

- FAQ Lignes Directrices GDP
Decembre 2013

- DEFINITIONS

- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- Certificat ATP (*Accord Transport Perissables*): standard concernant le transport international à température contrôlée de denrées périssables
- Clock-stop : période nécessaire pour qu'une réponse soit donnée par le demandeur à une question posée par l'afmps
- GDP : Good Distribution Practices (bonnes pratiques de distribution)
- GMP : Good Manufacturing Practices (bonnes pratiques de fabrication)
- IBSR : Institut Belge de Sécurité Routière
- QP : Qualified Person (personne qualifiée telle que définie à l'article 84 de l'Arrêté Royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire)

- CHAPITRE 1

1.1. Principe

'La responsabilité du système de qualité incombe aux dirigeants de l'organisation et nécessite leur implication ainsi que leur participation active et devra bénéficier du soutien et de l'engagement du personnel.'

Q: Qu'entend-on par 'dirigeants de l'organisation'?

A: Ce sont les personnes qui ont clairement (= d'après l'organigramme de la firme) le pouvoir décisionnel au sein de l'entreprise en ce qui concerne la mise en œuvre des ressources nécessaires à l'implémentation du système de qualité.

1.2. §7. Point iii)

'Les produits sont livrés aux bons destinataires dans un délai satisfaisant'

Q: Qu'entend-on par 'délai satisfaisant'?

A: Le délai de livraison pour les grossistes-répartiteurs est défini à l'art.101, 5) de l'AR du 14 décembre 2006. Les autres grossistes doivent livrer dès que possible afin d'éviter une rupture d'approvisionnement sur le marché.

● CHAPITRE 2

2.4. Formation

Q: Comment l'afmps compte-t-elle évaluer l'efficacité de la formation ?

A: C'est à la firme à apporter les preuves que son personnel est correctement formé aux lignes directrices concernant les GDP préalablement à sa mise en activité, puis à s'assurer de la formation continue adéquate de ce même personnel.

● CHAPITRE 3

3.2. §4.

'Tout médicament falsifié, périmé, retiré du marché et refusé qui se trouve dans la chaîne d'approvisionnement sera immédiatement séparé physiquement de tous les autres médicaments et stocké dans une zone prévue à cet effet'

Q: Ces zones doivent-elles être sécurisées, fermées à clé?

A: Si les médicaments incriminés sont physiquement séparés et placés dans une zone clairement dédiée et délimitée, une sécurisation ou un verrouillage n'est pas explicitement demandé mais pourrait être conseillé sur base d'une analyse de risques.

3.2.1.

' 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) sera effectuée et des contrôleurs de température seront disposés en fonction des résultats'.

Q: Où met-on la frontière entre des locaux de petite taille et des locaux de taille normale?

A: Une analyse de risque doit déterminer si la taille du local a une influence sur la répartition de la température.

● CHAPITRE 4

Principe

Q: Durant combien de temps les documents doivent-ils être conservés?

A: Art. 94 8) de l'AR du 14 décembre 2006 spécifie que la documentation concernant la traçabilité doit être conservée au moins 5 ans. Il n'y a pas de délai légal concernant les autres documents relatifs aux GDP sauf dans le cas de législation spécifique (stupéfiants, hormones...) où les dispositions prévues dans ces textes doivent s'appliquer. En ce qui concerne les autres documents, c'est au grossiste lui-même d'estimer le temps nécessaire de conservation, dans le but de s'assurer une bonne supervision et une bonne implémentation du système de qualité.

4.2.58

'Les documents seront régulièrement révisés et tenus à jour'

Q: Quelle fréquence l'afmps estime-t-elle suffisante pour la révision des procédures?

A: Cette fréquence est à estimer par la firme. La firme doit aussi prouver que cette fréquence qu'elle a choisie est suffisante. Cette fréquence peut aussi varier en fonction de l'importance de la procédure.

● CHAPITRE 5

5.1. Principe

Q: Les médicaments en provenance de pays tiers (hors UE) et à destination de pays tiers peuvent-ils être importés en Belgique ou en UE uniquement pour du stockage?

