vétérinaires.

#### **1.3. Gestion du risque qualité**

- 1.3.1 La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité d'un médicament vétérinaire tout au long de son cycle de vie. Ce processus peut être appliqué de manière proactive et rétroactive.
- 1.3.2 La gestion du risque qualité garantit que l'évaluation des risques repose sur des connaissances scientifiques, sur la connaissance pratique du processus et enfin qu'elle a pour objectif la protection de la santé publique humaine et animale. Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné pour l'activité de distribution en gros au niveau de risque considéré. 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») (cf.LDP II ligne directrice d'application facultative).

## CHAPITRE 2 PERSONNEL

### Principe

Une distribution correcte des médicaments s'appuie sur des personnes. Pour cette raison, il faut disposer d'un personnel compétent et en nombre adapté aux tâches assurées par le distributeur en gros. Les responsabilités individuelles sont clairement définies et comprises par le personnel.

### 2.1. Responsable pharmaceutique

- 2.1.1 Le responsable pharmaceutique désigné par l'entreprise de distribution en gros dispose des qualifications requises par le Code de la santé publique. Le responsable pharmaceutique possède les compétences et une expérience adéquates ainsi que des connaissances et une formation aux présentes BPD.
- 2.1.2 Le responsable pharmaceutique assume ses responsabilités effectivement, personnellement et de façon continue. Il peut déléguer des tâches mais pas ses responsabilités.
- 2.1.3 Le responsable pharmaceutique dispose d'une lettre de mission écrite lui reconnaissant l'autorité de décision dans son champ d'activité et précisant ses responsabilités. L'entreprise reconnaît l'autorité de la personne responsable pharmaceutique et lui attribue les ressources nécessaires pour accomplir ses missions au regard des responsabilités exercées.
- 2.1.4 Le responsable pharmaceutique accomplit sa mission de manière à garantir que le distributeur en gros respecte les BPD.
- 2.1.5 Sans préjudice des attributions définies dans le code de la santé publique, le responsable pharmaceutique assure notamment les tâches suivantes:
- a) garantir qu'un système de management de la qualité est appliqué et respecté ;
  - b) gérer les activités autorisées ainsi que l'exactitude et la qualité des enregistrements ;
  - c) garantir que des programmes de formation initiale et continue du personnel sont mis en œuvre et tenus à jour ;
  - d) coordonner et accomplir rapidement toutes les actions de retrait de médicaments vétérinaires ;
  - e) garantir que les réclamations des clients sont traitées efficacement ;
  - f) garantir que les fournisseurs et les clients sont agréés ;
  - g) approuver toutes activités de sous-traitance susceptibles d'avoir des répercussions sur les BPD ;
  - h) garantir que des auto-inspections sont réalisées à intervalles réguliers, suivant un programme préétabli et que des mesures curatives ou correctives nécessaires sont mises en œuvre ;
  - i) enregistrer toute délégation ;
  - j) prendre une décision quant à la destination finale des produits retournés, refusés, retirés du marché ou falsifiés ;
  - k) autoriser la remise dans des stocks commercialisables de tout médicament retourné par un détaillant ;
  - l) garantir que toutes les exigences supplémentaires imposées à certains produits par le droit national sont respectées.

### 2. 2. Autre personnel

- 2.2.1 Un personnel compétent en nombre suffisant est impliqué à tous les stades des activités de distribution en gros de médicaments. Les effectifs sont déterminés en fonction du volume et de l'importance des activités.
- 2.2.2 La structure organisationnelle du distributeur en gros est décrite dans un organigramme régulièrement actualisé. Le rôle, les responsabilités et les relations entre les membres du personnel sont clairement indiqués.
- 2.2.3 Le rôle et les responsabilités des personnes employées dans des postes clés sont définis dans des descriptions d'emploi écrites, de même que les dispositions pour leurs remplacements.
- 2.2.4 Les postes clés, pour les aspects pharmaceutiques, comprennent outre les postes de responsables pharmaceutiques, ceux de responsable du magasinage, responsable de la préparation des commandes et responsable du suivi des lots.
- 2.2.5 Les tâches spécifiques des membres du personnel qui occupent des postes à responsabilité sont détaillées dans des fiches de fonction écrites.
- 2.2.6 Leurs fonctions peuvent être déléguées à des remplaçants désignés qui possèdent des qualifications adéquates.
- 2.2.7 Il n'y a ni lacune ni double emploi inexplicé dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des bonnes pratiques de distribution en gros.

### **2. 3. Formation**

- 2.3.1 Chaque établissement dispose de personnel qualifié pour mener à bien les tâches qui lui incombent.
- 2.3.2 Tout le personnel impliqué dans des activités de distribution en gros reçoit une formation initiale puis continue aux BPD.
- 2.3.3 Le personnel reçoit une formation initiale et continue en rapport avec les activités de distribution qui lui sont assignées, fondée sur des procédures écrites et conforme à un programme de formation prédéfini. Le responsable pharmaceutique maintient également son niveau de compétences sur les BPD en suivant régulièrement des formations.
- 2.3.4 La formation s'applique à toutes les catégories de personnel, y compris le personnel prestataire de services dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits.
- 2.3.5 La formation englobe les aspects relatifs à l'identification des produits et à la prévention de l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement.
- 2.3.6 Le personnel qui travaille avec des produits dont la manipulation est soumise à des conditions restrictives reçoit une formation spécifique. Figurent notamment parmi ces produits les produits dangereux, les produits exposant à des risques particuliers de mésusage et les produits thermosensibles.
- 2.3.7 La participation des personnels aux séances de formation est enregistrée et leur efficacité est évaluée et documentée.

### **2. 4. Hygiène**

- 2.4.1 Des procédures appropriées en matière d'hygiène du personnel, en relation avec les activités effectuées, sont établies et observées. Ces procédures couvrent notamment la santé, l'hygiène et la tenue vestimentaire.
- 2.4.2 Dans les zones destinées aux activités pharmaceutiques, l'interdiction de boire, de manger, de mâcher ou fumer et de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels est affichée, appliquée et contrôlée.
- 2.4.3 Le personnel est invité à utiliser les lavabos mis à sa disposition.

### **CHAPITRE 3 LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS**

#### **Principe**

Les distributeurs en gros disposent de locaux, d'installations et d'équipements conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à en assurer la sécurité et convenir au mieux aux opérations à effectuer.

#### **3.1. Locaux**

- 3.1.1. La conception des locaux, leur agencement et leur utilisation visent à éliminer les risques d'erreurs, les contaminations et garantissent le maintien des conditions de stockage requises.
- 3.1.2. Les établissements disposent d'un volume global de locaux affectés à la réception, au stockage et aux zones de préparation des commandes et d'expédition et de zones annexes, suffisant pour répondre aux exigences de leur activité.
- 3.1.3. Les différentes activités sont, de préférence, disposées selon l'ordre logique des opérations effectuées
- 3.1.4. Les locaux sont équipés pour assurer une protection des médicaments vétérinaires contre le risque de vols.
- 3.1.5. Les locaux sont conçus, construits et entretenus soigneusement en vue d'éviter le dépôt de poussières ou de saletés et la présence de parasites, d'insectes ou d'animaux. Un programme de prévention contre les animaux nuisibles est en place.
- 3.1.6. L'éclairage, la température, le taux d'humidité et la ventilation sont appropriés afin de ne pas affecter les médicaments vétérinaires entreposés.
- 3.1.7. Les locaux sont nettoyés selon des procédures écrites et détaillées.
- 3.1.8. Les zones de repos et de restauration, les vestiaires et sanitaires sont adaptés au nombre d'utilisateurs et séparés des zones affectées aux activités pharmaceutiques. Il en est de même pour les locaux d'entretien. La présence d'aliments, de boissons, d'articles pour fumeurs ou de médicaments à usage personnel est interdite dans les zones destinées aux activités pharmaceutiques.
- 3.1.9. Tout accès non autorisé aux zones de stockage et de distribution est évité. Les mesures de prévention englobent notamment un système d'alarme contre l'intrusion et des contrôles d'accès adéquats. Les visiteurs sont accompagnés.
- 3.1.10. Les locaux et les installations de stockage sont propres et exempts de débris et de poussières. Dans les locaux décrits, après analyse de risque, comme nécessitant un niveau de propreté élevée, des programmes, des instructions et des registres de nettoyage sont en place.

Un équipement et des produits de nettoyage appropriés sont choisis et utilisés de manière à ce qu'ils ne constituent pas une source de contamination.

### **Zones de réception et d'expédition**

3.1.11. Les zones de réception, d'expédition et de stockage sont distinctement séparées

3.1.12. Des zones de réception où sont examinées les livraisons sont prévues et suffisamment équipées.

3.1.13. Les aires de réception et d'expédition protègent les produits des intempéries.

## **Zones de stockage**

- 3.1.14. Les médicaments vétérinaires sont stockés dans des zones identifiées et clairement délimitées et dont l'accès est limité au personnel autorisé. Tout système se substituant à une délimitation physique, tel qu'une délimitation électronique au moyen d'un système informatique, offre une sécurité équivalente et doit être validé.
- 3.1.15. L'établissement dispose de zones identifiées, clairement délimitées et séparées physiquement ou électroniquement pour le stockage des médicaments périmés, retirés du marché, refusés ou en litige, suspectés d'être falsifiés, retournés, ou en quarantaine en attente d'une décision quant à leur destination. Ces zones présentent une garantie de sécurité suffisante permettant que les articles soient bien séparés du stock commercialisable.
- 3.1.16. L'établissement dispose d'une zone séparée et adaptée attribuée à l'examen des médicaments vétérinaires non-défectueux, retournés par les détaillants, en vue de leur éventuelle réintroduction dans les stocks.
- 3.1.17. Les médicaments vétérinaires provenant d'un pays tiers mais non destinés au marché de l'Union sont séparés physiquement.
- 3.1.18. Chez les dépositaires, les produits non encore libérés sont maintenus en quarantaine soit physiquement soit informatiquement jusqu'à leur libération réalisée dans des conditions établies avec le fabricant ou l'importateur. La distribution n'intervient qu'après la mise en œuvre de leur libération effective.
- 3.1.19. Les médicaments classés comme stupéfiants ou s'il y a lieu les médicaments soumis à la législation sur les stupéfiants sont détenus conformément aux dispositions du Code de la santé publique et des arrêtés pris pour leur application,
- 3.1.20. Les produits dangereux, en particulier les médicaments vétérinaires utilisés pour l'euthanasie, ainsi que les produits radioactifs ou présentant des risques d'inflammation ou d'explosion particuliers (p. ex. les gaz médicaux, les combustibles, les liquides et solides inflammables), sont stockés dans une ou plusieurs zones réservées à cet effet, et bénéficient de mesures de sécurité adéquates.
- 3.1.21. L'aménagement des zones de stockage assure une circulation logique et aisée afin d'éviter tout risque de confusion et de permettre la rotation des stocks.
- 3.1.22. L'organisation du stockage des produits permet leur localisation selon une procédure déterminée.
- 3.1.23. Le stockage à même le sol est évité.
- 3.1.24. Les médicaments vétérinaires sont stockés de telle manière que leur qualité ne puisse être altérée par les autres produits ou articles distribués.
- 3.1.25. Dans le cas où il est procédé au stockage ou au tri des produits pharmaceutiques non utilisés et collectés auprès du public, des zones distinctes sont réservées à cet effet.
- 3.1.26. Les médicaments vétérinaires dont la date de péremption est dépassée ou incompatible avec les conditions d'utilisation ultérieure sont retirés du stock et isolés. Ils ne sont ni vendus ni livrés.

## **Points particuliers pour les locaux ou équipements destinés à des produits nécessitant des conditions particulières de stockage**

3.1.27. Lorsque les médicaments vétérinaires stockés sont soumis à des conditions particulières de stockage, ces conditions sont respectées afin d'éviter tout risque de détérioration par la lumière, l'humidité et la température.

3.1.28. La température est contrôlée et enregistrée périodiquement. Les enregistrements de température sont régulièrement examinés. La régulation de la température permet de maintenir toutes les parties de la zone de stockage dans les limites de température requises.

3.1.29. Quand des conditions de température spécifiques sont exigées, les zones de stockage sont équipées d'enregistreurs de température et/ou d'autres dispositifs indiquant le moment où les limites de température requises n'ont pas été respectées ainsi que la durée pendant laquelle ces limites n'ont pas été respectées.

3.1.30. Les enregistrements de température sont conservés, de préférence, pendant une durée au moins égale à trois ans et en tout état de cause cohérente avec la durée de vie des produits.

3.1.31. Les chambres froides qui sont destinées au stockage des médicaments vétérinaires sont réservées à cet effet. Elles ne contiennent rien d'autre à l'exception de médicaments à usage humain dans le cas des établissements autorisés pour cette activité. Dans ce dernier cas ces deux catégories de médicaments sont séparées physiquement ou informatiquement.

### **3.2. Equipement et matériel**

3.2.1. Tous les équipements qui ont une incidence sur le stockage et la distribution des médicaments sont conçus, installés et entretenus de telle sorte qu'ils conviennent à l'usage auquel ils sont destinés. Des périodes de maintenance sont planifiées pour les équipements essentiels, indispensables au bon fonctionnement opérationnel.

