

**Direction de l'inspection et des établissements**

Département d'inspection des produits pharmaceutiques et biologiques

Unité d'inspection des matières premières

Contact [insmp@ansm.sante.fr](mailto:insmp@ansm.sante.fr)

## Synthèse d'inspections et d'actions de la DIE

Thème : Activités de distribution / importation de matières premières à usage pharmaceutique

### Résumé

Les distributeurs de matières premières à usage pharmaceutique, acteurs importants de la chaîne d'approvisionnement du médicament, sont largement implantés sur le territoire national avec plus de 200 établissements déclarés auprès de l'ANSM dont plus de 80% sont localisés en région Ile de France. Le programme de surveillance de ces opérateurs mis en œuvre par l'ANSM a permis d'inspecter 25% de la totalité des sites déclarés dont les acteurs majeurs du secteur en termes de volume. Sur la période 2007- 2010, il a été constaté un niveau global satisfaisant de conformité de ces opérateurs aux exigences applicables de la partie II des bonnes pratiques de fabrication des substances actives avec des écarts relevés essentiellement sur les aspects de traçabilité et conditions de stockage. La publication récente de la directive 2011/62/UE dont les nouvelles exigences pour les acteurs de la distribution seront applicables à partir de janvier 2013 ne devrait pas constituer une révolution pour les opérateurs français dans la mesure où la réglementation nationale existante répond déjà largement au futur cadre réglementaire européen. Le programme de surveillance de l'ANSM sera donc poursuivi avec des inspections dont la fréquence sera basée sur le risque.

Mots clés : matières premières, distribution, importation

## **SOMMAIRE**

I. RAPPEL DU CONTEXTE.....	3
II. QU'ENTEND-ON PAR IMPORTATION ET DISTRIBUTION DE MPUP.....	3
III. ETAT DES LIEUX DE LA DISTRIBUTION ET DE L'IMPORTATION DE MPUP EN France.....	4
Types de matières distribuées / importées.....	4
Répartition géographique des établissements de distribution / importation.....	5
IV. CAMPAGNE D'INSPECTIONS DES DISTRIBUTEURS / IMPORTATEURS.....	5
Répartition des ressources d'inspection (période 2005 - 2010).....	5
Connaissance des sites de distribution / importation de MPUP sur le territoire national.....	6
V. RESULTATS OBTENUS.....	6
VI. PRINCIPAUX MANQUEMENTS AUX BONNES PRATIQUES OBSERVES.....	7
VII. EVOLUTION DU CADRE REGLEMENTAIRE ET MISE EN ŒUVRE PRATIQUE.....	8
VIII. CONCLUSION.....	9

## I. RAPPEL DU CONTEXTE

Parmi ses missions, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) assure notamment le contrôle de l'application des lois et règlements relatifs aux matières premières à usage pharmaceutique<sup>1</sup> (MPUP) sur le territoire national. Au même titre que les établissements de fabrication de MPUP, les **distributeurs** et les **importateurs** de MPUP sont soumis à l'obligation de déclaration de leur activité auprès de l'ANSM et font l'objet d'**inspection** de surveillance du respect des textes et référentiels en vigueur, en particulier les bonnes pratiques (BP).

Dans un contexte de globalisation grandissant imposé par une concurrence intense du marché des MPUP, la surveillance de la chaîne d'approvisionnement est une préoccupation importante de l'ANSM. Les circuits d'approvisionnement sont extrêmement complexes et font bien souvent intervenir un nombre important d'acteurs dans diverses régions du monde soumis, quand elles existent, à des réglementations inégales, elles-mêmes mises en œuvre de manières diverses par les autorités de contrôles locales.

Cette synthèse a donc pour but de dresser un état des lieux de ces opérateurs essentiels de la chaîne d'approvisionnement que sont les distributeurs et les importateurs de MPUP.