A: Les médicaments en provenance de pays tiers et à destination de pays tiers peuvent être introduits par un distributeur à condition qu'ils ne soient pas importés et donc

qu'ils ne soient pas mis sur le marché UE. En d'autres termes, ces médicaments doivent rester sous contrôle douanier dans une 'zone de transit'. Si les médicaments sont bien importés, une autorisation de fabrication est requise.

5.2. Qualification des fournisseurs

Q: Quelles sont les obligations concernant la qualification des courtiers (brokers)?

A: Il est fait référence à l'article 94 de l'AR du 14/12/2006: "Lorsque le médicament est obtenu par courtage, les titulaires de l'autorisation de distribution en gros doivent vérifier que le courtier impliqué est enregistré auprès de l'afmps ou d'une instance compétente d'un autre Etat membre."

Les courtiers doivent donc être enregistrés au sein de l'UE. Les brokers en Belgique doivent être enregistrés suivant l'article 12 octies de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments.

Il convient de noter que lorsque les médicaments sont obtenus par l'intermédiaire de courtiers, le grossiste qui les reçoit ne doit pas seulement vérifier que le courtier est bien enregistré mais il doit aussi vérifier que le fournisseur lui-même respecte les principes et les lignes directrices des bonnes pratiques de distribution et est titulaire d'une autorisation (voir point 5.4).

Q: Est-ce que les obligations concernant la qualification des fournisseurs sont identiques si des activités sont sous-traitées à une tierce partie?

A: OUI, même si certaines activités sont externalisées, la responsabilité demeure. La qualification des fournisseurs peut éventuellement être sous-traitée mais le donneur d'ordre doit s'assurer que cette activité est réalisée conformément aux GDP.

5.3. Qualification des clients (5.3. § 2)

Q: La liste actuelle des grossistes présentes sur le site web de l'AFMPS est-elle complète et exhaustive?

A: Seuls les grossistes-répartiteurs sont actuellement listés sur le site de l'afmps, pas les autres grossistes/distributeurs. Les grossistes qui ne sont pas repris ne sont pas de facto non autorisés: c'est au client de prouver à son fournisseur qu'il est autorisé en lui fournissant une copie de son autorisation. A l'avenir, des certificats GDP seront aussi repris dans la base de données EudraGMDP.

5.4. Réception des médicaments (5.4. §3)

‘Les lots de médicaments destinés aux pays de l’UE et de l’EEE ne doivent pas être transférés dans le stock vendable avant d’avoir obtenu la garantie, conformément aux procédures écrites, qu’ils sont autorisés à être mis sur le marché. Quant aux lots provenant d’un autre État membre, leur transfert dans le stock vendable sera précédé d’un contrôle minutieux, effectué par du personnel ayant reçu une formation adéquate, du compte rendu de contrôle visé à l’article 86 du présent arrêté ou d’une autre preuve d’autorisation de mise sur le marché établie sur la base d’un système équivalent.’

Q: Qu’est ce que cela signifie?

A: Il faut s’assurer que les médicaments soient autorisés à être vendus au sein de l’UE (= vérifier qu’ils sont enregistrés). De plus, pour les médicaments qui sont issus d’un autre état membre, il faut aussi s’assurer que les médicaments soient ‘libérés’ pour le marché de destination, via ce qui est appelé un ‘contrôle administratif’.

Q: Qu’entend-on exactement par un ‘contrôle minutieux’ du compte rendu de contrôle?

A: Les grossistes ont l’entière responsabilité de s’assurer que les médicaments sont libérés par un QP, par exemple via le contrôle du certificat de libération du lot. Par contre, ce n’est pas la responsabilité du grossiste de vérifier si cette libération a été effectuée conformément aux GMP, ce point étant sous la responsabilité du QP du fabricant.

5.5. Stockage (5.5.§1)

‘Les médicaments et si nécessaire les produits de soins médicaux seront 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’

Q: Peut-on interpréter que l’on peut stocker des médicaments et des dispositifs médicaux dans un même local, en même temps que d’autres types de produits (comme des aliments, des cosmétiques, des plastiques...) à condition qu’ils soient correctement séparés et protégés contre la lumière etc...?

A: cf. point 3.2 : ‘Les médicaments seront stockés dans des zones séparées, clairement délimitées et dont l’accès est limité au personnel autorisé. Tout système remplaçant une délimitation physique, tel qu’une délimitation électronique sur système informatique, devra offrir une sécurité équivalente et être validé.’