3.2.2. L'entretien des équipements fait l'objet de procédures écrites et détaillées. Les travaux de réparation et d'entretien ne présentent aucun risque pour les médicaments vétérinaires

3.2.3. Le matériel de lavage et de nettoyage est choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de détérioration ou de contamination pour les médicaments vétérinaires. Il est correctement stocké, entre chaque usage, dans des locaux ou armoires adaptés.

3.2.4. L'équipement utilisé pour contrôler ou surveiller l'environnement dans lequel les médicaments vétérinaires sont stockés est étalonné à intervalle précis, définis sur la base d'une évaluation de la fiabilité et des risques.

3.2.5. Il est possible d'assurer la traçabilité de l'étalonnage de l'équipement par rapport à un étalon de mesure national ou international. Des systèmes d'alarme appropriés sont installés pour donner l'alerte en cas de déviation par rapport aux conditions de stockage prédéfinies. Les seuils de déclenchement d'alarme sont réglés correctement et les dispositifs sont régulièrement testés pour garantir leur bon fonctionnement.

3.2.6. Les activités de réparation, d'entretien et de calibrage des équipements désignés comme critiques après analyse de risque sont consignées dans un registre et les résultats sont conservés pendant une durée au moins égale à cinq ans.

### **3.3 Contrôle de la température et de l'environnement**

3.3.1. Un équipement et des procédures appropriés sont en place pour contrôler l'environnement de stockage des médicaments le nécessitant sur la base d'une approche documentée d'évaluation des risques. Les facteurs environnementaux à considérer sont notamment la température, la lumière, l'humidité et la propreté des locaux.

3.3.2. Une cartographie initiale des températures de la zone de stockage est dressée, dans des conditions représentatives. La localisation de l'équipement de surveillance des températures est 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 est répété en fonction des résultats d'un exercice d'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 (p. ex. appareils de chauffage) est effectuée et les dispositifs de contrôle et d'enregistrement des températures sont disposés en fonction des résultats.

### **3.4 Systèmes informatisés**

3.4.1. Avant la mise en service d'un système informatisé, il faut prouver, par des études de validation ou de vérification adéquates, que le système est capable d'obtenir les résultats désirés de manière fiable, précise et reproductible.

3.4.2. Tout système informatisé est validé et intègre les principes figurant dans le présent guide.

3.4.3. Une description écrite détaillée du système informatisé est disponible (comprenant le cas échéant des schémas). Le document est tenu à jour. Il décrit 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.

3.4.4. Les données ne peuvent être saisies ou modifiées que par les personnes habilitées à le faire.

3.4.5. Les données sont sécurisées par des moyens physiques ou électroniques et protégées contre toute modification accidentelle ou non autorisée. Les données stockées font périodiquement l'objet d'un contrôle d'accessibilité. Elles sont protégées par des sauvegardes régulières. Les données sauvegardées sont conservées pendant au moins cinq ans, dans un endroit sûr et séparé.

3.4.6. La formation des personnes ayant accès aux systèmes informatisés est documentée et enregistrée.

3.4.7. Les procédures à suivre en cas de défaillance ou de rupture du système sont définies. Il faut notamment prévoir des systèmes de restauration des données.

### **3.5. Qualification et validation**

3.5.1. Les distributeurs en gros déterminent quelle qualification des équipements critiques et/ou quelle validation du processus essentiel sont nécessaires pour garantir une installation et un fonctionnement corrects. Le champ et l'étendue de ces activités de qualification et/ou de validation (stockage, processus de préparation et d'emballage, etc.) sont déterminés sur la base d'une approche documentée d'évaluation des risques.

3.5.2. Les équipements et processus sont respectivement qualifiés et/ou validés avant leur mise en service et après tout changement important, par exemple après une réparation ou un entretien.

3.5.3. Des rapports de validation et de qualification sont préparés, résumant les résultats obtenus et commentant toute déviation observée. Les déviations constatées par rapport aux procédures établies sont documentées et des mesures complémentaires sont prises pour les corriger et éviter qu'elles ne se reproduisent ultérieurement (mesures correctives et préventives — CAPA). Les principes des CAPA sont appliqués si nécessaire. Le distributeur dispose des

enregistrements attestant de la validation d'un processus ou de la qualification d'un équipement. Les dossiers sont revus et approuvés par le responsable pharmaceutique ou son suppléant délégué.

## CHAPITRE 4 DOCUMENTATION

### Principe

Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système de qualité. Une documentation écrite évite les erreurs liées à la communication orale et permet de retracer l'historique des opérations pertinentes induites par la distribution des médicaments.

### 4.1. Généralités

4.1.1 La documentation comprend les procédures écrites, les instructions, les contrats, les archives et les données, sous format papier ou électronique. La documentation est disponible et directement accessible.

4.1.2 La documentation est complète et vise l'ensemble du champ d'activité du distributeur en gros. Elle est d'accès facile et compréhensible pour le personnel. Elle est rédigée dans un style clair, sans ambiguïté et ne contient pas d'erreurs.

4.1.3 Une procédure de gestion documentaire spécifie les modalités de création, de validation et d'approbation, de classement, de diffusion et de révision de la documentation qualité nécessaire à l'activité du distributeur en gros.

4.1.4 Après la révision d'un document, un système est prévu pour prévenir l'utilisation accidentelle de la version précédente. Les procédures qui ont été remplacées ou qui sont obsolètes sont retirées des stations de travail. L'exemplaire original est archivé pour la durée spécifiée.

4.1.5 Toute modification d'un enregistrement est datée et signée. Le cas échéant, la raison de la modification est consignée.

4.1.6 Les documents sont conservés pendant la durée indiquée ou pendant une durée qui ne peut être inférieure à cinq ans. Les données personnelles sont supprimées ou rendues anonymes dès que leur stockage n'est plus nécessaire aux fins des activités de distribution.

4.1.7 Chaque employé a facilement accès à toute la documentation nécessaire à l'exécution de ses tâches.

4.1.8 Pour toute transaction d'entrée, de sortie de médicaments vétérinaires, une documentation est conservée soit sous forme de factures d'achats-ventes, de bordereaux de livraison, soit sous forme informatisée, soit sous toute autre forme appropriée. Elle inclut au moins les informations suivantes : la date, la dénomination du médicament vétérinaire, la quantité reçue ou fournie, le nom et l'adresse du fournisseur ou du client et/ou selon le cas du destinataire et le numéro de lot du médicament.

4.1.9 Les enregistrements sont réalisés au moment où chaque opération est effectuée.

### 4.2 Documents rendus obligatoires par la réglementation pharmaceutique

Il s'agit notamment :

- des registres ou documents obligatoires liés à la surveillance des médicaments vétérinaires contenant des substances vénéneuses, des anabolisants ou des anticatabolisants et ceux liés à la surveillance des substances présentant des propriétés anti-infectieuses, antiparasitaires, anti-inflammatoires, analgésiques, neuroleptiques, anesthésiques, hormonales ou anabolisantes ;
- des déclarations aux autorités compétentes (mouvements des médicaments vétérinaires contenant des stupéfiants, des psychotropes, des anabolisants ou des anticatabolisants) ;

- de l'état des établissements ;
- des bons d'achat et de cession des stupéfiants, le cas échéant ;
- des enregistrements des opérations relatives aux transactions.

## **CHAPITRE 5 APPROVISIONNEMENT, RECEPTION, STOCKAGE ET MANUTENTION DU MEDICAMENT VETERINAIRE**

### **Principe**

Les seuls médicaments vétérinaires susceptibles d'être distribués par les établissements de distribution en gros sont des spécialités pharmaceutiques vétérinaires bénéficiant d'une AMM mentionnée à l'article L.5141-5 du code de la santé publique, d'un enregistrement mentionné à l'article L.5141-9 du code de la santé publique ou d'une autorisation d'importation mentionnée à l'article R. 5141-123-6 du même code. Ces établissements peuvent être autorisés à détenir les médicaments vétérinaires bénéficiant d'une ATU ou d'une autorisation d'importation.

Aucun médicament à usage humain ne peut être distribué en gros par les établissements mentionnés à l'article L.5142-2. Leur distribution en gros est strictement réservée aux établissements autorisés au titre de l'article L.5124-1 du code de la santé publique.

### **5.1. Généralités**

5.1.1. Toutes les actions entreprises par les distributeurs en gros garantissent que le médicament vétérinaire est distribué en l'état et que la distribution en gros du médicament est effectuée dans le respect des informations inscrites sur l'emballage extérieur. Le distributeur en gros utilise tous les moyens disponibles pour réduire au minimum le risque de voir des médicaments falsifiés entrer dans la chaîne d'approvisionnement légale.

5.1.2. Le responsable pharmaceutique s'assure que les médicaments vétérinaires qu'il distribue satisfont à la réglementation en vigueur, et notamment qu'ils ont obtenu les autorisations administratives nécessaires.

5.1.3. Tout établissement pharmaceutique autre que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui importe un médicament vétérinaire d'un autre État membre notifie son intention d'importer ce médicament au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et à l'Anses. Il peut s'agir d'importation d'un médicament autorisé dans un autre État membre en vue de le redistribuer hors France. En ce qui concerne les importations parallèles cette formalité ne se substitue pas à la procédure d'autorisation mentionnée aux articles R. 5141-123-6 et suivants du code de la santé publique.

### **5.2. Qualification des fournisseurs**

5.2.1. Les distributeurs en gros ne s'approvisionnent en médicaments vétérinaires qu'auprès des personnes qui, soit possèdent elles-mêmes une autorisation de distribution ou d'exploitation, soit détiennent une autorisation de fabrication couvrant le médicament en question.

5.2.2. L'importation de lots des médicaments vétérinaires provenant de pays tiers aux fins de leur mise sur le marché de l'UE, est réservée aux établissements pharmaceutiques fabricants titulaires d'une autorisation à ce titre.

5.2.3. Lorsque le médicament est obtenu auprès d'un autre distributeur en gros, l'acquéreur vérifie que le fournisseur respecte les principes des bonnes pratiques de distribution et qu'il détient une autorisation de distribution en gros.

5.2.4. L'agrément des différents fournisseurs du distributeur en gros est assuré. Un enregistrement de cet agrément est mis en place et sa validité vérifiée périodiquement.

5.2.5. Lorsqu'un nouveau contrat est conclu avec de nouveaux fournisseurs, le distributeur en gros vérifie avec toute la diligence requise le statut et la fiabilité de l'autre partie. Il peut par exemple attacher une attention particulière :

- a.- à la réputation ou la fiabilité du fournisseur,
- b.- aux offres de médicaments vétérinaires plus susceptibles d'être falsifiés,
- c.- aux offres importantes de médicaments vétérinaires qui ne sont généralement disponibles qu'en quantité limitée, et
- d.- aux prix inhabituels.

### **5.3. Vérification du statut des clients**

5.3.1. Les distributeurs en gros garantissent qu'ils ne fournissent des médicaments vétérinaires qu'à des établissements qui possèdent eux-mêmes une autorisation de distribution en gros de médicaments vétérinaires ou à des ayants-droit autorisés ou habilités à les détenir ou à délivrer ces médicaments vétérinaires au public.

5.3.2. Les vérifications et révisions périodiques peuvent comporter : la demande des copies 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.

5.3.3. Les distributeurs en gros de médicaments vétérinaires surveillent leurs transactions notamment de médicaments classés comme stupéfiants, psychotropes, anabolisants et anticatabolisants ou contenant d'autres substances dangereuses. Des schémas de vente inhabituels qui peuvent indiquer un détournement ou une mauvaise utilisation du médicament font l'objet d'investigation et sont signalés le cas échéant aux autorités compétentes.

### **5.4. Réception des médicaments**

5.4.1. L'objectif de la fonction de réception est de garantir que la livraison est correcte, que les médicaments vétérinaires proviennent de fournisseurs agréés et qu'ils n'ont subi aucun dégât visible pendant le transport.

5.4.2. Un contrôle systématique à réception des températures de transport des médicaments thermosensibles est mis en œuvre.

5.4.3. Les médicaments nécessitant un stockage spécial ou des mesures de sécurité spéciales sont traités en priorité et, dès que les vérifications adéquates ont été effectuées, ils sont immédiatement transférés dans des infrastructures de stockage appropriées.

5.4.4. Les lots de médicaments destinés aux états de l'UE et de l'EEE ne sont pas transférés dans le stock commercialisable pour ces Etats avant d'avoir obtenu la garantie, conformément aux procédures écrites, qu'ils sont autorisés à être mis sur le marché dans ces Etats.

5.4.5. Les colis de médicaments sont nettoyés, le cas échéant, à réception et en tout état de cause avant le stockage.

5.4.6. Des procédures de contrôle des marchandises qui entrent et qui sortent sont en place. Des zones de réception où sont examinées les livraisons sont prévues et suffisamment équipées.

5.4.7. Une évaluation des médicaments vétérinaires retournés est effectuée avant d'obtenir du responsable pharmaceutique l'autorisation de remise en stock en vue d'une revente.

### **5.5. Stockage**

5.5.1. Les médicaments vétérinaires sont stockés séparément d'autres produits susceptibles de les dégrader et dans des conditions les protégeant de toute détérioration par la lumière, l'humidité et la température et d'autres facteurs externes. Une attention particulière est portée aux médicaments nécessitant des conditions de stockage spécifiques.