## II. QU'ENTEND-ON PAR IMPORTATION ET DISTRIBUTION DE MPUP

Concernant les concepts d'importation et de distribution des MPUP, les textes applicables aujourd'hui sont souvent incomplets, parfois imprécis voire dans certains cas contradictoires. Pour exemple, le code de la santé publique (CSP) fait une différence claire entre les activités de fabrication et de distribution, en incluant pour cette dernière le reconditionnement et le réétiquetage. Les bonnes pratiques de fabrication des substances actives<sup>2</sup> (dont le chapitre 17 traite de la distribution), quant à elles, incluent dans leur définition de la fabrication, toutes les activités liées aux MPUP y compris la distribution. Enfin, aucun des textes ne définit l'importation.

### Extraits des textes :

**Article L.5138-2 IV du CSP :** *On entend par fabrication d'une matière première à usage pharmaceutique la fabrication complète ou partielle de cette matière première ainsi que les divers procédés de division ou de conditionnement préalables à son incorporation dans un médicament et le stockage, en vue de sa vente.*

**Article L.5138-2 V du CSP :** *On entend par distribution d'une matière première à usage pharmaceutique les activités d'achat, de vente, de reconditionnement, de réétiquetage et de stockage.*

**Paragraphe 1.1 des BP et glossaire :** *[...] la "fabrication" inclut toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de réétiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage et de distribution des substances actives ainsi que les contrôles associés.*

Afin de clarifier les échanges avec les opérateurs de ce secteur dans un contexte réglementaire encore imprécis, l'ANSM a établi une doctrine redéfinissant ainsi ces activités tout en introduisant la notion de distribution dite « simple »:

On entend par **distribution « simple »** de matière première à usage pharmaceutique, toutes les activités d'achat, de vente et de stockage de ces matières.

On entend par **importation** de matière première à usage pharmaceutique, l'activité d'achat hors du territoire national, avec ou sans réception et stockage sur le territoire national, de ces matières en l'état. Le transit de marchandises ou l'emprunt du territoire douanier français par celles-ci ne sont pas considérés comme des activités d'importation.

A noter le caractère inclusif de l'activité de distribution « simple » dans celle de l'importation dans la mesure où une opération d'achat de MPUP s'opère obligatoirement. En d'autres termes, on ne peut pas être importateur sans être aussi distributeur « simple ».

Pour une lecture plus aisée, chaque fois que le terme distribution sera utilisé dans la suite de ce document, il ne s'agira que de distribution « simple », sans opération de reconditionnement ni de réétiquetage.

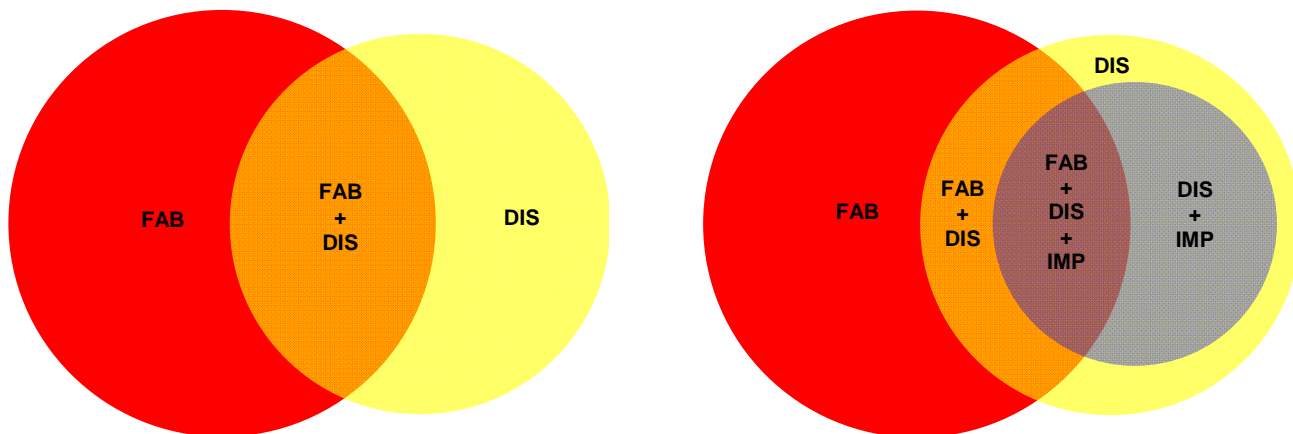
<sup>1</sup> Éléments constitutifs du médicament (substance active, excipient et élément de mise en forme pharmaceutique) cf. L.5138-2 et L.5311-1 du CSP