→ La séparation des médicaments des autres produits est nécessaire afin d’éviter, d’une part, les risques de contamination et, d’autre part, les risques de mix-up.

Initialement, une analyse de risque doit être réalisée afin d’estimer le risque potentiel de contamination des médicaments ou sur les médicaments. Sur base de cette analyse de risque, la firme doit prendre les mesures appropriées.

Si la firme dispose d'un système informatique de gestion des stocks validé et peut garantir une sécurité équivalente, il est permis de ne pas séparer physiquement les médicaments à usage humain, les médicaments à usage vétérinaire, les compléments alimentaires, les dispositifs médicaux et les cosmétiques, à condition qu'il n'y ait pas de risque de contamination.

Si la firme ne dispose pas d'un tel système de gestion des stocks validé, les médicaments doivent être stockés dans des zones dédiées, clairement délimitées et identifiées. Pour les médicaments et les produits de santé qui suivent le même circuit de distribution (par exemple les médicaments à usage humain et les compléments alimentaires livrés par les grossistes-répartiteurs uniquement vers les officines), on peut tolérer qu'ils soient stockés dans la même zone (08/07/2013).

5.5. Stockage (5.5.§6)

'Les médicaments qui arrivent à expiration ou dont la date de péremption est dépassée seront retirés immédiatement des stocks vendables soit physiquement soit par tout autre moyen électronique équivalent.'

Q: Qu'est-ce qu'une validité acceptable?

A: Le but est que le patient reçoive un médicament qui n'arrive pas à péremption avant la fin de l'utilisation ou de l'administration de celui-ci.

5.8. Approvisionnement

Q: Les fabricants peuvent-ils, sous certaines conditions, livrer aux grossistes des médicaments qui n'ont pas encore été libérés par le QP?

A: NON. ≈GMP. Les médicaments qui n'ont pas été libérés par un QP restent sous la responsabilité du fabricant. Des médicaments en quarantaine peuvent seulement être stockés dans des magasins sous la responsabilité du fabricant; ces magasins doivent donc être repris sur son autorisation de fabrication.

● CHAPITRE 6

6.3. Retours de médicaments

Q: Selon les lignes directrices, les médicaments retournés peuvent être remis dans le stock vendable seulement si le client apporte la preuve que le médicament a été transporté, stocké et manipulé suivant les conditions spécifiques de celui-ci. Comment les pharmaciens d'officine et les hôpitaux peuvent-ils apporter ces

preuves?

A: C'est au pharmacien/à l'hôpital à trouver la manière de le démontrer et c'est au grossiste (fournisseur), sur base d'une analyse de risques, à estimer que les données fournies sont suffisantes et acceptables.

Q: Comment l'AFMPS interprète-t-elle le terme 'acceptable'? Si le retour est effectué endéans les 10 jours ouvrables, est-il nécessaire d'apporter des informations supplémentaires (en dehors de celles fournies précédemment)?

A: La directive ne prévoit pas de norme de '10 jours', ce délai est cité à titre d'exemple dans la directive. Il va sans dire que plus le délai de retour est long, plus importantes encore sont les informations apportées par le client prouvant que les conditions de stockage spécifiques du médicament retourné aient été respectées (analyse de risque).

● CHAPITRE 8

8.2. Auto-inspections

'Les auto-inspections seront conduites de manière impartiale et détaillée par des membres du personnel compétents désignés à cette fin.'

Q: Comment la personne responsable visée au chapitre 2.2 peut-elle s'assurer que ces auto-inspections seront conduites de manière impartiale si cette personne est justement responsable de l'élaboration du système de qualité?

A: Les auto inspections font partie du système de qualité et permettent de s'assurer que celui-ci est correctement mis en place. Les auto-inspections devraient être réalisées par du personnel qualifié désigné à cet effet, et non pas uniquement par la personne responsable. Dans cette perspective, il est également de la responsabilité de la personne responsable de veiller à ce que les auto-inspections soient réalisées à intervalles réguliers et appropriés, suivant un planning défini préalablement.

● CHAPITRE 9

Généralité sur le transport

Q: Pourquoi n'y a-t-il pas d'autorisation accordée aux transporteurs qui respectent les GDP pour l'aspect 'transport'?