5.5.2. Des conditions de stockage adéquates et une sécurité appropriée des stocks sont garanties lors des opérations d'entreposage.

5.5.3. La rotation des stocks est assurée suivant le principe FEFO (premier périmé, premier sorti). Les exceptions sont documentées. L'inventaire des stocks est réalisé de façon régulière de manière à pouvoir répondre rapidement aux demandes de l'autorité compétente, en cas notamment d'épizootie.

5.5.4. Les médicaments vétérinaires sont traités et stockés de manière à éviter les risques d'écoulements, la casse, la contamination et les mélanges de produits.

5.5.5. Les médicaments vétérinaires qui arrivent à expiration ou dont la date de péremption est dépassée sont retirés immédiatement des stocks commercialisables physiquement. Des inventaires des stocks sont régulièrement effectués et au moins une fois par an. Les irrégularités constatées font l'objet d'une enquête et sont documentées.

5.5.6. Les médicaments vétérinaires en attente d'une décision quant à leur destination ou les médicaments qui ont été retirés du stock commercialisable sont 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 et de médicaments retournés.

5.5.7. Tout médicament falsifié, périmé, retiré du marché ou refusé qui se trouve dans la chaîne d'approvisionnement est immédiatement séparé de tous les autres médicaments et stocké dans une zone prévue à cet effet telle que définie au 3.1.15.

## **5.6. Destruction des marchandises périmées et non commercialisables**

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

5.6.2. La destruction de ces médicaments est réalisée dans le respect des exigences de la réglementation en vigueur en matière de manipulation, de transport et d'élimination de ces produits.

5.6.3. Un enregistrement de tous les médicaments vétérinaires détruits est conservé pendant une période définie.

## **5.7 Préparation des commandes et emballage**

### **Généralités**

5.7.1. Les établissements de distribution en gros s'assurent que les commandes reçues sont correctement traitées et que les destinataires reçoivent les médicaments vétérinaires demandés sans erreur et sans détérioration. Ils s'assurent que le transport maintient la qualité du médicament vétérinaire et que la livraison se fait dans des lieux protégés à destination des personnes autorisées à les détenir. Les opérations de préparation et de livraison garantissent le suivi de chaque lot de médicaments vétérinaires.

5.7.2. Les opérations de préparation de commande, d'emballage et de livraison suivent des procédures et des instructions écrites.

5.7.3. La réglementation prévoit des dispositions spécifiques pour les médicaments vétérinaires soumis au régime des psychotropes et stupéfiants. L'organisation du distributeur vise à assurer la fiabilité et la sécurité de la préparation et de la livraison de ces médicaments ainsi que l'archivage des informations correspondantes si nécessaire.

## Prise de commande

5.7.4. Des protocoles validés et des moyens techniques adaptés permettent d'identifier le client et de s'assurer que la commande est reçue et enregistrée dans son intégralité.

5.7.5. Une procédure garantit que le destinataire est régulièrement autorisé à être livré en médicaments vétérinaires. Une vérification initiale est ensuite complétée le cas échéant par des vérifications à intervalles réguliers de toutes les catégories de personnes habilitées.

## Emballage

5.7.6. Les containers utilisés pour l'emballage des médicaments vétérinaires distribués sont adaptés et validés pour cet usage. Leur conception et leur réalisation respectent les dispositions du chapitre 7 notamment 7.2 et 7.3

5.7.7. Les commandes sont préparées et emballées de manière à garantir la qualité des médicaments vétérinaires. Il convient en particulier de veiller à/au :

- a) la vérification et au maintien de l'intégrité du conditionnement ;
- b) l'absence de tout acte de déconditionnement ;
- c) la surveillance des dates de péremption ;
- d) la prévention de toute détérioration et de tout détournement ;
- e) la prévention des effets néfastes de tout facteur d'environnement susceptible de nuire à la qualité des médicaments vétérinaires ;
- f) la protection des médicaments vétérinaires soumis à des conditions particulières de conservation par des emballages appropriés et à leur identification ;
- g) respect des règles spécifiques à certains médicaments vétérinaires.

5.7.8. Un contrôle représentatif des colis est effectué avant l'expédition afin de s'assurer que la préparation est conforme à la commande et que les enregistrements relatifs aux transactions de sortie ont été correctement saisis. La nature et la fréquence de ce contrôle sont justifiées.

## 5.8. Livraison

5.8.1. La déclaration du secteur géographique d'exercice permet à l'autorité compétente de s'assurer que les ayants-droit, les structures habilitées et les autres établissements autorisés à détenir les médicaments vétérinaires peuvent s'approvisionner dans des conditions et des délais normaux.

5.8.2. Des procédures définissent les modalités de distribution en urgence ou lors de circonstances défavorables (climatiques, économiques, sociales...).

5.8.3. Les médicaments vétérinaires sont transportés dans des conditions assurant le maintien de la qualité de telle manière que :

- a) l'identification de l'expéditeur et du destinataire soit apparente et lisible ;
- b) l'intégrité du conditionnement des médicaments vétérinaires soit préservée afin d'éviter les écoulements ou la casse ;
- c) des mesures de protection soient mises en œuvre contre les conditions atmosphériques excessives, contre les nuisibles et contre le vol ;
- d) les délais de livraison prévus soient respectés.

5.8.4. Des équipements spéciaux appropriés sont utilisés pour le transport des médicaments vétérinaires dont le stockage exige des conditions particulières de conservation.

5.8.5. Toute fourniture de médicaments vétérinaires est accompagnée d'un document joint au colis (par exemple un bordereau de livraison), permettant notamment de connaître le nom et

l'adresse du distributeur en gros fournisseur, la date, le nom du médicament ainsi que le numéro de lot, la quantité fournie, le nom du destinataire et l'adresse de livraison.

5.8.6. Les informations relatives aux transactions de sortie sont enregistrées et tenues à la disposition des autorités.

5.8.7. Dans le cas de transactions entre exploitants, importateurs et distributeurs en gros, l'enregistrement relatif aux transactions de sortie permet de retrouver pour chaque destinataire, le relevé des numéros de lots et de la date de péremption.

5.8.8. La livraison des médicaments vétérinaires ne peut avoir lieu que dans les locaux d'établissements autorisés à recevoir ces médicaments vétérinaires et placés sous la responsabilité du destinataire.

5.8.9. Lorsque le transport est effectué par une entreprise autre que le distributeur en gros, les obligations mentionnées ci-dessus, relatives au transport et à la livraison sont respectées.

## **CHAPITRE 6**

### **RECLAMATIONS, RETOURS ET RETRAIT DU MARCHÉ, MÉDICAMENTS NON DEFECTUEUX OU SUSPECTS DE FALSIFICATION**

#### **Principe**

Les distributeurs en gros organisent la gestion des réclamations ainsi que les retours des médicaments vétérinaires dans le respect des règles de management de la qualité. Le système de rappel des médicaments vétérinaires, organisé et placé sous la responsabilité de l'exploitant, permet de retirer rapidement et efficacement du marché tout médicament vétérinaire défectueux ou suspecté de l'être. Les distributeurs en gros en France ou à l'exportation contribuent au bon déroulement des opérations, tant pour l'information des clients que pour le retour des médicaments vétérinaires.

Toute réclamation, tout retour, toute suspicion de falsification et tout retrait du marché sont enregistrés et traités avec soin, selon des procédures écrites. Les enregistrements sont mis à la disposition des autorités compétentes. 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.

#### **6.1. Réclamations**

6.1.1. En cas de réclamation relative à la qualité d'un médicament vétérinaire et à un éventuel défaut, le fabricant, l'exploitant, l'importateur et/ou le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché sont immédiatement informés. Toute réclamation relative à la distribution fait l'objet d'une enquête approfondie visant à identifier l'origine ou le motif de la réclamation.

6.1.2. Une personne est désignée pour traiter les réclamations. Elle a à sa disposition un personnel d'appui suffisant.

6.1.3. Le cas échéant, après enquête et évaluation de la réclamation, des mesures de suivi appropriées (y compris les mesures CAPA) sont prises, dont éventuellement une notification aux autorités nationales compétentes.

6.1.4. Toutes les décisions et mesures prises à la suite d'une réclamation sont enregistrées et soumises au responsable pharmaceutique.

#### **6.2. Retours de médicaments non défectueux**

6.2.1. Les médicaments réputés non défectueux retournés sont traités selon une procédure écrite fondée sur le risque prenant en compte le produit concerné, les conditions de stockage spéciales et le temps qui s'est écoulé depuis sa première expédition.

6.2.2. Les médicaments qui ont quitté les locaux du distributeur ne sont réintroduits dans les stocks commercialisables que si les conditions suivantes sont remplies :

- a) les médicaments vétérinaires sont dans leur emballage secondaire non ouvert et intact et sont en bon état ; ils ne sont pas arrivés à expiration et n'ont pas été retirés du marché ;
- b) les médicaments vétérinaires renvoyés par un ayant-droit sont remis dans les stocks commercialisables s'ils sont retournés dans un délai acceptable, par exemple dix jours ;
- c) ils ont été examinés et évalués par une personne suffisamment formée et compétente habilitée à cette fin et cet examen est enregistré ;
- d) le distributeur a une preuve raisonnable que le médicament vétérinaire a été fourni au client concerné (copies du bordereau de livraison original ou identification des numéros de facture, etc.) et le numéro de lot des médicaments portant des dispositifs de sécurité, et rien ne porte à croire qu'il s'agit d'un médicament falsifié.

Ces dispositions ne peuvent pas s'appliquer à des médicaments vétérinaires thermolabiles.

6.2.3. Les médicaments vétérinaires retournés sont enregistrés ainsi que la décision prise sur leur devenir.

6.2.4. Les médicaments remis dans les stocks commercialisables sont placés en respectant le principe « premier périmé, premier sorti » (FEFO).

6.2.5. Les médicaments volés qui ont été récupérés ne peuvent pas être remis dans le stock commercialisable et vendus aux clients.

### **6.3. Médicaments falsifiés**

6.3.1. Les distributeurs en gros informent immédiatement l'autorité compétente et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la présence de médicaments qu'ils identifient comme étant falsifiés ou qu'ils soupçonnent d'être falsifiés. Une procédure est en place pour traiter cette question. Les données sont enregistrées avec tous les détails originaux et une recherche d'information est engagée.

6.3.2. Les contrefaçons de médicaments vétérinaires, repérées dans les chaînes de distribution, sont immédiatement séparées des autres médicaments et stockées dans une zone réservée. Toutes les activités pertinentes en relation avec ces produits sont documentées et les enregistrements sont conservés.

### **6.4. Retrait du marché de médicaments**

6.4.1. L'efficacité des dispositions relatives au retrait du marché de médicaments vétérinaires est évaluée régulièrement (en principe une fois par an notamment en absence de rappel effectué).

6.4.2. Les opérations de retrait du marché peuvent être engagées rapidement et à tout moment.

6.4.3. Le distributeur suit les instructions contenues dans un message de retrait du marché qui est, le cas échéant, approuvé par les autorités compétentes.

6.4.4. Toute opération de retrait du marché est enregistrée au moment où elle a lieu. Les enregistrements sont facilement accessibles aux autorités compétentes.

6.4.5. Les données et enregistrements relatifs à la distribution d'un lot sont facilement accessibles à toute personne responsable du retrait, et contiennent suffisamment d'informations sur le distributeur et les clients fournis directement (adresse, numéro de téléphone et/ou de télécopie, les numéros de lot, tout au moins pour les médicaments dotés de dispositifs de sécurité, comme l'exige la législation, et les quantités impliquées), notamment dans le cas des médicaments vétérinaires exportés et des échantillons.

6.4.6. L'évolution du processus de retrait du marché est enregistrée et un rapport final est rédigé.

### **6.5 Destruction**

6.5.1. Les médicaments vétérinaires défectueux, contrefaits, retournés qui ont fait l'objet d'une décision de destruction sont détruits dans le respect de la réglementation relative aux médicaments vétérinaires et de celle relative à la protection de l'environnement.

6.5.2. La désignation des médicaments vétérinaires détruits ainsi que les opérations de destruction font l'objet d'un enregistrement.

## CHAPITRE 7 TRANSPORT

### Principe

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

Indépendamment du mode de transport, il est possible de prouver que les médicaments vétérinaires n'ont pas été exposés à des conditions risquant de compromettre leur qualité et leur intégrité. Une approche fondée sur le risque est suivie lorsqu'il s'agit de planifier le transport.

### 7. 1 Transport

7.1.1. Les conditions de stockage dans lesquelles les médicaments vétérinaires sont conservés sont maintenues pendant le transport dans les limites définies, comme indiqué par les fabricants et sur l'emballage extérieur.

7.1.2. Tout écart de température ou dommage causé aux médicaments vétérinaires pendant le transport est, après évaluation, signalé au distributeur et au destinataire des médicaments. Une procédure est également prévue pour enquêter sur les écarts de température et traiter ceux-ci.

7.1.3. Il incombe au distributeur en gros de garantir que les véhicules et l'équipement utilisés pour distribuer, stocker ou manipuler les médicaments vétérinaires 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 la qualité et l'intégrité de l'emballage.

7.1.4. Des procédures écrites sont mises en place quant à l'utilisation et à l'entretien de tous les véhicules et équipements impliqués dans le processus de distribution.