<sup>2</sup> Décision du DG de l'ANSM en date du 6 juillet 2007, parue au JORF du 1<sup>er</sup> août 2007 et au BO de la santé du 15 septembre 2007

### III. ETAT DES LIEUX DE LA DISTRIBUTION ET DE L'IMPORTATION DE MPUP EN FRANCE

La mise en place début 2009 d'une réglementation imposant aux établissements exerçant toute activité de fabrication, d'importation ou de distribution de MPUP à se déclarer auprès de l'ANSM a permis de recenser les acteurs du secteur situés sur le territoire national.

Fin 2010, environ 600 établissements ont notifiés à l'ANSM au moins une activité afférente aux MPUP :



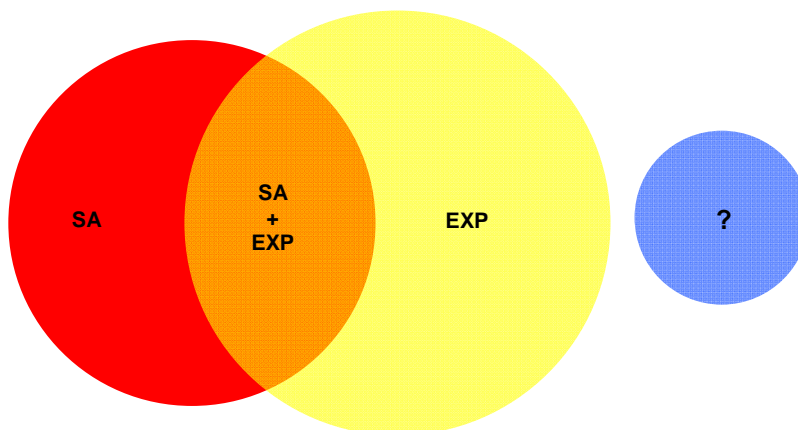
Activités déclarées (déc. 2010)	Nb
Fabrication	270
Fabrication / Distribution	68
Fabrication / Distribution / Importation	77
Distribution	82
Distribution / Importation	106
<b>Total Etablissements</b>	<b>603</b>

Sachant qu'un établissement peut exercer plusieurs activités, on remarque qu'au moins deux tiers d'entre eux sont des fabricants, plus de la moitié des distributeurs (*i.e.* distribution de matières produites par un autre établissement) et un tiers des importateurs.

#### Types de matières distribuées / importées

Parmi les établissements qui n'ont pas d'activité de fabrication, c'est-à-dire n'effectuant que de la distribution / importation de MPUP, la répartition des types de matières est la suivante :