A: Suivant les législations EU et nationales, il n'y a pas d'autorisation requise pour

l'activité purement de transport. Les lignes directrices mentionnent clairement que le grossiste est responsable du transport, même si celui-ci est sous-traité.

Cette réponse ne concerne que les dispositions relatives aux médicaments et non pas d'autres dispositions légales auxquelles les transporteurs doivent se conformer.

9.1. Principe

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

Q: Quand le transport est sous-traité à un transporteur, comment le grossiste peut-il garantir ce point?

A: Il est fait référence aux dispositions du chapitre 7 'activités externalisées'.

Avant le début des activités, le donneur d'ordre doit réaliser un audit de son sous-traitant afin de déterminer si ce dernier est capable de réaliser l'activité sous-traitée en respectant les GDP. Le donneur d'ordre est aussi responsable de s'assurer que toutes les informations nécessaires et pertinentes seront transmises par le sous-traitant.

Un contrat entre les deux parties doit aussi être disponible, reprenant les responsabilités de chacun.

9.2. Transport

'Une évaluation des risques des itinéraires de livraisons sera 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, sera entretenu et calibré à intervalles réguliers et au moins une fois par an.'

Q: Qui doit effectuer cette évaluation des risques? N'est ce pas la responsabilité du titulaire de l'enregistrement (de l'AMM)?

A: Le transport est toujours sous la responsabilité du grossiste titulaire d'autorisation qui a donné l'ordre de transport.

Soit le donneur d'ordre a réalisé lui-même une analyse de risque, soit le transporteur s'en est chargé, mais ce sera toujours la responsabilité du grossiste donneur d'ordre de déterminer si le trajet convient ou pas. Le titulaire d'AMM n'est pas responsable de la distribution, sauf s'il est lui-même distributeur.

Q: Quelles sont les exigences qui s'appliquent au transport de médicaments au sein du territoire belge (+/- 1h30)? Ces transporteurs doivent-ils aussi avoir un contrôle des

températures?

A: A tout moment, l'absence de dépassement de température doit être garantie. Un contrôle des températures n'est pas obligatoire lorsqu'une analyse de risques a démontré qu'il n'y a aucun risque de dépassement de température. Cependant, lors de conditions climatiques extrêmes, une régulation des températures est nécessaire.

'Les livraisons seront effectuées à l'adresse indiquée sur le bordereau de livraison'

Q: Et en cas de cross docking?

A: Le cross docking est considéré comme faisant partie de l'activité de transport et n'est pas une destination. Les documents accompagnant la livraison doivent mentionner où les médicaments doivent être envoyés.

'Lorsque l'itinéraire de transport inclut des opérations de déchargement et de rechargement ou un stockage de transit dans un terminal de transport, une attention particulière sera accordée à la surveillance de la température, la propreté et la sécurité des infrastructures intermédiaires de stockage.'

Q: Le 'stockage de transit' doit-il être couvert par une autorisation?

A: Oui, si ce stockage dans ces 'locaux de stockage en transit' ne répond pas à la définition du 'transport' = Déplacement de médicaments d'un lieu à un autre sans stockage intermédiaire pour des durées injustifiées. Cependant, même si une autorisation n'est pas requise, les GDP doivent toujours être respectées. C'est au grossiste donneur d'ordre à y veiller.

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

Q: Les données de stabilité du fabricant peuvent-elles être utilisées pour justifier le transport en dehors des exigences de températures reprises sur l'emballage ?

A: Non. Les données de stabilité peuvent être utiles pour déterminer l'impact éventuel sur la qualité d'un médicament lors d'un écart de température inattendu, mais elles ne peuvent pas être utilisées pour justifier à l'avance une déviation de température volontaire. Les distributeurs doivent à tout moment s'efforcer de maintenir la température requise tout au long de la chaîne d'approvisionnement.

'Des véhicules et un équipement destinés à cet usage seront utilisés, si possible, lors de la

manipulation des médicaments.'

Q: Des compléments alimentaires peuvent-ils être transportés en même temps que des médicaments ?

A: Oui, à condition qu'il n'y ait pas de risque d'effets néfastes sur les médicaments et inversement.