7.1.5. Une évaluation des risques des schémas logistiques et des livraisons est réalisée afin de déterminer les points nécessitant des contrôles de température. L'équipement utilisé pour surveiller le niveau de température dans les véhicules et/ou les conteneurs au cours du transport, est entretenu et calibré à intervalle régulier et au moins une fois par an.

7.1.6. Des véhicules et un équipement destinés à cet usage sont utilisés, si possible, lors du transport des médicaments vétérinaires. Si tel n'est pas le cas, des procédures sont en place pour garantir que la qualité du médicament ne soit pas compromise.

7.1.7. Les livraisons sont effectuées à l'adresse indiquée sur le bordereau de livraison et confiées aux bons soins du destinataire ou déposées dans ses locaux. Les médicaments vétérinaires ne sont pas laissés dans des locaux de substitution.

7.1.8. Pour les livraisons urgentes effectuées en dehors des heures ouvrées, des personnes joignables sont désignées par le destinataire.

7.1.9. Lorsque le transport est effectué par un tiers, le contrat en place englobe les exigences décrites en fin de ce chapitre. Les transporteurs sont informés par le distributeur en gros des conditions de transport applicables au lot à expédier. Lorsque l'itinéraire de transport de produits thermosensibles par véhicules à régulation de température ou à dispositif similaire, inclut des opérations de déchargement et de rechargement ou un stockage de transit dans un terminal de transport, une attention particulière est accordée à la surveillance de la température, la propreté et la sécurité des infrastructures intermédiaires de stockage.

7.1.10. Il convient de limiter au maximum la durée du stockage de transit, avant l'étape suivante de l'itinéraire.



## 7.2 Colisage, conditionnement et étiquetage

7.2.1. Les médicaments vétérinaires sont transportés dans des colis n'ayant aucune incidence négative sur la qualité des produits et offrant une protection adéquate contre les influences extérieures, y compris la contamination.

7.2.2. La sélection du colis et du conditionnement est faite sur la base :

- des exigences de stockage et de transport des médicaments vétérinaires ;
- 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 en douane ;
- de l'état de qualification du conditionnement et de validation des conteneurs d'expédition.

7.2.3. Des étiquettes, apposées sur les colis de médicaments vétérinaires thermosensibles, fournissent 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 correctement et en permanence en toute sécurité. Les conteneurs permettent l'identification des contenus et de la provenance.

## 7.3 Produits nécessitant des conditions spéciales

7.3.1. En ce qui concerne les livraisons de médicaments vétérinaires nécessitant des conditions spéciales, tels que des médicaments classés comme stupéfiants ou psychotropes, le distributeur en gros maintient une chaîne d'approvisionnement sûre et fiable, conformément à la réglementation applicable. Des systèmes de contrôle supplémentaires sont prévus pour la livraison de ce type de médicaments. En cas de vol, la situation est traitée dans le cadre d'un protocole conforme aux dispositions prévues par le code de la santé publique.

7.3.2. Les médicaments vétérinaires comprenant des matériaux hautement actifs ou radioactifs sont transportés dans des conteneurs et des véhicules sécurisés, adaptés et fiables. Les mesures de sécurité pertinentes sont conformes aux accords internationaux et à la législation nationale.

7.3.3. Pour les médicaments vétérinaires thermosensibles, un équipement qualifié (par exemple conditionnement thermique, conteneurs ou véhicules à régulation de température) est utilisé pour garantir des conditions de transport correctes entre le fabricant, le distributeur en gros et le client.

7.3.4. En cas d'utilisation de véhicules à régulation de température, l'équipement de surveillance des températures utilisé pendant le transport est entretenu et calibré à intervalle régulier. Une cartographie des températures de l'enceinte réfrigérée est réalisée, dans des conditions représentatives de fonctionnement, en tenant compte des variations saisonnières.

7.3.5. Le contrôle de conformité de la température de transport au moyen de véhicule à régulation de température est réalisable par le distributeur aux différentes étapes de la distribution (réception, expédition,...). Si nécessaire un traceur externe exploitable par le distributeur en gros peut, par exemple, accompagner les charges transportées depuis le site de fabrication, notamment lors des trajets nécessitant des ruptures de charge.

7.3.6. Les clients qui en font la demande obtiennent les informations visant à prouver que les conditions thermiques de transport des médicaments vétérinaires ont été respectées.

7.3.7. En cas d'utilisation de blocs réfrigérants dans des caisses isothermes, ils sont placés de telle manière que le médicament vétérinaire n'entre pas en contact direct avec le bloc réfrigérant. Le personnel est formé aux procédures d'assemblage des caisses isothermes (configurations saisonnières) et à la réutilisation de blocs réfrigérants.

7.3.8. Une organisation est en place pour contrôler la réutilisation des blocs réfrigérants de manière à garantir que des blocs non-conformes ne sont pas utilisés par erreur. Les blocs congelés et réfrigérés seront séparés physiquement de manière adéquate.

7.3.9. Le processus de livraison des produits thermosensibles et le processus de contrôle des variations de température sont décrits dans une procédure.

## **7.4 Transport en sous-traitance**

Seul le transport des médicaments vétérinaires peut être sous-traité. Cette activité est convenablement identifiée, convenue et contrôlée en vue d'éviter tout malentendu susceptible de retentir sur la qualité de la prestation fournie et sur l'intégrité du médicament. Un contrat écrit est conclu entre le donneur d'ordre et le contractant, qui définit clairement les devoirs de chaque partie.

### **Donneur d'ordre**

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

7.4.2. Le donneur d'ordre est responsable de l'évaluation du sous-traitant. Il évalue, dans le cadre du contrat et au moyen d'audits, ses capacités à réaliser le travail requis et veille au respect des principes des BPD. La fréquence de l'audit périodique est définie en fonction du risque, lequel dépend de la nature des activités de sous-traitance. Les audits sont autorisés à tout moment.

7.4.3. Le donneur d'ordre fournit au contractant toutes les informations dont il a besoin pour effectuer les opérations de sous-traitance conformément aux exigences particulières du médicament et à toute autre exigence pertinente.

7.4.4. A tous les stades, le distributeur s'assure que les transporteurs auxquels il a recours respectent les précautions à prendre lors du transport des médicaments vétérinaires telles que définies ci-dessus – (Cf. 5.8.4 à 5.8.9 et 7.1.1).

### **Contractant**

7.4.5. Le contractant dispose de locaux et de matériel adéquats, de procédures, de connaissances et de l'expérience nécessaires pour effectuer le travail confié par le donneur d'ordre.

7.4.6. Le contractant ne délègue pas, même partiellement, à un tiers le travail que lui a confié le donneur d'ordre, sans l'évaluation des dispositions par celui-ci et son accord préalable et sans un audit du tiers par le donneur d'ordre ou le contractant. Les dispositions prises entre le contractant et un tiers garantissent que les informations relatives à l'autorisation de distribution en gros sont disponibles de la même manière qu'elles le sont entre le donneur d'ordre d'origine et le contractant.

7.4.7. Le contractant s'abstient de toute activité susceptible d'avoir une incidence négative sur la qualité du ou des produits manipulés pour le donneur d'ordre.

7.4.8. Le contractant transmet toute information susceptible d'avoir une incidence sur la qualité du ou des produits au donneur d'ordre conformément aux dispositions du contrat.

### **Contrat**

7.4.9. Un contrat écrit, validé par le responsable pharmaceutique, est établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, précisant leurs responsabilités respectives et les clauses techniques pertinentes.

7.4.10. Le contrat prévoit une disposition autorisant le donneur d'ordre à contrôler les moyens mis à disposition par le sous-traitant.

7.4.11. Le sous-traitant admet qu'il est soumis aux inspections des autorités compétentes.

## **CHAPITRE 8 AUTO-INSPECTIONS**

### **Principe**

Des auto-inspections sont menées pour surveiller la mise en œuvre et le respect des principes de BPD et pour proposer les mesures correctives nécessaires.

### **8.1. Auto-inspections**

- 8.1.1 Un programme d'auto-inspection est mis en œuvre. Celui-ci porte sur tous les aspects des BPD et le respect des dispositions réglementaires, des lignes directrices et des procédures selon une périodicité définie.
- 8.1.2 Les auto-inspections peuvent être divisées en plusieurs auto-inspections individuelles de portée limitée. La planification organise la revue du système de management de la qualité et de l'ensemble des activités sur une période définie et régulière.
- 8.1.3 Les auto-inspections sont conduites de manière impartiale et détaillée par des membres du personnel compétents désignés à cette fin. Des audits réalisés par des experts externes indépendants peuvent également avoir leur utilité.
- 8.1.4 Les auto-inspections font l'objet d'un compte-rendu reprenant les observations effectuées. Une copie du compte-rendu est communiquée à la direction et aux personnes concernées. Au cas où des irrégularités et/ou des lacunes sont observées, leur cause est identifiée et les mesures correctives et préventives (CAPA) proposées sont documentées et suivies.
- 8.1.5 Des bilans réguliers sont établis et visés par le responsable pharmaceutique de façon à vérifier que la planification est respectée et que les mesures curatives ou correctives proposées sont bien appliquées et efficaces.

## **CHAPITRE 9 EXPORTATION OU COMMERCIALISATION VERS L'UE**

### **Principe**

L'exportation de médicaments vétérinaires entre dans la définition de la «distribution en gros de médicaments». Une personne qui exporte des médicaments vétérinaires détient une autorisation de distribution en gros ou une autorisation de fabrication. C'est également le cas si le distributeur en gros exportateur exerce son activité en zone franche.

### **9.1 Exportation vers des pays tiers**

9.1.1 Les règles de la distribution en gros s'appliquent aux opérations d'exportation de médicaments vétérinaires.

9.1.2 Les médicaments vétérinaires destinés à l'exportation vers les pays tiers, 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. Cela impose que les distributeurs en gros qui exercent cette activité prennent les mesures appropriées pour éviter que ces médicaments vétérinaires n'arrivent sur le marché de l'Union.

9.1.3 Lorsque les distributeurs en gros fournissent des médicaments vétérinaires dans des pays tiers, ils s'assurent qu'ils ne s'adressent qu'à des personnes ou entités qui sont autorisées ou habilitées à recevoir des médicaments vétérinaires en vue d'une distribution en gros ou d'une délivrance au public dans le respect des dispositions juridiques et administratives du pays concerné.

### **9.2 Exportation ou commercialisation à destination de l'UE**

9.2.1 Les règles de la distribution en gros s'appliquent aux opérations d'exportation ou de commercialisation vers les autres États membres de médicaments vétérinaires. Le distributeur en gros assure notamment la vérification de l'habilitation des destinataires à effectuer la distribution en gros ou au détail dans le pays destinataire et le respect des spécifications réglementaires nationales relatives aux substances à action hormonale, aux psychotropes et stupéfiants, à la traçabilité des transactions et au respect des BPD.

9.2.2 Le distributeur en gros s'approvisionne dans des circuits reconnus par les autorités compétentes du pays destinataire.

9.2.3 Le distributeur en gros procède aux formalités nécessaires relatives à l'importation ou à la distribution parallèle auprès respectivement de l'autorité compétente locale ou de l'agence européenne des médicaments.

9.2.4 Le distributeur en gros fournit exclusivement les médicaments vétérinaires bénéficiant d'une AMM en vigueur dans l'état membre destinataire ou d'une AMM délivrée selon la procédure centralisée conformément au règlement (CE) 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004.

## Partie II

## LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE n°1

### GESTION DE LA QUALITÉ

#### Principe

Les établissements pharmaceutiques vétérinaires volontaires peuvent mettre en place un système de management de la qualité à jour établissant les responsabilités, s'appuyant sur une documentation qualité gérée et mettant en place des mesures de gestion du risque appropriées au regard de leurs activités. Toutes les activités sont définies clairement et revues systématiquement. Toutes les étapes critiques des processus et les changements importants sont justifiés et le cas échéant validés. La responsabilité du système de management de la qualité incombe aux dirigeants de l'organisation et nécessite leur implication ainsi que leur participation active. Elle bénéficie du soutien et de l'engagement du personnel.

#### 1. 1. Système de management de la qualité

- 1.1.1. Le système de management de la qualité concerne l'organisation de l'entité, la documentation qualité, et les ressources. Les processus sont décrits ainsi que les mesures nécessaires pour garantir que le produit livré conserve sa qualité et son intégrité et qu'il ne quitte pas la chaîne d'approvisionnement légale au cours de son stockage et/ou de son transport.
- 1.1.2. Le système de management de la qualité est décrit et son efficacité surveillée. Toutes les activités liées au système de management de la qualité sont définies et documentées. Un manuel de qualité ou une documentation équivalente est élaboré.
- 1.1.3. Une personne responsable du management de la qualité est nommée par la direction. Son autorité et sa responsabilité sont clairement spécifiées de manière à garantir la mise en œuvre et le maintien du système.
- 1.1.4. La direction de l'établissement de distribution en gros garantit que le système de management de la qualité dispose d'un personnel compétent et de locaux et d'équipements adaptés et suffisants.
- 1.1.5. La taille, la structure et la complexité des activités du distributeur en gros sont prises en considération lors de l'élaboration et la modification du système de management de la qualité.
- 1.1.6. Un système de contrôle des changements est en place. Ce système incorpore les principes de gestion du risque qualité, est adéquat et efficace.
- 1.1.7. Le système de management de la qualité garantit que:
  - a) les médicaments vétérinaires sont acquis, détenus, fournis ou exportés dans le respect des exigences de la réglementation et des BPD ;
  - b) les responsabilités de la direction sont clairement spécifiées ;
  - c) les produits sont livrés aux bons destinataires dans un délai satisfaisant ;
  - d) les enregistrements nécessaires sont effectués ;
  - e) les déviations aux procédures établies sont documentées, examinées et traitées au moyen de mesures curatives ou correctives ;
  - f) des mesures correctives et préventives (couramment dénommées CAPA) sont prises non seulement pour corriger les déviations elles-mêmes mais également prévenir leur renouvellement dans le respect des principes de gestion du risque qualité.