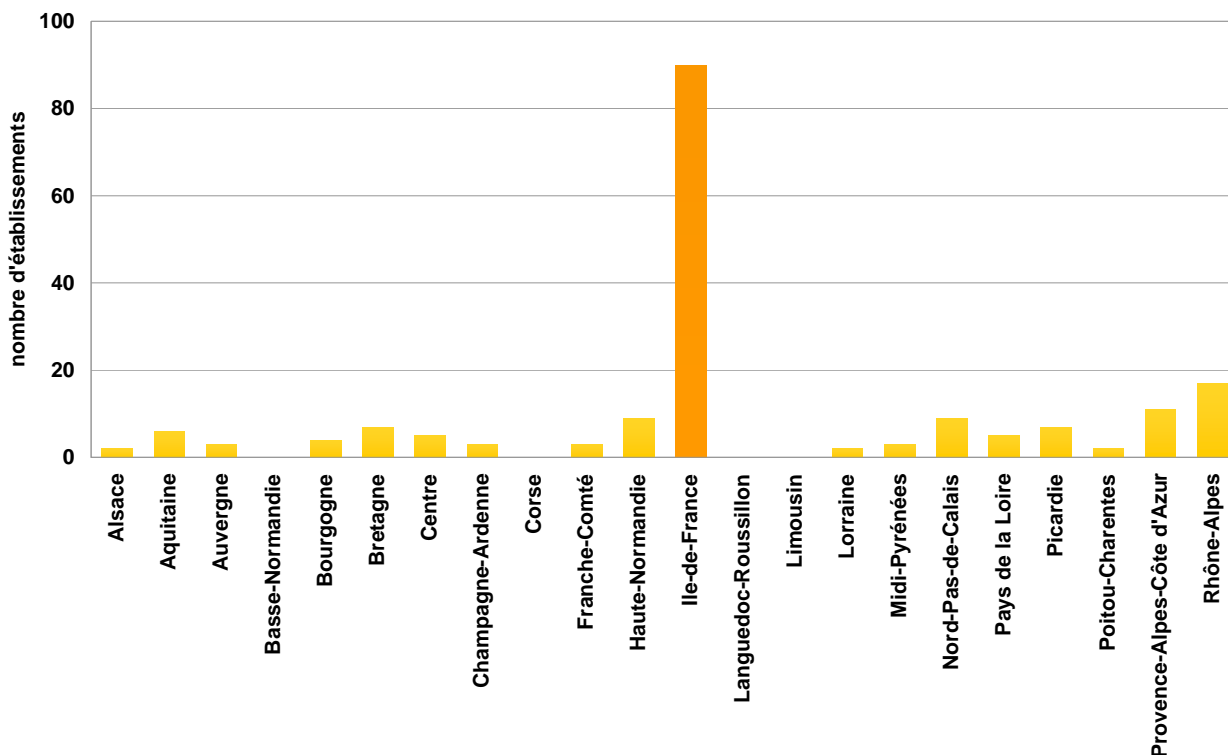
Sachant qu'un établissement peut distribuer ou importer plusieurs types de matières, on remarque que deux tiers d'entre eux distribuent des excipients et que près de la moitié distribue des substances actives.



Pour une part non négligeable (environ 10 %), le type d'activité n'a pas été renseigné précisément par le déclarant. A ce jour, les dossiers de ces établissements sont toujours en cours d'instruction.

Matières distribuées	Nb
Substances actives	52
Substances actives / Excipients	37
Excipients	82
Non renseignées / inconnues	17
<b>Total Etablissements</b>	<b>188</b>

## Répartition géographique des établissements de distribution / importation



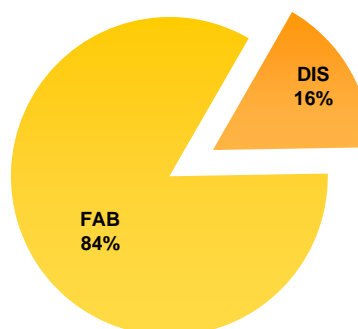
Une part importante d'établissements de distribution / importation de MPUP se concentre en Ile-de-France. Ce phénomène s'explique par la forte activité de fret et la présence de nombreux établissements de courtage et de négoce sans stockage de matières dans cette région. Pour le reste du territoire, on peut remarquer que le nombre de distributeurs est réparti relativement uniformément.

### **IV. CAMPAGNE D'INSPECTIONS DES DISTRIBUTEURS / IMPORTATEURS**

La réglementation actuelle en vigueur ne prévoit pas pour le moment d'inspection systématique et régulière des établissements de fabrication, d'importation ou de distribution de MPUP. Toutefois, l'ANSM développe un programme d'inspection de conformité aux bonnes pratiques de ces opérateurs, et en particulier les distributeurs / importateurs localisés sur le territoire national, selon une approche basée sur la gestion du risque qualité.