9.4. Produits nécessitant des conditions spéciales

'En cas d'utilisation de véhicules à régulation de température, l'équipement de surveillance des températures utilisé pendant le transport sera entretenu et calibré à intervalles réguliers. Une cartographie des températures dans des conditions représentatives sera réalisée en tenant compte des variations saisonnières.'

Q: Que faut-il entendre par 'en tenant compte des variations saisonnières'?

A: La répartition de la température peut en effet varier en fonction des températures extérieures froides ou chaudes. Cela devrait apparaître dans l'analyse de risques.

Q: Tous les véhicules qui seront employés éventuellement pour le transport de médicaments doivent-ils faire l'objet d'un mapping?

A: Si des véhicules avec régulation de température sont utilisés pour le transport de produits thermosensibles, un mapping de ceux-ci est exigé. Si des véhicules avec régulation de température sont utilisés pour le transport de médicaments à conserver à température ambiante, un mapping de ceux-ci devra être réalisé si celui-ci est requis sur base d'une analyse de risque.

Q: Un mapping est-il encore nécessaire lorsqu'un certificat ATP a été fourni par l'IBSR ?

A: Il est possible de se baser sur cette certification à condition que l'on puisse démontrer que l'octroi de ce certificat ait été obtenu via des procédures conformes aux GDP. Pour cela, une évaluation doit être réalisée par le grossiste concerné.

Q: Quels sont les critères utilisés pour définir 'des produits nécessitant des conditions spéciales' ?

A: Par 'produit nécessitant des conditions spéciales' on entend tous les produits qui ne peuvent être conservés à température ambiante.

'Les clients qui en font la demande devront obtenir les informations visant à prouver que les conditions thermiques de stockage des médicaments ont été respectées.'

Q: Ce point est-il également valable pour les transports (de longue durée)?

A: Oui, chaque distributeur/grossiste doit être en mesure de fournir à son client l'ensemble de ces informations pour la totalité du transport, de chez lui jusqu'au client, quelle que soit la durée du transport.

Q: Les lieux de stockage temporaires (par exemple la réception de produits où les médicaments peuvent rester sur place durant un week-end) doivent-ils avoir des registres de températures ?

A: Oui.

• CHAPITRE 10

Généralités sur les courtiers

Q: Les courtiers peuvent-ils facturer des médicaments?

A: Par définition, les courtiers n'achètent pas, ne fournissent pas ou ne détiennent pas des médicaments ; dès lors, ils ne peuvent pas facturer des médicaments. Ils peuvent seulement facturer leurs services en tant que courtiers.

• GENERALITES

Q: A quelle date les nouvelles lignes directrices seront-elles implémentées dans la législation belge ?

A: Les nouvelles lignes directrices sont publiées dans l'arrêté royal du 19 septembre 2013 modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire (date de publication : Moniteur Belge du 26 septembre 2013).

Q: Combien de temps cela prend-il pour obtenir une autorisation de distribution en gros (demande, inspection, suivi, procédure) et par quelle autorité peut-elle être obtenue ?

A: L'autorisation est obtenue auprès des autorités locales. Pour la Belgique, l'autorité compétente est l'afmps. Le délai légal pour l'octroi d'une autorisation est de 90 jours (auxquels il faut ajouter les éventuels clock stops).

Q: Ces nouvelles lignes directrices GDP s'appliquent-elles également au transport des échantillons de médicaments via les véhicules des délégués médicaux ?

A: Les lignes directrices s'appliquent à tous les médicaments, que ce soient des produits commerciaux ou des échantillons médicaux. Il n'y a pas de distinction.

Q: Ces GDP s'appliquent-elles uniquement aux médicaments ou aussi aux produits de santé (dispositifs médicaux) ?

A: Ces lignes directrices concernant les GDP s'appliquent uniquement aux médicaments.

Q: Les activités réalisées par les transporteurs tombent-elles aussi sous la définition de la distribution telle que reprise dans la loi du 25 mars 1964 concernant les médicaments ?

A: Non, le transport ne tombe pas sous la définition de la distribution de médicaments. Le transport doit être effectué conformément aux nouvelles lignes directrices mais est sous la responsabilité du grossiste/distributeur donneur d'ordre.