## **1. 2. Gestion des activités de transport confiées en sous-traitance**

- 1.2.1. Le système de management de la qualité contrôle et examine toute activité sous-traitée notamment celle relative au transport (voir aussi chapitre 7 point 7.4). Ce processus incorpore la gestion du risque qualité et englobe les éléments suivants :
- a) évaluer si le contractant possède les qualités et les compétences requises pour effectuer l'activité revendiquée ;
  - b) définir les responsabilités et les processus de communication entre les parties impliquées;
  - c) surveiller et revoir sur une base contractuelle les objectifs de performance du contractant, ainsi que la mise en œuvre des améliorations requises.

## **1. 3. Surveillance et examen par la direction**

- 1.3.1. La direction revoit périodiquement, selon un processus prédéfini et formalisé, le système de management de la qualité. L'examen inclut les éléments suivants :
- a) niveau de satisfaction des objectifs qualité ;
  - b) évaluation des indicateurs de performance mesurant l'efficacité des processus gérés par le système de management de la qualité, notamment pour le processus de surveillance et amélioration, les plaintes, les déviations, les mesures correctives et préventives (CAPA), les modifications des processus ; les observations sur le transport sous-traité ; le processus d'auto-évaluation, y compris l'évaluation des risques et les audits ; et les évaluations externes, telles que les inspections, les conclusions et les audits clients ;
  - c) impact d'une nouvelle réglementation susceptible d'avoir une incidence sur le système de management de la qualité ;
  - d) innovations susceptibles d'améliorer le système de qualité ;
  - e) modifications de l'environnement et des objectifs économiques.
- 1.3.2. Les conclusions de chaque revue de direction du système de management de la qualité sont documentées, enregistrées et communiquées efficacement au sein de l'entreprise.

## LIGNE DIRECTRICE PARTICULIERE n°2

### GESTION DU RISQUE QUALITÉ (ICH Q9)

#### Contexte et objectifs

Le document ICH Q9 propose des recommandations pour une approche systématique de la gestion du risque qualité permettant l'amélioration de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication ou à d'autres exigences qualité. Il décrit les principes à mettre en œuvre et les différents procédés, méthodes et outils qui peuvent être utilisés lors de la mise en application de la gestion du risque qualité.

Par souci de cohérence, le chapitre I des bonnes pratiques de fabrication relatif à la gestion de la qualité a été révisé afin d'inclure les notions de gestion du risque qualité dans le cadre des systèmes qualité. Une révision similaire est prévue pour les bonnes pratiques de fabrication des matières premières à usage pharmaceutique. D'autres chapitres des bonnes pratiques de fabrication seront modifiés pour tenir également compte des notions de la gestion du risque qualité à l'occasion de leur révision respective.

Avec la révision du chapitre I des bonnes pratiques de fabrication, la gestion du risque qualité devient une partie intégrante du système qualité des fabricants.

L'ICH Q9 n'a pas été conçue pour créer de nouvelles exigences réglementaires, elle donne un ensemble de méthodes et d'outils de gestion du risque reconnus internationalement avec une liste d'exemples d'application laissée à la discrétion des fabricants.

Il est admis que la norme ICH Q9 a été initialement développée pour la gestion du risque qualité des médicaments à usage humain. Avec la publication du document ICH Q9, ces dispositions sont également utilisables dans le secteur vétérinaire.

Alors que les bonnes pratiques de fabrication étaient initialement adressées aux fabricants, la norme ICH Q9 peut s'appliquer à d'autres domaines de la qualité et comporte des paragraphes destinés aux autorités compétentes.

D'autres considérations réglementaires, telles que la révision de la « Compilation des procédures communautaires relatives aux inspections et à l'échange d'information » et certaines lignes directrices qualité, publiées par l'EMA suivront au cas par cas.

#### 1. Introduction

Les principes de la gestion du risque sont utilisés efficacement dans de nombreux domaines des affaires et de la politique, tels que la finance, les assurances, la santé au travail, la santé publique, la pharmacovigilance et par les autorités compétentes. Bien qu'il existe quelques exemples de l'utilisation de la gestion du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique, ils sont limités et ne sont pas représentatifs des possibilités offertes par la gestion du risque qualité. En outre, l'importance des systèmes qualité est reconnue dans l'industrie pharmaceutique et il devient manifeste que la gestion du risque qualité est une composante importante d'un système qualité efficace.

Il est couramment admis que le risque se définit comme l'association de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité. Cependant, il est difficile de développer pour l'application de la gestion du risque qualité, une approche commune aux différentes parties prenantes dans la mesure où la perception du dommage potentiel, de sa probabilité d'apparition et de sa gravité peut être différente.

En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, bien que la diversité des parties prenantes soit large, puisqu'elle comprend les patients, les professionnels de santé, ainsi que les autorités politiques et l'industrie, la priorité est donnée à la gestion du risque qualité limitée à la protection du patient.

La fabrication et l'utilisation d'un médicament, y compris ses composants, entraînent nécessairement un certain degré de risque. Le risque qualité n'est qu'un des éléments du risque global.

Il est important de comprendre que la qualité du produit est maintenue pendant son cycle de vie, afin que les spécifications importantes pour la qualité du médicament restent conformes à celles déterminées lors des études cliniques. Une approche efficace de la gestion du risque qualité peut permettre de garantir un haut niveau de qualité du médicament pour le patient en donnant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels pendant le développement et la fabrication. Par ailleurs, les prises de décisions liées à des problèmes de qualité pourront être améliorées par l'utilisation de méthodes de gestion du risque qualité. Une gestion efficace du risque qualité peut permettre une meilleure prise de décision, donner aux autorités compétentes des garanties accrues quant à la capacité d'une entreprise à traiter les risques potentiels et peut influencer sur l'étendue et le niveau de surveillance directe exercée par les autorités compétentes.

L'objet du présent document est de proposer une approche systématique de la gestion du risque qualité. Il sert de base ou de document ressource indépendamment des autres documents qualité ICH, tout en les étayant, et complète les pratiques, exigences, normes et lignes directrices qualité en vigueur dans l'industrie pharmaceutique et dans le domaine réglementaire.

Il fournit en particulier des indications sur les principes et sur certains outils de gestion du risque qualité pouvant permettre une prise de décision plus efficace et cohérente, à la fois par les autorités compétentes et par l'industrie, en ce qui concerne la qualité des substances actives et des médicaments tout au long de leur cycle de vie. Il ne vise pas à susciter de nouvelles attentes au-delà des exigences réglementaires actuelles.

Il n'est pas toujours approprié ni toujours nécessaire d'employer un processus formel de gestion du risque (à l'aide d'outils reconnus et/ou de procédures internes, par ex. procédures opérationnelles). Des procédés de gestion des risques basés sur des outils empiriques et/ou des procédures sont également acceptables.

Un usage approprié de la gestion du risque qualité peut faciliter, sans pour autant occulter, l'obligation pour l'industrie de se conformer aux exigences de la réglementation et ne remplace pas la communication entre l'industrie et les autorités compétentes.

## **2. Champ d'application**

La présente norme fournit les principes et des exemples d'outils de gestion du risque qualité pouvant s'appliquer aux différents aspects de la qualité pharmaceutique. Ces aspects incluent notamment les étapes de développement, de fabrication, de distribution ainsi que l'inspection et la soumission / révision des procédés tout au long du cycle de vie des substances actives, des médicaments, des produits biologiques et biotechnologiques (y compris l'utilisation des matières premières, solvants, excipients, articles de conditionnement et étiquettes des médicaments, des produits biologiques et de biotechnologie).

## **3. Principes de la gestion du risque qualité**

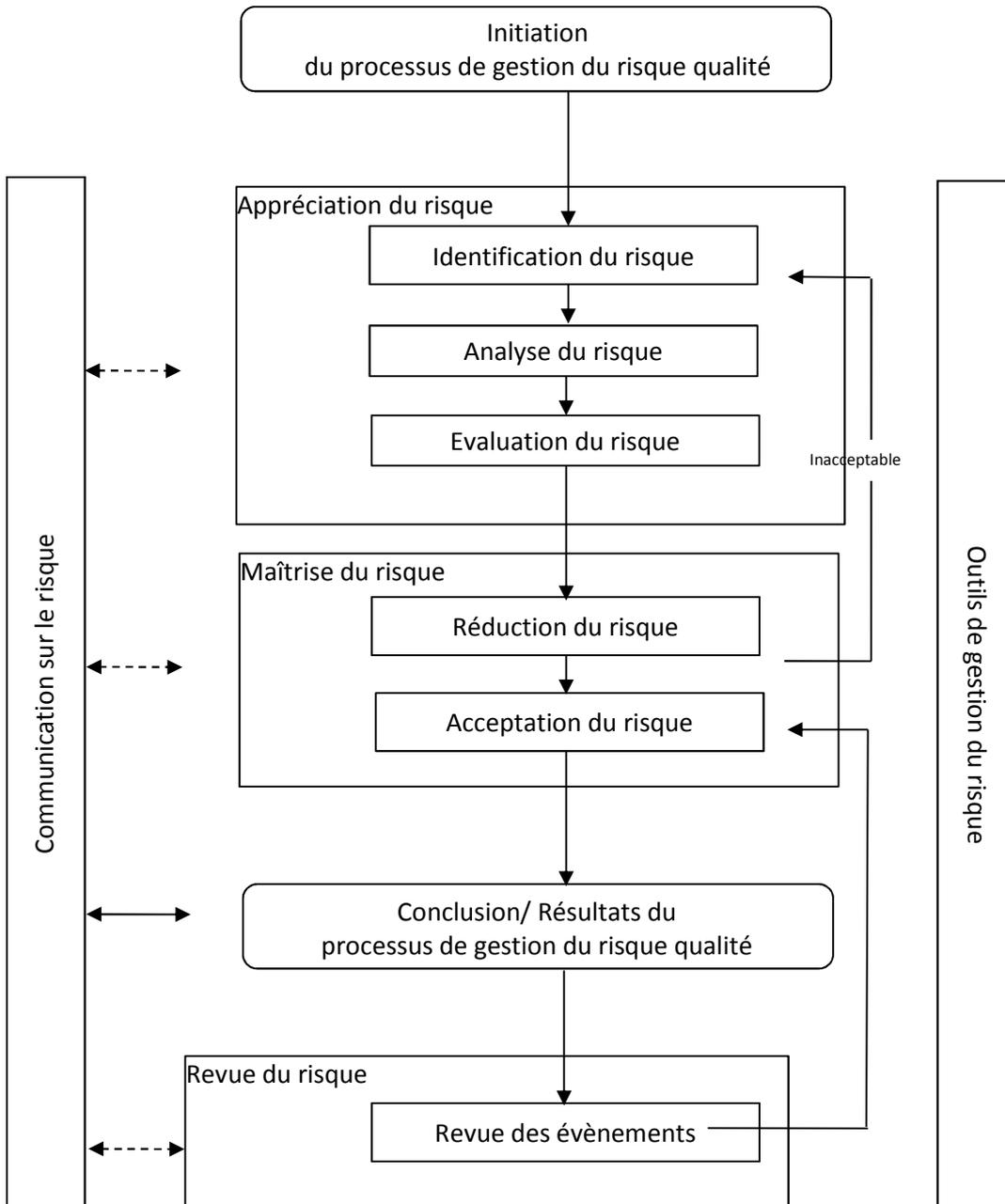
Les deux grands principes de la gestion du risque qualité sont :

- L'évaluation du risque qualité repose sur la connaissance scientifique et, au final, est étroitement liée à la protection des patients, et
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est adapté en fonction du niveau de risque considéré.

## **4. Processus général de gestion du risque qualité**

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit. Un modèle de gestion du risque qualité est esquissé dans le diagramme (figure 1). D'autres modèles peuvent être utilisés. L'accent mis sur chaque étape du diagramme peut varier d'un cas à un autre, mais un processus robuste prendra en compte l'ensemble des étapes avec un niveau de détail adapté au risque considéré.

**Figure 1 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique**



Les étapes de décision ne figurent pas dans le diagramme précédent parce qu'elles peuvent intervenir à tout moment du procédé. Ces décisions peuvent amener à revenir à l'étape précédente et à collecter des informations complémentaires, à ajuster le modèle utilisé ou même à clore le procédé de gestion du risque.

Remarque : la mention « inacceptable » dans le diagramme ne fait pas seulement référence à des exigences, législatives ou réglementaires, mais aussi à la nécessité de revenir sur l'étape d'évaluation du risque.

