

Site exploitant – Les éléments à retenir

Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution en Gros pour site exploitant



Un **site exploitant** est défini dans le code de la santé publique comme une entreprise qui assure un **approvisionnement approprié** et **continu** des personnes autorisées à délivrer des médicaments sur le marché français.

Il fait partie des sites dits **pharmaceutiques** et gère différentes activités telles que :

- Suivi des lots (réclamations, retrait ou rappel de lot)
- Stockage, distribution et vente en gros
- Information médicale
- Publicité
- Pharmacovigilance



L'établissement exploitant a principalement la charge de **la gestion du circuit de distribution des médicaments**. Ce circuit commence dès la mise à disposition d'un lot de médicament à la suite de sa libération pharmaceutique.

La distribution des médicaments doit notamment suivre les principes fondamentaux suivants énoncés dans les **BPF et BPDG** :

- Le respect des principes de gestion de la qualité, du personnel, des locaux et des équipements
- La maîtrise des sources d'approvisionnement, de la réception, du stockage et de la manipulation de produit
- Les modalités de préparation et livraison de commande
- La gestion des retours, réclamations, rappels ou retraits de médicaments
- La maîtrise des systèmes informatisés
- Assurer à tout moment la bonne traçabilité de chaque produit stocké ou distribué.

Sérialisation – Les éléments à retenir

Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution en Gros pour site exploitant



Dans l'industrie pharmaceutique, la sérialisation fait référence au **processus d'identification unique de chaque unité d'un médicament** et ce, même au sein d'un **même lot de produit**.

La sérialisation va donc consister en l'attribution d'identifiant unique afin de **tracer un médicament**, via l'application d'un code Datamatrix sur son étui.

Ces informations doivent être accompagnées par des **dispositifs** qui assurent **l'inviolabilité des étuis** garantissant ainsi que le contenu de la boîte n'a pas été altéré.

Documentation – Les éléments à retenir

Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution en Gros pour site exploitant



Une bonne documentation constitue un **élément essentiel du système d'assurance de la qualité** et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux **exigences BPF et BPDG**.

L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être **d'établir**, de **contrôler**, de **surveiller** et **d'enregistrer** toutes les **activités qui influent** – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la **qualité des médicaments**.

Deux principaux types de documents sont utilisés pour gérer et enregistrer la conformité aux **BPF et BPDG** : les **procédures/instructions** et les **enregistrements/rapports**.

Personnel – Les éléments à retenir

Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution en Gros pour site exploitant



La **qualité des médicaments** repose sur **l'ensemble du personnel**. Pour cette raison, l'exploitant doit disposer d'un **personnel qualifié** et en **nombre suffisant** pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent.

Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication et de distribution en gros.

Les opérations pharmaceutiques sont sous la responsabilité du **Pharmacien Responsable**. C'est lui qui organise les **opérations pharmaceutiques** pour Biocodex France, à la fois au niveau du site exploitant mais également au niveau du site de production.

Formation – Les éléments à retenir

Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution en Gros pour site exploitant



Chaque employé du site exploitant doit recevoir une formation adaptée à sa fiche de fonction.

En plus de la formation de base, **tout employé**, que son activité soit liée ou non à une opération pharmaceutique doit suivre **obligatoirement et régulièrement** une **sensibilisation aux BPF et BPDG** ainsi qu'une sensibilisation à **la Pharmacovigilance**.

Chaque employé doit également avoir un **plan de formation continue** pour maintenir ses **connaissances à jour** concernant les opérations pharmaceutiques avec lesquelles il est en lien.

L'efficacité de la formation doit être **régulièrement évaluée et tracé** dans des enregistrements de formation.

Réclamations – Les éléments à retenir

Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution en Gros pour site exploitant



Toutes les réclamations reçues par Biocodex peuvent constituer un **défaut qualité potentiel** d'un produit Biocodex.

La capacité de **gérer les réclamations** et leur conséquence est un **point très important des BPF et BPDG**. L'entreprise doit se doter de **moyen suffisant** pour avoir la capacité de traiter l'ensemble des réclamations qualité produit. Le processus de réclamation est décrit dans des **procédures associées**.

Les réclamations qualité peuvent parfois être la porte d'entrée pour la **détection de médicaments falsifiés**.

Les conséquences d'un **défaut qualité avéré** peuvent être diverses :

- Actions correctives pour éviter la récurrence
- Action curative sur les stocks (par exemple retraitement du lot)
- Arrêt de distribution
- Rappel de lot

Rappel de lots – Les éléments à retenir

Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution en Gros pour site exploitant



Après commercialisation d'un produit, tout **retrait du circuit de distribution** de ce produit à la suite d'un **défaut qualité** doit être considéré et géré comme **un rappel**.

Des **procédures** écrites concernant **l'organisation des rappels** et les mesures de **réduction de risques** doivent être établies.