#### Répartition des ressources d'inspection (période 2005 - 2010)

16% des inspections d'acteurs MPUP réalisées en France sur la période 2005 – 2010 concernent des établissements de distribution / importation. Ce chiffre ne prend pas en compte les inspections réalisées à l'étranger (environ 25% du total des missions) pour lesquelles seuls les établissements de fabrication de substances actives sont aujourd'hui couverts. En effet, ces derniers sont considérés comme prioritaires dans les campagnes internationales au regard du risque plus important qu'ils peuvent représenter pour la santé publique par rapport aux distributeurs et en l'absence de disposition réglementaire pour l'inspection de ces opérateurs en pays tiers (hors enquêtes).



## Connaissance des sites de distribution / importation de MPUP sur le territoire national

Environ un quart des établissements de distribution / importation de MPUP déclarés a déjà été inspecté par l'ANSM. Les principaux opérateurs qui distribuent / importent des volumes importants de MPUP, et en particulier des substances actives, ont dans leur très grande majorité déjà fait l'objet d'inspection(s). En revanche, la mise en place de la déclaration d'activité en 2009 a permis le recensement d'un nombre non négligeable d'opérateurs de la chaîne de distribution de MPUP non connus de l'ANSM, souvent de taille modeste. Pour ces derniers, et pour ce qui concerne leur inspection, une priorisation a été mise en place prenant en considération des critères relatifs à la nature, les procédés d'obtention, l'origine et la destination des MPUP distribuées.

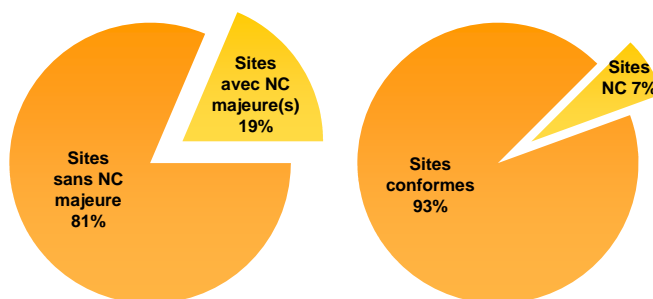
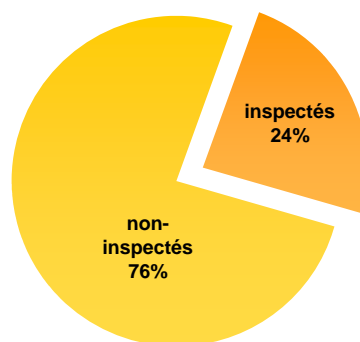
### V. RESULTATS OBTENUS

Sur la période 2007 – 2010, 43 inspections d'établissements de distribution / importation ont été menées avec, pour **19%** d'entre elles, le constat d'au moins un **dysfonctionnement majeur** aux BP.

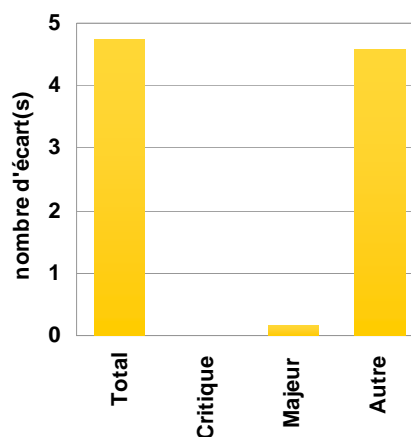
A l'issue de la procédure contradictoire, **7%** ont été déclarés **non-conformes**. Pour les autres, les réponses apportées au rapport d'inspection sous forme d'un plan d'actions correctives et préventives ont été jugées recevables et acceptées. Il est à noter que les établissements présentant des dysfonctionnements importants font l'objet d'une attention particulière, avec dans certains cas, la vérification sur place sous une échéance rapprochée de la bonne mise en œuvre du plan d'actions proposé.

En moyenne, le nombre d'écart constatés par inspection est de cinq, classés pour une écrasante majorité en écart « autre » selon la définition en vigueur<sup>2</sup>.

Il est utile de remarquer qu'aucun écart critique n'a été relevé au cours de ces inspections.



