

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 24/10/2024

Par M Julien LAURENT

Titre

**REGLEMENTATION APPLICABLE AUX ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES
DISTRIBUTEURS EN FRANCE : LE CAS DE L'OUVERTURE D'UN ETABLISSEMENT
DISTRIBUTEUR EN GROS A L'EXPORTATION**

Membres du jury :

Président : Eric SERGHERAERT, Professeur des Universités

Assesseur : Clément DUBOS, Senior Global Product Regulatory Manager, Novartis

Membre extérieur : Baptiste LAGERSIE, Pharmacien Assurance Qualité, LFB



UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 1/9

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/9

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/9

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/9

M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maitres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/9

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/9

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/9

M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/9

Maitres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/9

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour

REGLEMENTATION APPLICABLE AUX ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES DISTRIBUTEURS EN FRANCE : LE CAS DE L'OUVERTURE D'UN ETABLISSEMENT DISTRIBUTEUR EN GROS A L'EXPORTATION

REMERCIEMENTS	4
INTRODUCTION	5
I) La réglementation européenne et française de la distribution en gros	6
1) Référentiels applicables	6
2) Définition de la distribution en gros : Directive 2001/83/CE et transposition en droit français.....	7
3) Réglementation applicable aux établissements pharmaceutiques	9
a) Autorisation d'ouverture des établissements distributeurs	10
b) Responsabilités des établissements distributeurs selon la Directive 2001/83/CE et transposition en droit français	11
(i) Identité des produits	11
(ii) Disponibilité des produits	13
(iii) Traçabilité des produits	14
(iv) Intégrité des produits	15
4) Inspections et sanctions	17
a) Sanctions pénales.....	18
b) Sanctions financières.....	20
(i) Motif de sanction financière	20
(ii) Mécanisme de calcul de sanctions financières	21
c) Sanctions disciplinaires.....	22
d) Mesures administratives	23
(i) Les injonctions.....	23
(ii) Les Décisions de suspension d'activités ou de produits	24
II) Ouverture d'un établissement distributeur en gros à l'exportation.....	25
1) Le statut de distributeur en France.....	25

a) Les établissements pharmaceutiques distributeurs en France	25
b) La place du Distributeur en Gros à l'exportation dans la chaîne de distribution	28
2) L'ouverture d'un établissement pharmaceutique.....	32
a) Format et contenu des demandes d'autorisation d'ouverture	32
(i) Immatriculation au registre du commerce et des sociétés	33
(ii) Mandat social du Pharmacien responsable	33
(iii) Le Pharmacien Responsable Intérimaire	36
(iv) Modalités d'occupation et description des locaux.....	37
b) Note technique d'établissement et respect des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros	41
(i) Modalités de mise en œuvre des opérations pharmaceutiques réalisées dans l'établissement.....	43
(ii) Description du système qualité pharmaceutique	56
(iii) Conditions de sécurisation des locaux et de la documentation pharmaceutique.....	61
(iv) Circuit d'approvisionnement et de distribution des produits concernés par l'activité pharmaceutique de l'établissement et, pour les établissements distributeurs, la catégorie de produits distribués.....	62
(v) Les moyens de transport et de livraison des produits concernés par l'activité pharmaceutique y compris les conditions de sous-traitance du transport.....	62
(vi) Les opérations pharmaceutiques sous-traitées et les conditions de cette sous-traitance	62
(vii) Les dispositions prises pour réguler et suivre la température	63
(viii) La liste des équipements essentiels.....	64
(ix) La description du système d'information incluant l'infrastructure matérielle et logicielle ainsi que les modalités de sauvegarde et de sécurisation	65
(x) Les éléments permettant de justifier que les ressources et les moyens mis en œuvre (personnel, locaux, équipements, etc.) seront adaptés à une activité réalisée dans le respect des référentiels en vigueur.....	65

c) Evaluation des demandes d'autorisation d'ouverture.....	65
III) Les démarches réglementaires associées au statut de distributeur en gros à l'exportation	67
1) Importation	67
a) Certification des lots.....	68
b) Autorisations d'importation.....	69
2) Code des douanes et entrepôt douanier.	70
3) Exportation.....	71
a) Déclaration d'Exportation.....	72
b) Certificat de Libre Vente et Certificat Médicament.....	72
4) Etats des lieux d'un établissement pharmaceutique	73
5) Modifications de l'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique	74
a) Modifications substantielles	74
b) Modifications soumises à déclaration	75
c) Autres modifications.....	76
CONCLUSION.....	77
Annexe 1 : Format de l'Annexe 1 d'une autorisation d'ouverture en France	78
Annexe 2 : Statut des établissements habilités à distribuer à l'exportation des produits n'ayant pas d'AMM dans l'EEA (Extrait au 13/05/2019)	79
Annexe 3 : Modèle d'extrait du registre du commerce et des sociétés	88
Annexe 4 : Note Technique du Dossier de demande d'autorisation d'ouverture	89
Annexe 5 : Formulaire de demande d'autorisation d'importation.....	95
Annexe 6 : Formulaire de Déclaration d'Exportation	96
Annexe 7 : Cartographie des processus et des opérations pharmaceutiques	99
Annexe 8 : Exemple de lettre de voiture	103
Liste des abréviations.....	104
Bibliographie.....	105
Table des figures	111

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury,

Eric,

Que de remerciements à te faire ! Tout d'abord pour avoir accepté ma candidature pour le master AREIPS, pour la qualité de tes enseignements, pour les bons conseils que tu m'as donnés et enfin pour avoir accepté de diriger ma thèse.