En plus des décisions de rappels, d'autres mesures de réduction des risques liés aux défauts qualité peuvent être envisagées, comme **la diffusion d'avertissements** auprès des professionnels de santé liés à **l'utilisation d'un lot potentiellement défectueux**.

Ces situations doivent être considérées au cas par cas et discutées avec **les autorités compétentes** concernées.

Déviations – Les éléments à retenir

Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution en Gros pour site exploitant



La **gestion des déviations** et autres événements de qualité inattendus est **requis** par les BPF et BPDG.

Une **dévi**ation est un écart par rapport à ce qui a été préétabli. Il s'agit d'un non-respect involontaire, une entorse non planifiée, imprévue, limitée dans le temps. **Toute dévi**ation qui se répète ou qui nécessiterait des **mesures préventives ou correctives** en vue de résoudre la cause du problème relève de **la gestion des CAPA ou des Change Control**.

En **fonction de l'impact** patient, produit, et de l'impact qualité et réglementaire un niveau est attribué à chaque déviation, il peut aller **de mineur à critique**.

L'investigation d'une déviation est cruciale dans son traitement.

Elle permet notamment :

- D'identifier la cause racine, cause ayant originellement engendré la non-conformité
- L'analyse de la récurrence, pour savoir si le défaut s'est déjà produit par le passé
- L'analyse de l'étendue. Parfois seule la partie émergée de l'iceberg est visible. La non-conformité peut parfois avoir une étendue bien plus importante qu'initialement.

CAPA – Les éléments à retenir

Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution en Gros pour site exploitant



Dans l'environnement des BPF et des BPDG, le **fabricant, distributeur** ou **exploitant** doit bénéficier d'un **système de gestion et de maîtrise des actions correctives et préventives (CAPA)**.

Action corrective :

Action visant à **éliminer la cause** d'une **non-conformité détectée** ou d'une situation indésirable.

Action préventive :

Action visant à **éliminer la cause** d'une **potentielle non-conformité** ou d'une autre situation potentielle indésirable.

NOTE : *une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence tandis qu'une action corrective est entreprise pour empêcher la récurrence. (ISO 9000 :2005)*

Les **actions correctives** entrent en jeu pour **corriger la cause racine** détectée par une investigation. Elles permettent que le problème rencontré ne se reproduise pas.

Les **actions préventives** sont souvent, elles, utilisées pour **corriger un gap détecté sur un autre système** et applicable au système étudié.

Change Control – Les éléments à retenir

Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution en Gros pour site exploitant



Le **change control** est un **concept BPF** qui se concentre sur la maîtrise du changement dont **l'objectif principal** est de **contrôler les conséquences** qui surviennent à la suite de la modification d'un produit, système, équipement, installation ou processus.

Le contrôle du changement fait partie intégrante des activités d'un site exploitant. Un changement peut être un **ajout**, une **suppression** ou une **modification des locaux**, des **processus**, des **produits**, ou des **équipements** (y compris les logiciels) qui ont potentiellement un **impact sur la qualité** ou les **exigences réglementaires**.

Le processus de change control permet **un bon contrôle** et **un bon équilibre de la qualité**. Il passe par **plusieurs étapes** dont la revue des modifications, l'analyse du plan d'action et son exécution.

Gestion des sous-traitants – Les éléments à retenir

Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution en Gros pour site exploitant



Toute activité couverte par le guide des **BPF** qui est **externalisée**, doit être définie de manière **appropriée**, **convenue** et **contrôlée** afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante.

Le **système qualité pharmaceutique** du **donneur d'ordre** doit inclure **le contrôle** et **la revue de toute activité externalisée**.

L'exploitant a la responsabilité finale de s'assurer que des processus sont en place pour assurer la **maîtrise des activités externalisées**.

Le **sous-traitant** quant à lui doit être en mesure **d'effectuer de manière satisfaisante** le travail confié par **l'exploitant** ; il doit par exemple disposer des locaux, des équipements, des connaissances et de l'expérience appropriés ainsi que d'un personnel compétent afin de **répondre aux différentes exigences des BPF**.

Product Quality Review (PQR) – Les éléments à retenir

Bonnes Pratiques de Fabrication et Bonnes Pratiques de Distribution en Gros pour site exploitant



Au sein d'un établissement pharmaceutique commercialisant des médicaments, il est nécessaire d'effectuer **régulièrement des revues qualités périodiques** de tous les médicaments commercialisés.

Ces **PQR** vont permettre via la vérification de certaines données comme la pertinence des méthodes d'analyse et critères d'approbation pour les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits pharmaceutiques de **mettre en évidence toute évolution** et **d'identifier les améliorations** à apporter au produit et aux procédés, elle va permettre **l'amélioration continue de la qualité des différents produits**.

La **PQR** est très dense en terme de contenu mais elle va permettre d'avoir **un récapitulatif** de toutes les **informations essentielles** permettant le **suivi** et **l'amélioration permanente** de la **qualité** des différents **médicaments commercialisés** par Biocodex.