Dysfonctionnements et conformité des distributeurs en France



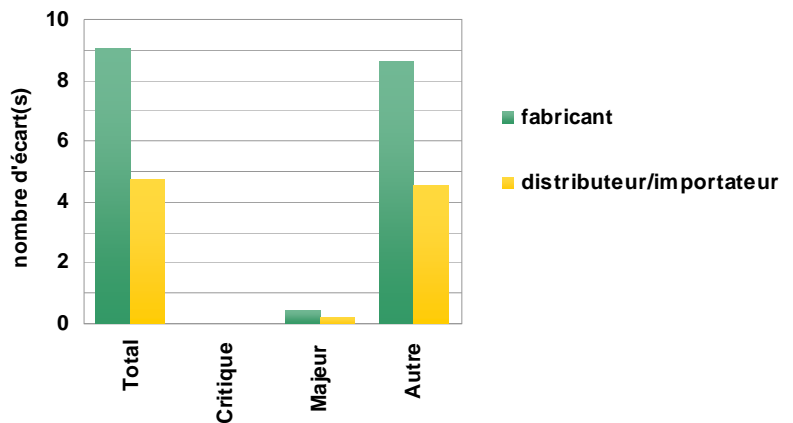
Nombre d'écart(s) relevés lors des inspections de distributeurs en France

<sup>2</sup> source : Agence Européenne du Médicament (EMA)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004706.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf)

Le graphique présenté ci-contre compare le nombre d'écarts relevé lors des inspections de fabricants de MPUP et de distributeurs importateurs localisés en France.

Il peut être constaté que leur nombre est en moyenne **deux fois inférieur** pour les distributeurs/importateurs que pour les fabricants.

Bien qu'un niveau de conformité plus élevé soit constaté, il faut noter que les exigences des bonnes pratiques applicables aux opérateurs de la distribution sont également moins nombreuses. Il s'agit essentiellement des dispositions des chapitres 2 (Management de la qualité), 3 (Personnel), 4 (Bâtiments et installations), 6 (Documentation), 10 (Stockage et distribution), 11.4 (Certificat d'analyses), 13 (Gestion des modifications), 15 (Réclamations et rappels) et 17 spécifique aux activités de distribution.



Comparaison du nombre d'écarts relevés lors des inspections de fabricants et de distributeurs en France

## VI. PRINCIPAUX MANQUEMENTS AUX BONNES PRATIQUES OBSERVES

Les principaux écarts relevés lors des inspections de distributeur / importateur de MPUP concernent la **traçabilité** et le **stockage**, cœur de leur activité et des points vérifiés par les inspecteurs. Quelques exemples représentatifs sont indiqués ci-après :

- Rupture complète ou partielle de traçabilité :
  - Méconnaissance du circuit d'approvisionnement amont depuis le fabricant d'origine ;
  - Non obtention auprès du fournisseur d'un certificat d'analyse authentique du fabricant d'origine de la matière ;
  - Non transmission de certificat d'analyse au client ;
  - Transmission d'un certificat d'analyse retranscrit à l'en-tête du distributeur / importateur sans avoir réalisé les analyses ;
  - Transmission du certificat d'analyse du fabricant avec « neutralisation » d'information (origine, numéro de lot etc.) ;
  - Certificat d'analyse du fabricant non-conforme au chapitre 11 des BP : certificat de conformité en lieu et place d'un certificat d'analyse, absence de numéro de lot, identification partielle du fabricant, etc.
- Stockage :
  - Non respect (ou absence de démonstration du respect) des conditions spécifiques de stockage (par exemple de température), y compris lors du transport ;
  - Gestion des produits refusés / retournés défaillante ne permettant pas de s'assurer qu'aucune distribution non autorisée par l'unité qualité soit initiée ;
  - Absence de communication des conditions de transport et de stockage à l'ensemble des intervenants de la chaîne de distribution aval.

## **VII. EVOLUTION DU CADRE REGLEMENTAIRE ET MISE EN ŒUVRE PRATIQUE**

La directive 2011/62/UE publiée au Journal officiel de l'Union européenne le 1<sup>er</sup> juillet 2011 relative à la prévention de l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale renforce la réglementation actuelle en modifiant la directive 2001/83/CE par l'intermédiaire notamment de dispositions relatives à :

- la vente de médicaments sur internet ;
- la supervision des opérateurs impliqués dans la négociation et la distribution en gros de médicaments ;
- la qualité et la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des matières premières vis-à-vis des standards de bonnes pratiques.