Baptiste, Clément,

Je vous remercie pour votre amitié qui est encore bien là malgré la distance et les années. Je peux affirmer sans hésitation que sans vous mes années de pharmacie auraient été bien tristes !

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury, c'est un honneur dont je me souviendrai longtemps.

A ma famille,

Maman, Papa, Marie, je vous remercie pour le soutien que vous m'avez témoigné depuis toujours, pendant les bons moments mais aussi et surtout dans les moins bons. Je ne serais pas là où j'en suis sans vous.

A ma chérie,

Ça y est, enfin je passe ma thèse, tu n'auras plus besoin de me rappeler qu'il faut que je passe le cap. Merci pour ton soutien et ton amour qui m'apportent au quotidien beaucoup plus que je ne pourrais le dire ici.

A mes anciens collègues et managers de Servier,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée, d'abord aux affaires réglementaires, en responsabilité pharmaceutique puis enfin en qualité. Merci de m'avoir confié ce beau projet qu'est l'ouverture d'un site de distribution.

Au personnel de Deret Logistique,

Emmanuelle, Vesna et tous les autres, je vous remercie pour votre soutien durant ces 3 années passées à travailler avec vous. J'ai énormément appris à vos côtés et je ne vous en remercierai jamais assez.

INTRODUCTION

Dans un contexte de mondialisation des chaînes de fabrication et de distribution, les établissements pharmaceutiques distributeurs évoluent dans un environnement législatif complexe et en constante évolution. Compte tenu des enjeux sanitaires liés à la distribution de médicaments, ils sont de plus en plus sollicités afin de garantir la disponibilité, la qualité, l'identité et l'intégrité des produits tout au long de leur distribution vers le destinataire final : le patient.

De manière évidente, la complexité réglementaire à laquelle sont confrontés les établissements distributeurs en gros à l'exportation n'en sera que plus grande étant donné qu'ils devront respecter à la fois la réglementation applicable dans le pays dans lequel ils sont installés, la réglementation européenne et française, mais aussi les diverses réglementations applicables au sein des pays vers lesquels ils distribuent.

Le dossier de demande d'autorisation d'ouverture adressé aux autorités de santé devra présenter le système de gestion de la qualité et mettre en évidence la capacité du distributeur à répondre aux exigences réglementaires.

Dans cette thèse, nous étudierons dans un premier temps les réglementations opposables aux établissements pharmaceutiques distributeurs ayant des activités de distribution en France (I). Ensuite nous étudierons les modalités d'ouverture d'un établissement pharmaceutique distributeur en France en se focalisant sur l'établissement pharmaceutique distributeur en gros à l'exportation (II). Enfin, nous présenterons les démarches administratives s'imposant à un établissement pharmaceutique distributeur en prenant particulièrement en compte les activités relatives aux établissements pharmaceutiques distributeurs en gros à l'exportation (III).

I) La réglementation européenne et française de la distribution en gros

La distribution en gros de médicaments à usage humain au sein de l'Union Européenne obéit à des règles définies au niveau européen mais aussi au niveau national (1). Dans cette partie, nous présenterons les principaux référentiels applicables à la distribution en gros de médicaments à usage humain (1).

Ensuite, nous définirons le principe de la distribution en gros (2) puis nous aborderons la réglementation qui encadre l'activité des établissements pharmaceutiques qui effectuent des activités de distribution en gros au sein ou à partir de l'Union Européenne (3) et enfin, nous aborderons les modalités d'inspection et les sanctions (5) mises en place par les Etats Membres pour contrôler le respect, par les acteurs de la chaîne de distribution, des règles applicables à la distribution en gros de médicaments.

1) Référentiels applicables

La distribution des médicaments est régie par de nombreux référentiels qui peuvent être nationaux ou internationaux et dont le champ d'application peut être limité ou non au domaine pharmaceutique.

Parmi la réglementation dédiée à la distribution de médicament à usage humain, nous pouvons citer, sans être exhaustif, les référentiels suivants :

- la Directive 2001/83/CE ;
- les *Good Distribution Practices* européennes ;
- le Code de la Santé Publique ;
- les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros des médicaments à usage humain^{i, 1} ;
- la convention collective nationale de la répartition pharmaceutique ;
- le code de déontologie des Pharmaciens, préparé par le Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens.

ⁱ Article L.5121-5 du Code de Santé Publique

La préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros et l'activité de courtage de médicaments ainsi que la pharmacovigilance, doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Un établissement pharmaceutique distributeur de médicaments à usage humain est avant tout une société ou un organisme, qui va employer du personnel, effectuer des transactions commerciales. Il devra donc respecter l'ensemble des référentiels non pharmaceutiques parmi lesquels nous pouvons trouver le Code du Travail, le Code du commerce, le Code des impôts, le Code de la Consommation, le Code des transports, le Code de l'environnement ou encore le Code des douanes.

Cette liste de référentiels opposables est complétée par un ensemble de documents émis par les agences de santé, par des sociétés savantes ou par des organismes spécialisés afin de compléter ou de préciser la législation. Il peut s'agir de doctrines ou d'avis aux demandeurs diffusés pas les agences de santé nationales mais aussi de documents rédigés par des organisations internationales telle que l'*International Conference of Harmonisation (ICH)*² qui rédige des lignes directrices reprises comme prérequis par la plupart des agences de santé dans l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché. Ces lignes directrices portent sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Enfin, les établissements pharmaceutiques pourront également s'appuyer sur un environnement normatif national et international. Ces normes sont rédigées par les agences de normalisation (AFNOR en France). La certification à certaines de ces normes peut parfois être obligatoire, permettre d'obtenir une présomption de conformité ou encore avoir une valeur indicative.