#### **4.1 Responsabilités**

Les activités de gestion du risque qualité sont habituellement, mais pas toujours, prises en charge par des équipes pluridisciplinaires. Lorsque les équipes sont formées, elles devraient faire appel à des experts dans les domaines concernés (par ex. service qualité, développement commercial, ingénierie, affaires réglementaires, opérations de production, vente et marketing, services juridique, statistique et clinique) ainsi qu'aux personnes compétentes en matière de gestion du risque qualité.

Les personnes en charge de la décision :

- assument la responsabilité de coordonner la gestion du risque qualité au travers des diverses fonctions et services de leur organisation ;
- veillent à ce qu'un processus de gestion du risque qualité soit défini, déployé et examiné et que les ressources nécessaires soient disponibles.

#### **4.2 Mise en place d'un processus de gestion du risque qualité**

La gestion du risque qualité comporte des processus systématiques conçus pour coordonner, faciliter et améliorer le processus décisionnel fondé sur les connaissances scientifiques, en lien avec le risque. Les étapes possibles employées pour mettre en place et planifier un processus de gestion du risque qualité peuvent comporter les éléments suivants :

- Définir le problème ou la question relative au risque, y compris les hypothèses pertinentes identifiant le potentiel de risque ;
- Réunir les informations contextuelles ou les données sur le danger potentiel, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé humaine et animale, utile à l'évaluation du risque ;
- Identifier un responsable et allouer les ressources nécessaires ;
- Préciser le calendrier, les modèles de rapport et le niveau de prise de décision adapté au processus de gestion du risque potentiel.

#### **4.3 Appréciation du risque**

L'appréciation du risque consiste en l'identification des dangers et l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers (tels que définis ci-après). L'évaluation du risque qualité commence par une description très précise du problème ou de la question liée au risque. Lorsque le risque en question est bien défini, un outil de gestion du risque potentiel approprié (cf. exemples de la section 5) et les types d'informations nécessaires à la résolution du problème lié au risque seront plus facilement identifiables. Pour aider à définir précisément le(s) risque(s) à des fins d'évaluation, trois questions fondamentales sont souvent utiles :

1. Qu'est ce qui pourrait mal tourner ?
2. Quelle est la probabilité que cela tourne mal ?
3. Quelles sont les conséquences (gravité) ?

L'identification du risque est l'usage systématique d'informations pour identifier les dangers afférents à la question liée au risque ou à la description du problème. Ces informations peuvent inclure des données historiques, une analyse théorique, des opinions de personnes bien informées et les préoccupations des parties prenantes. L'identification du risque potentiel aborde la question « Qu'est ce qui pourrait mal tourner ? », y compris l'identification des conséquences possibles. Ceci forme la base des étapes suivantes du processus de gestion du risque qualité.

**L'analyse du risque** est l'estimation du risque associé aux dangers identifiés. C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité. Avec certains outils de gestion du risque, la capacité à détecter les dommages (détectabilité) prend également en compte l'estimation du risque.

**L'évaluation du risque** compare le risque identifié et analysé à des critères de risque donnés. Les évaluations de risque tiennent compte de l'importance des données recueillies pour chacune des trois questions.

Dans une évaluation efficace des risques, la fiabilité des données est importante car elle détermine la qualité des résultats. La détermination des hypothèses et des sources raisonnables d'incertitude renforcera la confiance dans ces résultats ou aidera à identifier ses limites. L'incertitude est due à l'association de connaissances non exhaustives relatives à un processus et à sa variabilité prévisible ou non. Les sources habituelles d'incertitude sont notamment les lacunes dans la connaissance en science pharmaceutique et dans la connaissance des processus, les sources de dommage (par ex. modes de défaillance des processus, sources de variabilité) et la probabilité de détection des problèmes.

Le résultat d'une évaluation des risques est soit une estimation quantitative du risque soit une description qualitative d'une étendue du risque potentiel. Lorsque le risque est exprimé de façon quantitative, une cotation numérique est employée. Autrement, le risque potentiel peut être exprimé à l'aide d'adjectifs qualificatifs comme « haut », « moyen » ou « bas », qui sont définis, le plus précisément possible. Parfois, une « notation du risque » est employée pour définir de façon détaillée les adjectifs de classement des risques.

Dans les évaluations quantitatives du risque, une estimation du risque permet d'évaluer la probabilité de survenue d'un dommage lié à un contexte susceptible de générer un risque. Ainsi, l'estimation quantitative du risque s'applique à un dommage donné. D'autre part, certains outils de gestion du risque font référence à une estimation globale du risque en combinant plusieurs niveaux de gravité et de probabilité d'apparition. Lors du processus de notation du risque, les étapes intermédiaires peuvent également aboutir à une estimation quantitative.

#### **4.4 Maîtrise du risque**

La **maîtrise du risque** inclut la prise de décision visant à diminuer ou accepter des risques. L'objectif de la maîtrise du risque est de ramener le risque à un niveau acceptable. L'ampleur des efforts mis en œuvre pour la maîtrise du risque est proportionnelle à l'importance du risque. Les personnes en charge de la décision peuvent utiliser des processus différents, y compris une analyse coût-bénéfice, pour appréhender le niveau optimal de maîtrise du risque.

La maîtrise du risque peut se focaliser sur les questions suivantes :

- Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?
- Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer les risques ?
- Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?
- La maîtrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux risques ?

La **réduction du risque** s'attache aux processus permettant de diminuer ou d'éviter un risque qualité lorsqu'il dépasse un seuil spécifié (acceptable) (cf. figure 1). La réduction du risque peut comprendre des mesures prises pour diminuer la gravité et la probabilité des dommages. Les processus qui améliorent la détectabilité des dangers et des risques qualité peuvent également être utilisés dans le cadre d'une stratégie de maîtrise du risque. La mise en œuvre de mesures de réduction du risque peut introduire de nouveaux risques dans le système ou accroître l'importance d'autres risques existants. En conséquence, il peut être approprié de revoir l'évaluation du risque pour identifier et évaluer tout changement possible en matière de risque après mise en œuvre d'un processus de réduction du risque.

L'**acceptation du risque** est une décision prise pour accepter un risque. L'acceptation du risque peut être une décision formelle d'accepter un risque résiduel ou peut être une décision passive dans laquelle les risques résiduels ne sont pas précisés. Pour certains types de dommages, même les meilleures pratiques de gestion du risque qualité peuvent ne pas éliminer complètement le risque. Dans ces cas, il peut être accepté qu'une stratégie adaptée de gestion du risque qualité ait été appliquée et que le risque qualité soit ramené à un niveau spécifié (acceptable). Ce niveau acceptable dépend de nombreux paramètres et est décidé au cas par cas.

#### **4.5 Communication relative au risque**

La **communication relative au risque** est le partage d'informations sur le risque et la gestion du risque entre les personnes en charge de la décision et d'autres intervenants. Les parties peuvent communiquer à toute étape du processus de gestion du risque (cf. figure 1 : flèches en pointillé). Le résultat du processus de gestion du risque qualité est communiqué et documenté de façon appropriée (cf. figure 1 : flèches continues). La communication peut comprendre les échanges entre les parties prenantes : par ex., les autorités compétentes et l'industrie, l'industrie et l'utilisateur, les échanges au sein d'une entreprise, d'une industrie ou de l'autorité compétente, etc. Les informations fournies peuvent être liées à l'existence, la nature, la forme, la probabilité, la gravité, l'acceptabilité, la maîtrise, le traitement, la détectabilité ou d'autres aspects des risques qualité. Il n'est pas nécessaire de communiquer sur chacune ou sur toutes les acceptations d'un risque. Entre l'industrie et les autorités compétentes, la communication sur les décisions de gestion du risque qualité peut être effectuée par les voies existantes, précisées dans les règlements et les guides.

#### **4.6 Examen du risque**

La gestion du risque fait partie intégrante du processus de gestion de la qualité. Un système d'examen et de suivi des événements est mis en œuvre.

Les résultats du processus de gestion du risque sont examinés pour prendre en compte les nouvelles connaissances et l'expérience. Une fois le processus de gestion du risque qualité initié, il continue à être utilisé pour les événements qui peuvent avoir un impact sur la décision initiale de gestion du risque qualité, que ces événements soient planifiés (par ex. résultats de revue des produits, des inspections, des audits, de la maîtrise des changements) ou non (par ex. cause/ origine déterminée par les investigations menées sur les anomalies rappels). La fréquence de tout examen repose sur le niveau de risque. L'examen des risques peut inclure une nouvelle évaluation des décisions d'acceptation du risque (section 4.4).

### **5. Méthodologie de gestion du risque**

La gestion du risque qualité s'appuie sur une approche scientifique et pratique de la prise de décision. Elle utilise des méthodes documentées, exhaustives et reproductibles pour réaliser les étapes du processus de gestion du risque qualité sur la base des connaissances actuelles portant sur l'évaluation de la probabilité de survenue, de la gravité et, parfois, de la détectabilité du risque.

Habituellement, les risques en matière de qualité ont été évalués et maîtrisés par des moyens divers et informels (procédures empiriques et/ou internes) reposant, par exemple, sur la compilation d'observations, d'analyses de tendances et d'autres informations. De telles approches fournissent des informations utiles qui pourraient étayer des domaines comme le traitement des réclamations, la gestion des défauts de qualité, des dérives et l'affectation de ressources.

En outre, l'industrie pharmaceutique et les autorités compétentes peuvent évaluer et maîtriser le risque à l'aide d'outils de gestion du risque reconnus et/ou de procédures internes (par ex. procédures opérationnelles). La liste non exhaustive ci-dessous récapitule certains de ces outils (des informations supplémentaires figurent en annexe 1 et au paragraphe 8) :

- Méthodes de base pour faciliter la gestion du risque (diagrammes, formulaires de vérification, etc.) ;
- Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets - AMDE (Failure Mode Effects Analysis - FMEA) ;
- Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité - AMDEC (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA) ;
- Arbre des défaillances (Fault Tree Analysis – FTA) ;
- Analyse des risques et maîtrise des points critiques (Hazard Analysis and Critical Control Points - HACCP) ;
- Analyse de risques et d'opérabilité (Hazard Operability Analysis - HAZOP) ;
- Analyse préliminaire des risques (Preliminary Hazard Analysis - PHA) ;

- Classement et filtration des risques « risk ranking and filtering » ;
- Outils statistiques complémentaires « supporting statistical tools ».

Il peut être approprié d'adapter ces outils pour les utiliser dans certains domaines liés à la qualité des substances actives et des médicaments. Les méthodes de gestion du risque qualité et les outils statistiques peuvent être combinés (par ex. évaluation du risque par probabilités). Une utilisation combinée d'outils facilite l'application des principes de gestion du risque qualité.

Le degré de rigueur et de formalisme de la gestion du risque qualité reflète l'état des connaissances et doit être proportionné à la complexité et/ou la criticité du problème à résoudre.

## **6. Intégration de la gestion du risque qualité aux activités de l'industrie et de la réglementation**

La gestion du risque qualité est un processus qui repose sur des décisions scientifiques et pratiques lorsqu'elle est intégrée à des systèmes qualité (cf. ICH Q9 - Annexe II). Comme le souligne l'introduction, une utilisation appropriée de la gestion du risque qualité ne supprime pas l'obligation pour l'industrie de se conformer aux exigences de la réglementation. Pour autant, une gestion efficace du risque qualité peut faciliter une meilleure prise de décision plus étayée, peut fournir aux autorités compétentes des garanties supérieures quant à la capacité d'une entreprise à traiter les risques potentiels et peut influencer la pression de contrôle des autorités compétentes. En outre, la gestion du risque qualité peut faciliter un meilleur usage des ressources par toutes les parties.

La formation du personnel de l'industrie comme des autorités compétentes aux processus de gestion du risque qualité offre une meilleure connaissance des processus de prise de décision et améliore la confiance dans les résultats de la gestion du risque qualité.

La gestion du risque qualité est intégrée au fonctionnement habituel de la structure et documentée de façon appropriée. L'Annexe II donne des exemples de situations où la gestion du risque qualité peut fournir des informations susceptibles d'être utilisées dans diverses activités pharmaceutiques. Ces exemples sont fournis à titre d'illustration et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive ou fermée.

Ces exemples n'ont pas pour objectif de susciter de nouvelles attentes au-delà des exigences actuelles de la réglementation.

Exemples d'opérations pour l'industrie et les autorités compétentes (cf. ICHQ9- Annexe II) :

- Gestion de la qualité.

Exemples pour les activités industrielles (cf. ICH Q9-Annexe II) :

- Développement ;
- Locaux, équipements et infrastructures ;
- Gestion des équipements ;
- Production ;
- Laboratoire de contrôle et essais de stabilité ;
- Conditionnement et étiquetage.

Exemples d'opérations pour les autorités compétentes (cf. ICHQ9-Annexe II) :

- Activités d'inspection et d'évaluation.

Alors qu'en matière de réglementation les décisions continueront d'être prises au niveau local, une interprétation et une application communes des principes de la gestion du risque qualité pourraient favoriser une confiance réciproque et une harmonisation des décisions entre les autorités compétentes basée sur les mêmes informations. Cette collaboration peut jouer un rôle important dans l'élaboration de principes et de lignes directrices permettant d'intégrer et de promouvoir des pratiques de gestion du risque qualité.