Pour ce qui concerne les matières premières, la directive introduit différentes obligations parmi lesquelles :

- pour les fabricants de médicaments, de n'utiliser que des substances actives fabriquées, distribuées et importées conformément aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution respectivement et de procéder à des audits des sites de la chaîne d'approvisionnement afin d'en vérifier la conformité (article 46 f) ;
- pour les distributeurs et importateurs de substances actives établis dans l'Union, d'enregistrer leur activité auprès de l'Autorité Compétente nationale de l'Etat membre dans lequel ils sont établis ;
- pour les Etats Membres, de prendre les mesures nécessaires, y compris au moyen d'inspections effectuées à une fréquence basée sur le risque, pour s'assurer que la fabrication, l'importation et la distribution des substances actives sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution des substances actives (articles 46 ter et 111-1 ter).

Si les délais de transposition des dispositions citées ci-dessus sont établis au 1<sup>er</sup> janvier 2013, soit 18 mois après la date de publication, certaines clarifications sont attendues par exemple en ce qui concerne le champ des activités couvertes sous les dénominations « distribution » et « importation » non définies dans la directive ainsi que le contenu des bonnes pratiques de distribution applicables.

Pour ce qui concerne l'ANSM et sous réserve d'une définition de la distribution compatible avec celle de l'article L.5138-2 du CSP, l'ajustement des textes réglementaires ne devrait pas poser de difficulté majeure dans la mesure où les dispositions prévues par la directive sont déjà en place (déclaration au titre de l'article L.5138-1 du CSP et utilisation de substances actives fabriquées, distribuées et importées conformément aux bonnes pratiques au titre de l'article L.5138-3 du CSP).

D'un point de vue opérationnel, les outils permettant la priorisation des inspections en fonction du risque pour les établissements n'ayant encore jamais été inspectés ainsi que pour ceux ayant été inspectés depuis janvier 2010 et pour lesquels la date de la prochaine inspection a été établie en tenant compte du risque intrinsèque et du risque de non-conformité devraient permettre une surveillance pragmatique des opérateurs sur le territoire national.



## **VIII. CONCLUSION**

La mise en place effective de la réglementation relative aux matières premières à usage pharmaceutique, en particulier la déclaration des établissements exerçant toute activité de fabrication, d'importation ou de distribution de MPUP depuis janvier 2009, a considérablement amélioré la connaissance par l'ANSM des acteurs de la distribution en France même si des ajustements restent à réaliser, notamment pour les 10% d'établissements dont l'activité reste à objectiver.

Une partie non négligeable (24%) des distributeurs / importateurs a déjà fait l'objet d'un suivi sur site lors d'inspection de contrôle du respect des bonnes pratiques. Il apparaît que les dysfonctionnements rencontrés restent acceptables au regard des enjeux de sécurité sanitaire identifiés (en général peu ou pas d'écart majeur ou critique relevé).

Cette surveillance va se poursuivre dans le cadre de la directive européenne 2011/62/UE établissant un nouveau cadre réglementaire pour les opérateurs de la distribution de matières premières. Au plan national, les opérateurs ainsi que l'ANSM devraient pouvoir s'adapter aux nouvelles exigences sans difficulté majeure dans la mesure où la réglementation nationale en place depuis 2009 a largement anticipé celle adoptée récemment par l'Union européenne. Par ailleurs, des outils permettant d'instaurer un système de surveillance des opérateurs au moyen d'inspections systématiques selon une fréquence basée sur le risque ont d'ores et déjà été mis en place par l'unité d'inspection des matières premières de l'ANSM.

### **Diffusion :**

- Interne ANSM (DI et DG)
- Opérateurs (inspectés, concernés), syndicats professionnels
- Site internet de l'ANSM
- Autres administrations
- Autorités sanitaires européennes et ou internationales
- Autres (LNE-GMED...)