Il appartient aux acteurs de la chaîne de distribution de mettre en place les outils nécessaires afin d'identifier les référentiels auxquels ils sont soumis et de respecter ces référentiels.

2) Définition de la distribution en gros : Directive 2001/83/CE et transposition en droit français.

Le référentiel européen qui donne la définition de la « Distribution en gros de médicament » est la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

La distribution est définie en son Article premier³ comme *toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, à l'exclusion de la*

délivrance de médicaments au public.

Chacun de ces termes correspond à des activités bien précises qui sont définies dans les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros :

- Le terme « *se procurer* » décrit l'activité d'acquisition définie dans les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros comme *le fait d'obtenir, de se procurer, d'acheter des médicaments auprès de fabricants, d'importateurs ou de distributeurs en gros.*
- Le terme « *détenir* » est défini dans les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros comme le stockage des médicaments.
- Le terme « *fournir* » consiste en l'activité d'approvisionnement qui est décrite dans les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros comme *toutes les activités consistant à fournir, à vendre, à céder à titre gratuit des médicaments à des distributeurs en gros, à des pharmacies d'officine, des pharmacies à usage intérieur, ou à des personnes autorisées ou habilitées à dispenser des médicaments au public.*
- Le terme « *exporter* » est quant à lui défini dans les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros comme la procédure qui *permet la sortie des marchandises hors du territoire de l'Union européenne.*

Ces activités peuvent être résumées par le schéma suivant :

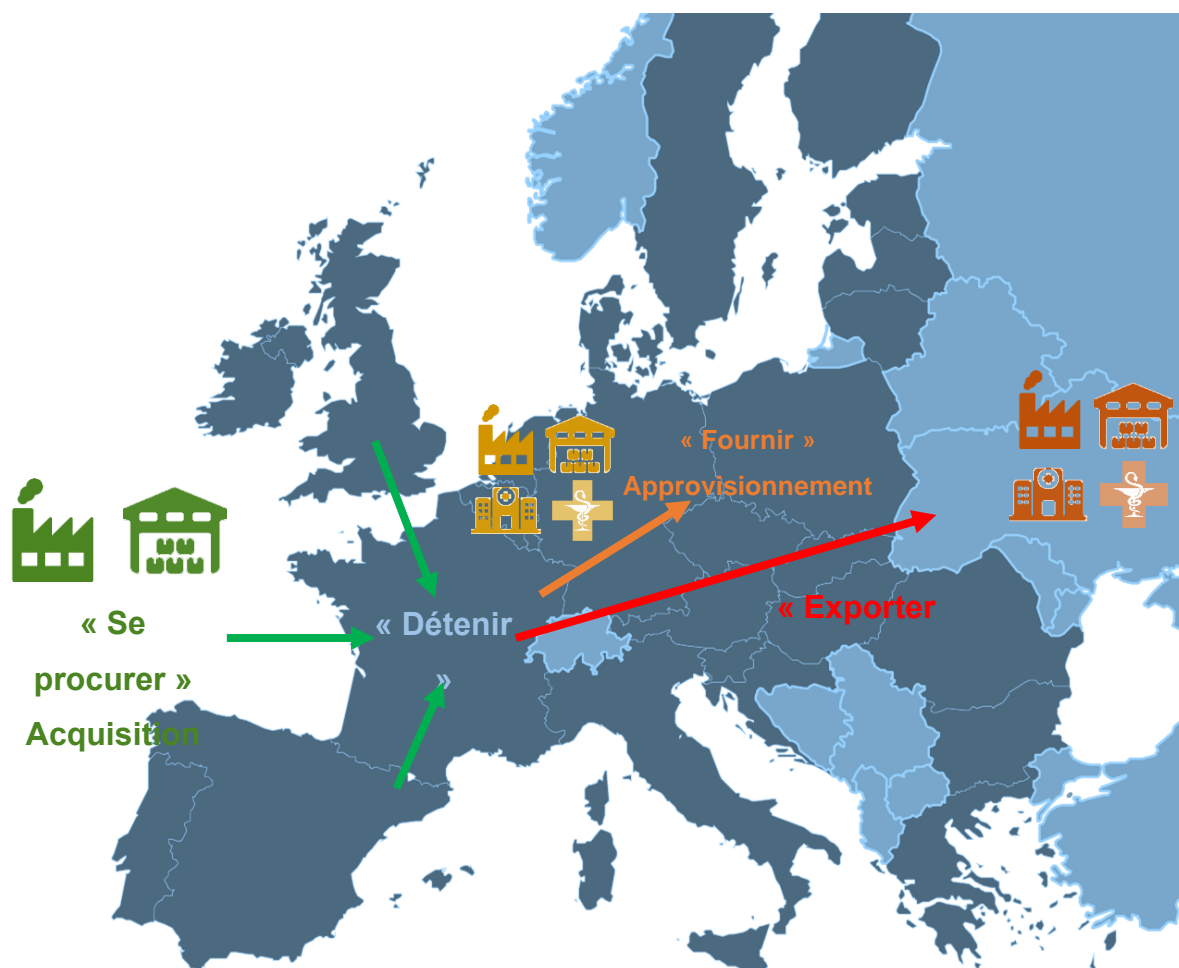


Figure 1: Définition des activités de distribution selon les BPDG

La suite de cette définition précise que *ces activités sont réalisées avec des fabricants ou leurs dépositaires, des importateurs, d'autres grossistes ou avec les pharmaciens et les personnes autorisées ou habilitées, dans l'État membre concerné, à délivrer des médicaments au public.*

Nous comprenons de cette définition que seuls certains acteurs seront autorisés à réaliser des opérations de distribution. Ces acteurs sont dénommés établissements pharmaceutiques fabricants, importateurs ou distributeurs, en fonction des activités qu'ils seront autorisés à exercer.