## 7. Définitions

**Acceptation du risque :**

La décision d'accepter un risque (Guide ISO 73).

**Analyse de risque :**

Appréciation du risque associé aux dangers identifiés.

**Appréciation du risque :**

Dans le cadre d'un processus de gestion du risque, cela comprend l'identification des dangers ainsi que l'analyse et l'évaluation des risques associés.

**Communication relative au risque :**

Partage des informations relatives à un risque et à sa gestion entre la personne en charge de la décision et les autres parties prenantes.

**Cycle de vie du produit :**

Toutes les phases de la vie d'un médicament jusqu'à l'arrêt de sa production, comprenant son développement initial et sa commercialisation.

**Danger :**

Source potentielle d'un dommage (ISO/IEC Guide 51).

**DéTECTABILITÉ :**

Capacité à mettre en évidence ou identifier un danger.

**DOMMAGE :**

Dommage pour la santé lié à un problème qualité ou de non disponibilité d'un médicament.

**ÉVALUATION DU RISQUE :**

Comparaison d'un risque estimé avec des critères de risque donnés en utilisant une échelle quantitative ou qualitative pour déterminer l'importance du risque.

**EXAMEN DU RISQUE :**

Examen ou surveillance des données provenant du processus de gestion du risque en tenant compte, le cas échéant, des nouvelles connaissances scientifiques et de l'expérience liée à ce risque.

**EXIGENCES :**

Les besoins ou attentes explicites ou implicites des utilisateurs ou de ceux qui les représentent (par ex. professionnels de la santé, autorités compétentes et législateurs). Dans ce document, le terme « exigences » recouvre ces besoins et attentes et pas seulement des exigences administratives, légales ou réglementaires.

**GESTION DU RISQUE :**

Application systématique de la politique, des procédures et des pratiques de gestion de la qualité lors de l'appréciation, de la maîtrise, de la communication et de l'examen du risque.

**GESTION DU RISQUE QUALITÉ :**

Processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie.

**GRAVITÉ :**

Mesure des conséquences possibles d'un danger.

**IDENTIFICATION DU RISQUE :**

Utilisation systématique d'informations permettant d'identifier les sources potentielles de dommages (dangers) se rapportant à un risque ou un problème donné.

**Maîtrise du risque :**

Actions mises en œuvre pour appliquer les décisions de gestion du risque (Guide ISO 73).

**Parties prenantes :**

Personne, groupe ou organisation qui peut influencer sur un risque, être concerné ou se sentir concerné par un risque. Les personnes en charge de la décision peuvent, elles aussi, être des parties prenantes.

Dans le cadre de cette ligne directrice, les principales parties prenantes sont les utilisateurs, les professionnels de santé, les autorités compétentes et les industriels.

**Personnes en charge de la décision :**

Personne(s) ayant la compétence et l'autorité pour prendre des décisions appropriées dans le domaine de la gestion du risque qualité.

**Qualité :**

Le degré de conformité d'un produit, d'un système ou d'un procédé aux exigences demandées dans la norme ICH Q6A.

**Réduction du risque :**

Mesures prises pour diminuer la probabilité d'apparition d'un dommage et la gravité de celui-ci.

**Risque :**

Combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité (ISO/IEC Guide 51).

**Système qualité :**

L'ensemble de tous les aspects d'un système qui met en œuvre une politique qualité et veille à ce que les objectifs soient atteints.

**Tendance :**

Terme statistique se référant à la variabilité d'une ou de plusieurs donnée(s).

## 8. Références

- ✓ ICH Q8 Développement pharmaceutique.
- ✓ ISO/IEC Guide 73:2002 – Gestion du risque - Vocabulaire – lignes directrices à employer dans les normes.
- ✓ ISO/IEC Guide 51:1999 – Aspects liés à la sécurité - lignes directrices à inclure dans les normes.
- ✓ Process Mapping by the American Productivity & Quality Center, 2002, ISBN 1928593739.
- ✓ IEC 61025 – Analyse de l'arbre des défaillances (Fault Tree Analysis – FTA).
- ✓ IEC 60812 Techniques d'analyse de la fiabilité des systèmes – Procédures d'analyse des modes de défaillance et de leurs effets.
- ✓ Analysis Techniques for system reliability - Procedures for failure mode and effects analysis - FMEA
- ✓ Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2<sup>nd</sup> Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983.
- ✓ Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press, ISBN 0849319102.
- ✓ The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996, ISBN 0527763209.
- ✓ WHO Technical Report Series No 908, 2003, Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.
- ✓ IEC 61882 - Analyse de risques et d'opérabilité (Operability Analysis - HAZOP).
- ✓ ISO 14971:2000 - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux.
- ✓ ISO 7870:1993 – Cartes de contrôle.
- ✓ ISO 7871:1997 - Cartes des sommes cumulées.
- ✓ ISO 7966:1993 - Cartes de contrôle pour acceptation.

- ✓ ISO 8258:1991 - Cartes de contrôle de Shewhart.
- ✓ What is Total Quality Control; *The Japanese Way*, Kaoru Ishikawa (Traduit par David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339.

## **ICHQ9- Annexe I : Méthodes et outils de gestion du risque**

L'objet de cette annexe est d'offrir un aperçu général de la gestion du risque et des références à certains principaux outils qui peuvent être employés par l'industrie et par les autorités compétentes pour gérer le risque qualité. Les références sont données pour aider à améliorer les connaissances et fournir des informations détaillées, sur un outil particulier. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive. Il est important de noter qu'aucun outil ou jeu d'outils n'est applicable à toutes les situations dans lesquelles une procédure de gestion du risque qualité est employée.

### **I.1 Méthodes de base de simplification de la gestion du risque**

Les techniques simples couramment utilisées pour structurer la gestion du risque en organisant les données et en facilitant la prise de décision, sont, entre autres :

- Les diagrammes ;
- Les formulaires de vérification ;
- La cartographie de processus ;
- Les schémas de causes et effets (aussi appelés diagrammes Ishikawa ou diagrammes en arêtes de poisson).

### **I.2 Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)**

L'AMDE (cf. IEC 60812) permet une évaluation des modes de défaillance potentielle des procédés et de leur effet probable sur les résultats et/ou la performance du produit.

Une fois les modes de défaillance établis, la réduction du risque peut être utilisée pour éliminer, contenir, réduire ou maîtriser les défaillances potentielles. L'AMDE s'appuie sur la connaissance des produits et des processus. L'AMDE décompose l'analyse de processus complexes en étapes maîtrisables. Il s'agit d'un outil puissant pour résumer les grands modes de défaillance, leurs causes et leurs effets probables.

Cas possibles d'utilisation :

L'AMDE peut être employée pour établir les priorités en matière de risque et suivre l'efficacité des activités de maîtrise du risque.

L'AMDE peut s'appliquer aux locaux et équipements et peut être utilisée pour analyser une opération de fabrication et son impact sur un produit ou processus. Elle identifie les éléments/opérations au sein du système qui le rendent vulnérable. Les résultats de l'AMDE peuvent servir de base à une nouvelle analyse ou guider le déploiement des ressources.

### **I.3 Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)**

L'AMDE peut être étendue pour intégrer une enquête sur le degré de gravité des conséquences, leurs probabilités respectives de survenue et leur détectabilité, devenant ainsi une Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC, cf. IEC 60812). Pour pouvoir effectuer une telle analyse, les spécifications du produit ou du processus sont établies.

L'AMDEC peut identifier les domaines où des mesures préventives supplémentaires peuvent être appropriées pour minimiser les risques.

Cas possibles d'utilisation :

L'AMDEC est essentiellement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour les défaillances et risques associés aux procédés de fabrication. Toutefois, elle ne se limite pas à cet usage. L'issue d'une AMDEC est une « cotation » de risque relatif donnée à chaque mode de défaillance, utilisée pour les classer sur une base de risque relatif.

#### **I.4 Arbre des défaillances (FTA)**

L'arbre des défaillances (cf. IEC 61025) est une approche qui prend pour hypothèse la défaillance de la fonctionnalité d'un produit ou d'un processus. Cet outil évalue une par une les défaillances du système (ou du sous-système), mais peut associer plusieurs causes de défaillance en identifiant les cascades de causes. Les résultats sont représentés par des pictogrammes sous la forme d'un arbre des modes de défaillance. À chaque niveau de l'arbre, les combinaisons de modes de défaillance sont décrites à l'aide d'opérateurs logiques (ET, OU, etc.). L'arbre des défaillances repose sur la connaissance des experts en matière de processus pour identifier les causes de défaillances.

Cas possibles d'utilisation

L'arbre des défaillances peut servir à établir le lien avec la cause principale de la défaillance. L'arbre des défaillances peut être utilisé pour enquêter sur des réclamations ou des dérives afin de mettre en évidence la cause principale et pour veiller à ce que les améliorations prévues résolvent complètement le problème et n'en entraînent pas d'autres (c'est à dire résoudre un problème en causant un problème différent). L'arbre des défaillances est un outil efficace pour évaluer l'impact de facteurs multiples sur un problème donné. Les données résultant d'une analyse de risque par arbre des défaillances présentent les modes de défaillance sous forme de graphique. Cette méthode est utile à la fois à l'appréciation du risque et au développement de programmes de surveillance.

#### **I.5 Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)**

L'HACCP est un outil systématique, proactif et préventif destiné à garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité d'un produit (cf. Série de Rapports techniques de l'OMS, N° 908, 2003 Annexe 7). Il s'agit d'une approche structurée qui applique des principes techniques et scientifiques à l'analyse, l'évaluation, la prévention et la maîtrise du risque ou de(s) conséquence(s) de dangers dus à la conception, au développement, à la production et à l'utilisation de produits.

L'HACCP se compose des sept étapes suivantes :

- (1) mener une analyse des dangers et identifier les mesures préventives pour chaque étape du processus ;
- (2) déterminer les points de contrôle critiques ;
- (3) établir les limites critiques ;
- (4) créer un système de surveillance des points de contrôle critiques ;
- (5) élaborer l'action corrective à entreprendre lorsque la surveillance montre que les points de contrôle critiques ne sont plus maîtrisés ;
- (6) établir un système de vérification de l'efficacité du fonctionnement du système HACCP ;
- (7) mettre en place un système d'enregistrement.

Cas possibles d'utilisation :

Il est possible d'utiliser l'HACCP pour identifier et gérer les risques associés aux dangers d'origine physique, chimique et biologique (y compris la contamination microbiologique).

L'HACCP est plus utile lorsque la connaissance des produits et des processus est suffisamment approfondie pour aider à l'identification des points de contrôle critiques. Les données résultant d'une analyse HACCP donnent une information sur la gestion du risque qui améliore la surveillance des points critiques, non seulement au cours du procédé de fabrication, mais aussi pendant les phases du cycle de vie.

## **I.6 Analyse de risques et d'opérabilité (HAZOP)**

Le concept d'une analyse HAZOP (cf. IEC 61882) part de l'hypothèse que les risques proviennent de dérives par rapport à la conception ou la conduite des processus. Il s'agit d'une technique de brainstorming visant à identifier les dangers à l'aide de « mots-clés ».

Ces « mots-clés » (par ex. Non, Plus, Autre que, Partie de, etc.) sont appliqués aux paramètres pertinents du processus (par ex. contamination, température) pour aider à identifier les dérives potentielles par rapport au déroulement normal du processus ou à sa conception. Elle est souvent menée par une équipe d'experts en matière de conception ou conduite du processus ou de conception du produit.

### Cas possibles d'utilisations

L'HAZOP peut être appliquée aux procédés de fabrication, y compris à la sous-traitance de production et de développement, ainsi qu'aux fournisseurs, aux équipements et aux locaux utilisés pour les substances actives et les médicaments. Elle a initialement été utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour évaluer les risques liés à la sécurité des procédés. Comme c'est le cas avec l'HACCP, les données résultant d'une analyse HAZOP donnent une liste des opérations critiques pour la gestion du risque. Cela améliore la surveillance régulière des points critiques du procédé de fabrication.

## **I.7 Analyse préliminaire des risques (PHA)**

L'analyse préliminaire des risques est un outil d'analyse basé sur l'expérience et la connaissance d'un risque ou d'une non-conformité, d'une part pour identifier des dangers, des situations de risque ou des événements susceptibles de générer des dommages et d'autre part pour estimer leur probabilité d'apparition pour une activité, un produit, des locaux ou un système donnés.

L'outil se compose de :

- 1) l'identification de l'éventualité d'apparition d'un risque,
- 2) l'évaluation qualitative des conséquences possibles sur la santé publique,
- 3) un classement du danger en combinant la gravité et la probabilité d'apparition,
- 4) l'identification des mesures correctives possibles.

### Cas possibles d'utilisations

L'analyse préliminaire des risques peut être utile pour analyser des systèmes existants ou identifier des dangers dans les cas où le recours à une méthode plus spécifique n'est pas possible. Elle peut être utilisée d'une part dans le cadre de la conception de locaux, de procédés ou de produits, d'autre part pour évaluer les différents types de dangers liés à un type de produit, une classe de produits ou à un produit particulier. L'analyse préliminaire des dangers est couramment utilisée dans les premières étapes du développement d'un projet lorsque peu d'informations ou de détail ou de procédures opératoires sont disponibles ; ainsi, elle est souvent utilisée lors d'études préliminaires et précède d'autres analyses.