3) Réglementation applicable aux établissements pharmaceutiques

Dans cette sous-partie, nous présenterons les modalités d'obtention des autorisations d'ouverture d'un établissement pharmaceutique distributeur en se concentrant plus particulièrement sur le cas des établissements pharmaceutiques français (a), puis nous présenterons les responsabilités des établissements pharmaceutiques distributeurs (b).

a) Autorisation d'ouverture des établissements distributeurs

Selon la réglementation européenne, la chaîne de distribution du médicament fait intervenir quatre types d'acteurs :

- Les fabricants ;
- Les importateurs ;
- Les distributeurs en gros ;
- Les pharmacies d'officine, les pharmacies à usage intérieur, et les personnes autorisées ou habilitées à dispenser des médicaments au public.

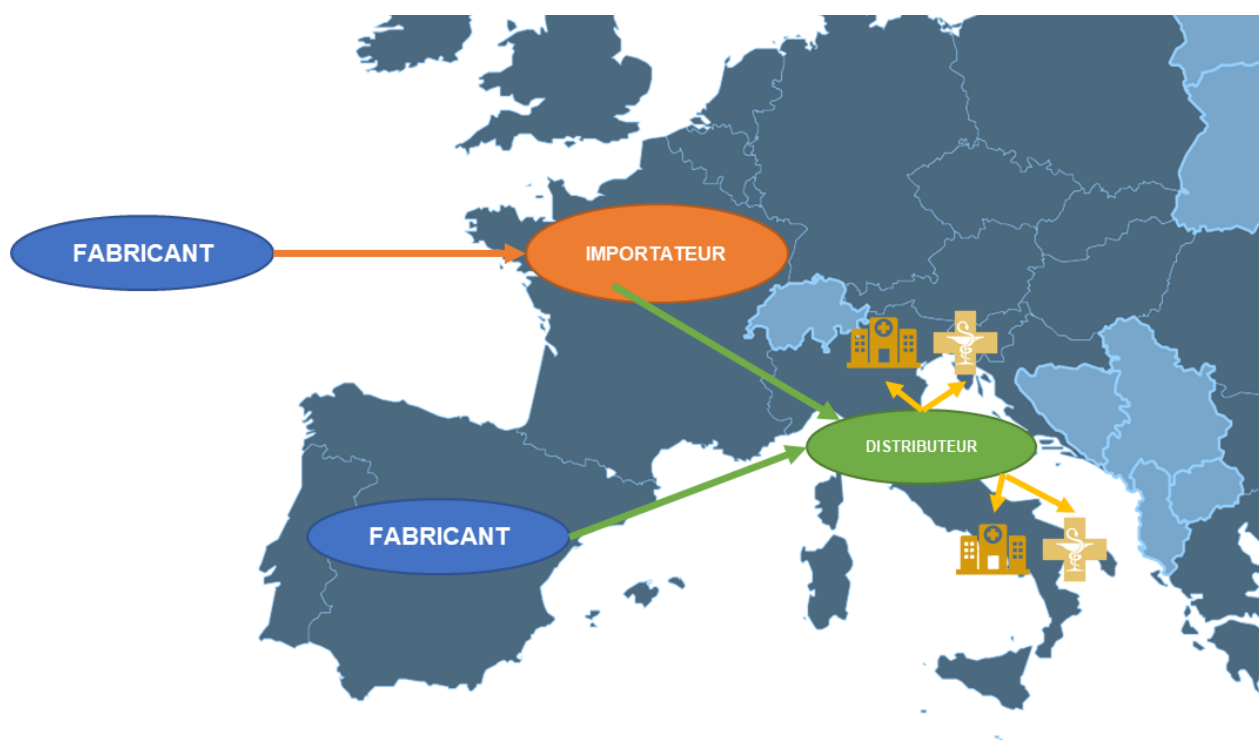


Figure 2: Flux des produits fabriqués au sein de l'EEE ou importés depuis un pays tiers

Comme prévu dans le considérant (36) de la Directive 2001/83/CE⁴, *toute personne qui participe à la distribution en gros des médicaments doit être titulaire d'une autorisation particulière. Il convient toutefois de dispenser de cette autorisation les pharmaciens et les personnes qui sont habilitées à délivrer des médicaments au public et qui se limitent à cette activité.*

Ces dispositions ont été transposées dans le Code de la Santé Publique à l'Article L.5124-1⁵ comme suit :

La fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments [...] ainsi que l'exploitation de spécialités pharmaceutiques ou autres médicaments [...] ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques [...].

Il ressort de ces textes qu'il existe trois types d'autorisation d'ouverture pour des établissements pharmaceutiques ; l'autorisation de fabrication, d'importation et de distribution en gros. Le Code de la Santé Publique prévoit également un autre type d'activité qui sera soumise à autorisation : l'exploitation de spécialités pharmaceutiques, qui sera abordée dans le paragraphe II.1.a.

Les modalités d'obtention des autorisations d'ouverture ne sont pas précisées dans la réglementation communautaire et dépendront de l'Etat Membre dans lequel l'établissement distributeur est implanté tel que décrit dans l'article 77 de la Directive 2001/83/CE⁶. En France, c'est donc le Directeur Général l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des autres produits de santé (ANSM) qui signera les autorisations d'ouverture aux établissements distributeurs.^{ii, 7}

b) Responsabilités des établissements distributeurs selon la Directive 2001/83/CE et transposition en droit français

Afin d'obtenir puis de conserver leur autorisation d'ouverture, les établissements pharmaceutiques doivent démontrer qu'ils respectent les dispositions de la Directive 2001/83/CE ainsi que la réglementation locale applicable.

Les principales obligations des établissements distributeurs, décrites dans les Articles 79 et 80⁸ de ladite Directive sont les suivantes :

- Garantir l'identité des produits (i)
- Garantir la disponibilité des produits (ii)
- Garantir la traçabilité des produits (iii)
- Garantir l'intégrité des produits (iv)

(i) Identité des produits

Les établissements distributeurs sont garants de l'identité des produits distribués sur le territoire européen. Les distributeurs de produits pharmaceutiques au sein de l'Union Européenne sont notamment tenus de vérifier que les produits distribués ont fait l'objet

ⁱⁱ Article L.5124-3 du Code de la Santé Publique

L'ouverture d'un établissement pharmaceutique, quelle que soit son activité, est subordonnée à une autorisation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Cette autorisation peut, après mise en demeure, être suspendue ou retirée en cas d'infraction aux dispositions du présent livre et du livre II de la partie IV.

d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, soit par la voie communautaire (procédure centralisée) en application du règlement 726/2004⁹, soit par voie nationale^{iii,10}. Leur distribution peut également être autorisée via d'autres procédures dérogatoires à celle de l'autorisation de mise sur le marché telles que l'autorisation d'accès précoce ou encore l'autorisation d'importation parallèle.

De plus, les distributeurs sont tenus de confirmer la conformité des produits qu'ils placent sur le marché européen en vérifiant les dispositifs de contrôle apposés sur les produits pharmaceutiques en application de l'Article 54bis de la Directive 2001/83/CE¹¹ et du Règlement Délégué 2016/161.^{iv, 12} Ces dispositifs consistent d'une part en un dispositif anti-effraction qui permet de vérifier visuellement que le produit mis à disposition d'un patient ou d'un professionnel de santé n'a fait l'objet d'aucune altération pendant les étapes de distribution successives. D'autre part, une vérification de l'authenticité de l'identifiant unique apposé sur chaque unité distribuée devra être effectuée. Cette vérification est réalisée en scannant le code Datamatrix d'une unité de produit pour vérifier la présence et l'authenticité du code d'identification dans la base de données européenne EMVS (European Medicines Verification System).

Lorsqu'un produit susceptible d'être falsifié est détecté, cette suspicion de falsification doit être signalée aux autorités compétentes afin de lancer une investigation permettant de confirmer l'origine des produits.^{v, 13}

ⁱⁱⁱ Article 76 de la Directive 2001/83/CE

2. En ce qui concerne les activités de distribution en gros et de stockage, le médicament doit être couvert par une autorisation de mise sur le marché accordée en vertu du règlement (CE) no 726/2004 ou par une autorité compétente d'un État membre conformément à la présente

^{iv} Article R.5124-60-1 du Code de la Santé Publique

L'établissement pharmaceutique d'une entreprise ou d'un organisme mentionné à l'article R. 5124-2 se livrant à la vente en gros, à la cession à titre gratuit ou à la distribution en gros vérifie que les médicaments reçus n'ont pas été falsifiés en contrôlant les dispositifs de sécurité mentionnés aux articles R. 5121-138-2 et R. 5121-138-3, selon les modalités fixées par la Commission européenne en application de l'article 54 bis de la directive 2001/83/ CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

^v Article R.5124-48-2 du Code de la Santé Publique

Lorsque les entreprises et organismes mentionnés à l'article R. 5124-2 ont connaissance d'une falsification ou de la suspicion de falsification de médicaments dont ils assurent la fabrication, l'exploitation ou la distribution, que ces produits soient distribués via la chaîne d'approvisionnement légale ou par des moyens illégaux, y compris la vente illégale au moyen de services de la société de l'information, ils en informent sans délai l'Agence nationale de

Ces dispositions récentes, mises en place pour donner suite à l'entrée en vigueur de la Directive Européenne 2011/62/UE¹⁴ puis du Règlement Délégué 2016/161¹⁵, ont demandé et demandent actuellement un effort d'adaptation des acteurs de la chaîne de distribution afin de permettre les vérifications des dispositifs de sécurité en conformité à la réglementation européenne, française mais aussi aux autres réglementations internationales qui paraissent chaque année. Cette volonté de réduire les risques de mise sur le marché d'un produit contrefait ou falsifié est en effet une préoccupation globale mais en l'absence de consensus sur les modalités de sécurisation des produits, la mise en œuvre de ces réglementations peut se révéler complexe notamment pour les établissements distributeurs évoluant dans un environnement international. Les processus mis en œuvre pour respecter la réglementation liée à la sérialisation seront développés dans la section II.2.b.i.

(ii) Disponibilité des produits

La Directive 2001/83/CE énonce dans son Article 81¹⁶ que « *le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament mis sur le marché de façon effective dans un État membre assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament pour les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné.*

Il convient, en outre, que les modalités de mise en œuvre du présent article soient justifiées par des raisons de protection de la santé publique et proportionnées par rapport à l'objectif de cette protection, dans le respect des règles du traité, et notamment de celles relatives à la libre circulation des marchandises et à la concurrence. » A la lecture de cet article, nous comprenons donc que le distributeur devra prévoir, éviter et gérer les ruptures de stock de médicaments dans la mesure de ses moyens et de ses responsabilités.