En règle générale, les dangers identifiés dans l'analyse préliminaire des risques sont réévalués avec d'autres outils de gestion du risque comme ceux qui sont cités dans ce chapitre.

## **I.8 Classement et filtration des risques (Méthode "Risk ranking and filtering »)**

La méthode de classement et filtration des risques « risk ranking and filtering » est un outil de classification et de comparaison des risques entre eux. La classification des risques dans les systèmes complexes nécessite l'évaluation de multiples facteurs quantitatifs et qualitatifs liés à chaque risque. L'outil décompose le risque initial en plusieurs composants qui permettent d'identifier les facteurs de risques. La combinaison de ces facteurs de risque permet une cotation qui sera utilisée pour classer les risques. La cotation du risque est ensuite pondérée à l'aide de différents filtres qui permettent de positionner le risque par rapport à un objectif donné.

#### Cas possibles d'utilisations

La méthode de classement et filtration des risques « risk ranking and filtering » peut servir à établir les priorités en matière d'inspection /audit de sites de fabrication par les autorités compétentes ou les industriels. Les méthodes de classement des risques sont particulièrement utiles pour les situations dans lesquelles l'ensemble des risques et leurs conséquences sont difficilement gérables avec un seul outil d'analyse.

La classification des risques est utile pour évaluer des risques qui ont été appréciés de façon quantitative et qualitative au sein d'une même organisation.

### **I.9 Outils statistiques complémentaires**

Les outils statistiques peuvent intervenir en tant qu'aide et support à la gestion du risque qualité. Ils peuvent permettre une estimation efficace des données, aider à déterminer l'importance des données et fiabiliser la prise de décision. Une liste des principaux outils statistiques couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique figure ci-après :

- i) Cartes de contrôle, par exemple :
  - Cartes de contrôle pour acceptation (cf. ISO 7966) ;
  - Cartes de contrôle avec moyenne arithmétique et limites de surveillance (cf. ISO 7873) ;
  - Cartes des sommes cumulées (cf. ISO 7871) ;
  - Cartes de contrôle de Shewhart (cf. ISO 8258) ;
  - Moyenne mobile pondérée.
- ii) Plan d'expériences ;
- iii) Histogrammes ;
- iv) Diagrammes de Pareto ;
- v) Analyse de capacité des procédés.

## **ICHQ9- Annexe II : Exemples d'application de la gestion du risque qualité**

L'objectif de la présente annexe est d'identifier l'utilisation que l'on peut faire des principes et outils de la gestion de la qualité dans l'industrie et par les autorités compétentes. Cependant le choix d'outils spécifiques de gestion du risque dépend du cas considéré et de son contexte.

Ces applications sont données à titre d'exemple pour illustrer les différentes utilisations possibles de la gestion du risque qualité.

Cette annexe n'a pas pour but de créer de nouvelles exigences réglementaires.

### **II.1 Intégration de la gestion du risque qualité dans les systèmes qualité**

#### **Documentation**

Examiner les exigences réglementaires actuelles et la façon de les appliquer ; vérifier les règles et procédures existantes et envisager leur révision.

#### **Formation et connaissances**

Déterminer le besoin en termes de formation initiale et continue en se basant sur les connaissances, l'expérience et les habitudes de travail du personnel, ainsi que sur une évaluation périodique des formations précédentes (par ex. leur efficacité) ;

Mettre en évidence la formation, l'expérience, les qualifications et les capacités du personnel à exécuter une opération avec fiabilité et sans impact négatif sur la qualité du produit.

#### **Défauts qualité**

Donner les principes permettant d'identifier, d'évaluer et de communiquer sur l'impact qualité d'un défaut potentiel, d'une réclamation, d'une tendance, d'un écart, d'une enquête, d'un résultat analytique hors spécifications etc. ;

Améliorer la communication relative au risque et déterminer les mesures appropriées à mettre en œuvre pour traiter les signalements de dommages, conjointement avec les autorités compétentes (par ex. rappel).

#### **Audit/Inspection**

Définir la périodicité et le champ des audits, internes et externes, en prenant en compte des facteurs tels que :

- Les exigences réglementaires existantes ;
- Le statut de conformité global et l'historique de l'entreprise ou du site ;
- La robustesse de la gestion du risque qualité menée par une entreprise ;
- La complexité du site ;
- La complexité du procédé de fabrication ;
- La complexité du médicament et son importance thérapeutique ;
- Le nombre et l'importance des dommages (par ex., rappel de lot) ;
- Les résultats des audits/inspections précédents ;
- Les changements substantiels intervenus en matière de locaux, d'équipements, de procédés, de personnel clé ;
- L'expérience en matière de fabrication d'un médicament (par ex. fréquence, volume, nombre de lots) ;
- Les résultats des contrôles effectués par des laboratoires de contrôle officiels.

#### **Revue périodique**

Sélectionner, évaluer et interpréter les tendances issues des données collectées lors de la revue qualité des produits ;

Interpréter les données obtenues (par ex. pour étayer la nécessité d'une revalidation ou d'un changement en matière d'échantillonnage).

#### **Gestion du changement / Maîtrise du changement**

Gérer les changements en tenant compte de l'expérience et des informations disponibles provenant du développement pharmaceutique ou de la fabrication ;

Évaluer l'impact des changements sur la conformité du produit fini ;

Évaluer l'impact sur la qualité du médicament des changements intervenus en matière de locaux, d'équipement, de matières, de procédé de fabrication ou de transferts de technologie ;

Déterminer les actions nécessaires à la mise en œuvre d'un changement, par ex. contrôles supplémentaires, (re)qualification, (re)validation ou communication avec les autorités compétentes.

### **Amélioration continue**

Mettre en œuvre l'amélioration continue des procédés tout au long du cycle de vie produit.

## **II.2 Intégration de la gestion du risque qualité par les autorités compétentes**

### ***Inspection et évaluation***

Aider à allouer les ressources, par exemple dans le cadre de la périodicité et de la planification des inspections, et du contenu des inspections et des évaluations (cf. la section « Audit » de l'Annexe II.1) ;

Évaluer l'importance, par exemple, des défauts de qualité, rappels de lot potentiels et conclusions des inspections ;

Déterminer l'opportunité et le type de suivi administratif ou réglementaire d'une inspection ;

Évaluer les informations soumises par l'industrie, y compris les informations relatives au développement pharmaceutique ;

Évaluer l'impact des changements ou des modifications demandés ;

Identifier les risques qui font l'objet d'un échange entre les inspecteurs et les évaluateurs pour évaluer la manière dont les risques peuvent être ou sont maîtrisés (par ex. libération paramétrique, concept PAT (Process Analytical Technology)).

## **II.3 Intégration de la gestion du risque qualité dans le développement**

Concevoir un médicament et son procédé de fabrication pour obtenir de façon constante la qualité attendue (cf. ICH Q8) ;

Renforcer la connaissance d'un médicament au travers d'un large éventail de spécifications (par ex. granulométrie, teneur en eau, fluidité), et des paramètres du procédé ;

Évaluer les spécifications clés des matières premières, solvants, substances actives (Active Pharmaceutical Ingredient ou API), excipients ou articles de conditionnement ;

Établir les spécifications appropriées, identifier les paramètres critiques des procédés et établir les contrôles en cours de fabrication (par ex. en utilisant des informations provenant du développement pharmaceutique en fonction de l'importance clinique des spécifications qualité et l'aptitude à les contrôler pendant la fabrication) ;

Diminuer la variabilité des spécifications qualité :

- réduire les défauts des matières et du produit ;
- réduire les défauts de fabrication.

Évaluer le besoin d'études complémentaires (par ex. bioéquivalence, stabilité) lors du passage au stade industriel et pendant les transferts de technologie ;

Utiliser le concept d'espace de conception « design space » (cf. ICH Q8).

## **II.4 La gestion du risque qualité pour les locaux, équipements et utilités**

### **Conception des locaux et équipements**

Déterminer la conception des locaux, en tenant compte par ex. :

- des flux de matières et de personnel ;
- de la maîtrise de la contamination ;
- des mesures de lutte contre les nuisibles ;
- de la prévention des contaminations croisées ;
- des types d'équipements : clos ou non ;
- de l'utilisation de zones d'atmosphère contrôlée ou d'isolateurs ;
- des locaux ou équipements dédiés ou isolés.

Déterminer la qualité des matériaux pour les équipements et conteneurs en contact avec les produits (par ex. sélection de la qualité d'acier inoxydable, des joints d'étanchéité, des lubrifiants) ;

Déterminer les utilités nécessaires (par ex. vapeur, gaz, source d'énergie, air comprimé, chauffage, centrales de traitement d'air (CTA), eau) ;

Déterminer le niveau de maintenance préventive pour les équipements associés (par ex. stock de pièces détachées nécessaires).

### **L'hygiène dans les locaux**

Protéger les produits des dangers environnementaux, y compris des dangers chimiques, microbiologiques et physiques (par ex. en déterminant un habillage approprié et des règles d'hygiène) ;

Protéger l'environnement des dangers liés au produit fabriqué (personnel, risque de contaminations croisées).

### **Qualification des locaux, du matériel, des utilités**

Déterminer la portée et l'étendue de la qualification des locaux, des bâtiments et des équipements de production et/ou instruments de laboratoire (en incluant les méthodes d'étalonnage).

### **Nettoyage des équipements et contrôle de l'environnement**

Déterminer le niveau de nettoyage en fonction du contexte (par ex., équipement dédié ou non, production en continu ou par lot) ;

Déterminer des limites acceptables pour la validation de nettoyage.

### **Étalonnage/maintenance préventive**

Déterminer une fréquence adaptée pour les opérations d'étalonnage et de maintenance préventive.

### **Systèmes informatisés et automates**

Sélectionner le modèle de matériel et de logiciel informatique (par ex. module, structure, tolérance aux défaillances) ;

Déterminer l'étendue de la validation, par ex. :

- identification des paramètres de performance critique ;
- détermination des besoins et du modèle ;
- examen des codes sources ;
- étendue des tests et méthodologie ;
- fiabilité des enregistrements et des signatures électroniques.

## **II.5 Intégration de la gestion du risque qualité pour l'évaluation et l'agrément des fournisseurs, des sous-traitants**

Fournir une évaluation détaillée des fournisseurs et des sous-traitants (par ex. audit, contrats qualité passés avec les fournisseurs).

### **Matières premières**

Estimer les risques qualité liés à la variabilité des matières premières (par ex. limite de validité, voie de synthèse).

### **Utilisation des matières**

Déterminer la possibilité d'utiliser des matières en quarantaine (par ex. utilisation en fabrication) ;

Déterminer l'opportunité des retraitements ou de réutiliser des produits retournés.

### **Stockage, logistique et distribution**

Évaluer les dispositions prises pour les conditions de transport et de stockage des médicaments (par ex. température, humidité, type de conteneurs) ;

Déterminer les conséquences possibles sur la qualité d'un médicament d'une déficience des conditions de stockage ou de transport (par ex. gestion de la chaîne du froid) conjointement avec d'autres lignes directrices ICH ;

Entretenir les infrastructures (par ex. capacité à garantir des conditions correctes d'expédition, de stockage intermédiaire, de manipulation de produits dangereux et de substances réglementées, de stockage sous douane) ;

Fournir des informations sur la disponibilité des produits (par ex. classification des risques de la chaîne d'approvisionnement).

## **II.6 Intégration de la gestion du risque qualité dans la production**

### **Validation**

Identifier le champ et l'étendue des activités de vérification, de qualification et de validation (par ex. méthodes analytiques, procédés de fabrication, procédures d'utilisation et de nettoyage des équipements) ;

Déterminer les actions de suivi nécessaires (par ex. échantillonnage, surveillance et revalidation) ;

Différencier les étapes critiques et non critiques des procédés pour faciliter la conception d'une étude de validation.

### **Échantillonnage et contrôles en cours de fabrication**

Évaluer la fréquence et l'étendue des contrôles en cours de fabrication (par ex. pour justifier un contrôle allégé) ;

Évaluer et justifier l'utilisation de technologies PAT (Process Analytical Technology) dans le cas d'une libération paramétrique et d'une libération en temps réel.

### **Planification des productions**

Déterminer une planification appropriée de la production (par ex. production par campagne ou non, et production sur des équipements dédiés).

## **II.7 Intégration de la gestion du risque qualité dans les laboratoires de contrôle et pour les essais de stabilité**

### **Résultats analytiques « hors spécifications »**

Déterminer l'origine d'un résultat analytique hors spécifications et les actions correctives nécessaires.

### **Date de recontrôle / date de péremption**

Évaluer les fréquences de recontrôle des matières premières, excipients et produits intermédiaires en fonction de leurs conditions de stockage.

## **II.8 Intégration de la gestion du risque qualité pour le conditionnement et l'étiquetage**

### **Conception des conditionnements**

Concevoir le conditionnement secondaire pour protéger le produit dans son conditionnement primaire (par ex. pour garantir l'inviolabilité du produit, la lisibilité de l'étiquette).

### **Système de fermeture du récipient**

Déterminer les paramètres clés permettant de choisir un système de fermeture du récipient.

### **Contrôle des étiquettes**

Concevoir les procédures de contrôle des étiquettes pour prévenir le risque de confusion entre les étiquettes de différents produits ou entre les différentes versions d'une même étiquette.