La gestion des ruptures de stock au niveau européen a été renforcée après la crise sanitaire du COVID-19. La pandémie ayant donné lieu à de nombreuses ruptures de stock dans l'ensemble des Etats Membres, un système communautaire, établi par le Règlement 2022/123¹⁷, a été créé et une plateforme de déclaration des ruptures et risques de ruptures de stock a été développée. Cette plateforme, qui deviendra

sécurité du médicament et des produits de santé et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

obligatoire en février 2025¹⁸, permettra le signalement par les titulaires des Autorisations de Mise sur le Marché au niveau européen des ruptures de stock de médicaments inclus dans la liste des produits critiques établie par l'Agence Européenne du Médicament¹⁹.

Les obligations liées à la disponibilité sont transposées de manières différentes, avec des modalités d'application plus ou moins contraignantes dans les différents Etats Membres. En France, l'Article R.5124-48-1 du Code de la Santé Publique²⁰ établit l'obligation de garantir la disponibilité des médicaments sur le territoire français en insistant sur le rôle de l'établissement exploitant, statut particulier existant uniquement en France qui est responsable d'assurer « *un approvisionnement approprié et continu de tous les établissements autorisés au titre d'une activité de grossiste-répartiteur mentionnée au 5° de l'article R. 5124-2²¹ afin de permettre à ces derniers de remplir les obligations prévues à l'article R. 5124-59²² et de manière à couvrir les besoins des patients en France.* »

Les distributeurs installés en France ayant des activités de distribution à l'exportation devront donc se conformer à cette obligation de priorité, également dans le cas où ils n'ont pas d'activité de vente sur le territoire français.

(iii) Traçabilité des produits

Afin de garantir la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des produits sur le marché, les distributeurs ont l'obligation de qualifier les partenaires amont (fournisseurs) et aval (destinataires). Cette qualification permet de vérifier que les partenaires auprès desquels ils s'approvisionnent ou qui reçoivent les produits distribués sont en possession des autorisations nécessaires à la distribution ou à la dispensation de produits pharmaceutiques et qu'ils disposent des compétences nécessaires pour distribuer les produits dans les conditions prévues par la Directive 2001/83/CE, la réglementation locale et les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros.

Il peut s'agir d'une autorisation de fabrication pour les fournisseurs qui fabriquent leurs produits^{vi, 23}, d'une autorisation de distribution dans le cas d'un établissement

^{vi} Article 77 de la Directive 2001/83/CE

3. La possession d'une autorisation de fabrication emporte celle de distribuer en gros les médicaments concernés par cette autorisation. La possession d'une autorisation d'exercer l'activité de grossiste en médicaments ne

distributeur, mais l'obligation de qualification s'étend également aux personnes autorisées à dispenser des médicaments au public tels que les hôpitaux ou les pharmacies d'officines. Ces derniers n'étant pas des établissements pharmaceutiques, la qualification des hôpitaux et des pharmacies se fera par d'autres biais, par exemple en vérifiant l'autorisation de la Pharmacie à Usage Intérieur de l'hôpital ou encore en vérifiant l'inscription au Conseil National de l'Ordre du Pharmacien titulaire d'une pharmacie d'officine.

Certaines catégories de produits peuvent nécessiter des autorisations supplémentaires, notamment les produits classés comme stupéfiants ou encore les produits devant respecter la chaîne du froid pour lesquelles des démarches particulières peuvent être prévues par la réglementation nationale.

Une fois que ses partenaires de distribution sont qualifiés, le distributeur a l'obligation de tracer toutes les transactions entrantes et sortantes en conservant pendant une durée minimale de 5 ans les informations suivantes pour chaque transaction²⁴ :

- 1° La date de la transaction ;
- 2° le nom du médicament ou autre produit pharmaceutique ;
- 3° Le numéro et la date de péremption des différents lots avec les quantités fournies et reçues par lot, conformément aux [Bonnes Pratiques de Distribution en Gros]
- 4° Les nom et adresse du fournisseur et du destinataire.

Ces informations permettent en cas de réclamation, de non-conformité ou de rappel de lot de mener une investigation complète auprès de tous les acteurs impliqués dans la distribution du produit.

(iv) Intégrité des produits

Les établissements pharmaceutiques distributeurs doivent garantir que les produits qu'ils reçoivent, stockent, expédient et transportent ne sont pas dégradés par les facteurs physiques extérieurs^{vii, 25}.

La première obligation du distributeur est donc de *disposer des locaux, d'installations et d'équipements, adaptés et suffisants, de façon à assurer une bonne conservation*

dispense pas de l'obligation de posséder l'autorisation de fabrication et de respecter les conditions fixées à cet égard, même lorsque l'activité de fabrication ou d'importation est exercée accessoirement.

^{vii} Article R.5124-48 du Code de la Santé Publique

Les entreprises [...] prennent les mesures nécessaires pour que le transport et la livraison des médicaments et autres produits pharmaceutiques soient effectués dans des conditions garantissant leur bonne conservation, leur intégrité et leur sécurité.

et une bonne distribution des médicaments comme énoncé à l'Article 79.a) de la Directive 2001/83/CE²⁶. Ces locaux et équipements devront être conçus et maintenus sur la base d'une analyse de risques permettant de garantir qu'ils sont et demeureront conformes aux standards permettant de mettre en œuvre en toute sécurité les opérations pharmaceutiques de distribution.

Les facteurs pouvant influencer sur la qualité des produits peuvent être de plusieurs natures. Il peut s'agir de la température de stockage qui doit respecter les conditions prévues par l'autorisation de mise sur le marché. Un soin particulier doit être apporté au maintien de la température de stockage et de transport tout au long de la chaîne de distribution du produit. Les référentiels internationaux s'entendent sur des températures de stockage selon le type de produits. Ces limites de température sont notamment définies dans l'Annexe 7. Bonnes Pratiques de Stockage et de Distribution des produits médicaux publiées par l'Organisation Mondiale de la santé (OMS)²⁷ :

Tableau A7.1. Limites recommandées pour les conditions de stockage décrites^a

Description sur l'étiquette	Limites recommandées
Conserver à température ambiante contrôlée	15 à 25 °C
Conserver dans un endroit froid ou frais	8 à 15 °C
Conserver au réfrigérateur	5 ± 3 °C
Conserver au congélateur	-20 ± 5 °C
Conserver dans un congélateur ultra basse température	-70 ± 10 °C
Conserver dans un endroit sec	Pas plus de 60 % d'humidité relative
Protéger de l'humidité	Pas plus de 60 % d'humidité relative
Conserver dans des conditions ambiantes	Conserver dans des locaux bien ventilés, à des températures comprises entre 15 °C et 30 °C et à une humidité relative ne dépassant pas 60 %. Les odeurs extérieures, les autres signes de contamination et la lumière intense doivent être proscrits.
Protéger de la lumière	À maintenir dans les conteneurs d'origine du fabricant, opaques.
À l'état réfrigéré	5 ± 3 °C

^aCes limites sont des valeurs recommandées et sont basées sur les limites et les directives de la pharmacopée.

Figure 3: Conditions de conservation des médicaments selon les Bonnes Pratiques de Stockage et de Distribution (OMS)

Les produits médicaux doivent également être en tout temps protégés de l'humidité, de la lumière directe afin d'éviter qu'ils ne se détériorent.

D'autre part, les produits doivent être protégés contre les dégradations physiques, ce qui impose d'utiliser des modes de conditionnement suffisants, adaptés aux types de produits transportés et au types de commandes préparés. Les protocoles d'emballage et de préparation doivent être revus de manière régulière sur la base d'une analyse des réclamations provenant des clients.

4) Inspections et sanctions

Afin de vérifier que les établissements pharmaceutiques respectent les prescriptions de la Directive, les Articles 77 et 111 de la Directive 2001/83/CE précisent que *« l'autorité compétente de l'État membre concerné s'assure, par des inspections répétées, que les prescriptions légales concernant les médicaments sont respectées. »*²⁸

*« Le contrôle des personnes autorisées à exercer l'activité de grossistes en médicaments, et l'inspection des locaux dont elles disposent, sont effectués sous la responsabilité de l'État membre qui a octroyé l'autorisation. »*²⁹

Afin de réaliser leurs missions de contrôle, les inspecteurs de santé public sont en droit d'accéder aux locaux des établissements pharmaceutiques^{viii, 30}. Ces inspecteurs sont habilités et assermentés afin de relever tout manquement aux dispositions du Code de la Santé Publique^{ix, 31}.

A l'issue de ces inspections, plusieurs types de sanctions peuvent être prononcées :

- Les sanctions pénales (a) ;
- Les sanctions financières (b) ;
- Les sanctions disciplinaires (c) ;
- Les mesures administratives (d).

^{viii} Article L.1421-2 du Code de la Santé Publique

Pour l'exercice de leurs missions, les agents mentionnés à l'article L. 1421-1 [inspecteurs de santé publique] peuvent opérer sur la voie publique et pénétrer entre 8 heures et 20 heures dans les locaux, lieux, installations et moyens de transport dans lesquels ont vocation à s'appliquer les dispositions qu'ils contrôlent. Ils peuvent également y pénétrer en dehors de ces heures lorsque l'accès au public est autorisé ou lorsqu'une activité est en cours. [...]

^{ix} Article L.5412-1 du Code de la Santé Publique

Dans les locaux, lieux, installations et véhicules auxquels ils ont accès en application de l'article L.1421-2, ainsi que dans les lieux publics, les inspecteurs de l'agence habilités et assermentés dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat ont qualité pour rechercher et constater les infractions aux lois et règlements relatifs aux activités et aux produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ainsi qu'aux dispositions du titre II du livre 1er du code de la consommation lorsque l'infraction porte sur un de ces produits.

a) Sanctions pénales

Les sanctions pénales peuvent être prononcées à la suite d'une procédure judiciaire. Nous nous limiterons ici à présenter une liste non exhaustive des sanctions pénales prévues par le Code de la Santé Publique mais les laboratoires pharmaceutiques sont également soumis au respect d'autres législations qui ne sont pas spécifiques au domaine pharmaceutique notamment au Code de la concurrence, au Code du commerce ou au Code de la consommation (responsabilité du fait des produits défectueux) :

<u>Texte de référence</u>	<u>Motif de sanction</u>	<u>Sanction prévue</u>
Article L.5421-1 du CSP	Ne pas respecter les règles de bonnes pratiques [de distribution] dont la méconnaissance est de nature à entraîner un risque grave pour la santé publique	1 an d'emprisonnement 150 000 € d'amende.
Article L.5421-2 du CSP	Commercialiser [...] ou distribuer [...] une spécialité pharmaceutique [...] sans une autorisation de mise sur le marché, [...] ou sans une autorisation d'importation, ou dont l'autorisation est refusée, suspendue, retirée ou devenue caduque.	5 ans d'emprisonnement 375 000 euros d'amende 7 ans d'emprisonnement 750 000 € d'amende en cas de risque grave pour la santé ou quand les faits sont commis par des établissements pharmaceutiques
Article L.5421-13 du CSP	Fabrication, courtage, distribution, publicité, offre de vente, vente, importation, exportation de médicaments falsifiés.	5 ans d'emprisonnement 375 000 euros d'amende 7 ans d'emprisonnement 750 000 € d'amende en cas de risque grave pour la santé ou quand les faits commis par des établissements pharmaceutiques
Article L.5421-14 du CSP	Détenir des médicaments falsifiés.	3 ans d'emprisonnement 75 000 euros d'amende

		5 ans d'emprisonnement 750 000 € d'amende si ledit médicament est dangereux pour l'homme
Article L.5422-8 du CSP	Remise d'échantillons <ul style="list-style-type: none"> - À des personnes non habilitées à prescrire ou à dispenser des médicaments dans le cadre des pharmacies à usage intérieur - Sans que ces personnes en aient exprimé la demande ; - Psychotropes ou stupéfiants - À l'occasion de congrès médicaux ou pharmaceutiques; - Ne portant pas la mention " échantillon gratuit " ; - A des fins promotionnelles ; - En quantité supérieure au nombre fixé par voie réglementaire. 	1 an d'emprisonnement 75 000 € d'amende
Article L.5423-1 du CSP	Être propriétaire ou diriger une entreprise comportant au moins un établissement pharmaceutique sans être pharmacien ou sans avoir désigné un pharmacien à sa direction générale ou à sa gérance.	2 ans d'emprisonnement 150 000 € euros d'amende
Article L.5423-3 du CSP	Ouvrir ou faire fonctionner un établissement sans autorisation administrative d'ouverture.	2 ans d'emprisonnement 150 000 € euros d'amende
Article L.5423-4 du CSP	Ne pas respecter l'interdiction d'exportation d'un médicament prononcée par l'Agence nationale de sécurité du médicament.	5 ans d'emprisonnement 375 000 € euros d'amende.

D'autres sanctions, d'ordre administratives, peuvent s'ajouter aux sanctions déjà présentées dans le tableau ci-dessus peu importe le motif de condamnation. Elles sont

prévues aux articles L.5421-7³² et L.5421-10³³ du Code de la Santé Publique :

- Fermeture temporaire ou définitive de l'établissement ;
- Affichage ou diffusion de la décision prononcée ;
- Interdiction temporaire ou définitive d'exercer une ou plusieurs professions régies par le Code de la Santé Publique ;
- Interdiction temporaire ou définitive de diriger, d'administrer, de gérer ou de contrôler [...] une entreprise commerciale ou industrielle ou une société commerciale ou toute autre activité professionnelle ou sociale à l'occasion de l'exercice de laquelle l'infraction a été commise.

b) Sanctions financières

Les missions de l'ANSM sont établies dans le Code de Santé Publique à l'Article L.5311-1³⁴. Parmi ces missions apparaît la possibilité de prendre des mesures de police sanitaire lorsque la santé de la population est menacée.

L'Agence a également le pouvoir de prendre des sanctions financières assorties d'astreintes journalières^{x, 35}.

(i) Motif de sanction financière

Les motifs de sanctions financières sont décrits à l'Article L.5421-8 du Code de la Santé Publique³⁶. Nous reprendrons ci-après une partie de ces motifs de sanction qui peuvent être prononcées à l'encontre des établissements pharmaceutiques distributeurs :

- *Le fait de ne pas respecter les règles de bonnes pratiques définies dans le cadre des décisions ou arrêtés pris en application de l'article L.5121-5, à l'exclusion des bonnes pratiques de dispensation par voie électronique ;*
- *Le fait pour toute personne assurant la fabrication, l'exploitation, l'importation,*

^x Article L.5312-4-1 du Code de la Santé Publique

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé prononce, à l'encontre des personnes physiques ou morales produisant ou commercialisant des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou assurant les prestations associées à ces produits, des sanctions financières qui peuvent être assorties d'astreintes journalières, dans les cas prévus par la loi et, le cas échéant, par décret en Conseil d'Etat.

Elle peut, le cas échéant, mettre en demeure ces mêmes personnes de régulariser la situation.

L'agence met préalablement à même la personne physique ou morale concernée de présenter ses observations, avec l'indication de la possibilité de se faire assister d'un conseil.

Les montants de la sanction financière et de l'astreinte sont proportionnés à la gravité des manquements constatés. Ils tiennent compte, le cas échéant, de la réitération des manquements sanctionnés dans un délai de deux ans à compter de la date à laquelle la première décision de sanction est devenue définitive.

l'exportation ou la distribution en gros de médicaments dérivés du sang, de ne pas enregistrer les données permettant d'en assurer le suivi en application du 14° de l'article L. 5121-20 ;

- *Le fait pour une entreprise de ne pas communiquer une interdiction ou une restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament ou produit de santé est mis sur le marché ainsi que toute information nouvelle de nature à influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament ou du produit concerné en application de l'article L. 5121-9-2 ou de ne pas transmettre dans les délais requis les données demandées par l'agence en application de l'article L. 5121-9-3 ;*
- *Le fait de diriger une entreprise comportant au moins un établissement pharmaceutique sans avoir un pharmacien délégué au sens de l'article L. 5124-2 dans chacun des établissements pharmaceutiques ;*
- *Le fait de ne pas adresser à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, au plus tard le 31 mars de l'année en cours, les déclarations mentionnées à l'article L. 5121-18, ou d'adresser une déclaration incomplète ou inexacte ;*
- *Le fait pour un pharmacien responsable ou pour un pharmacien délégué de ne pas exercer personnellement sa profession ;*
- *Le fait pour un pharmacien responsable ou pour un pharmacien délégué de ne pas se faire assister et, en cas d'absence temporaire ou s'il fait l'objet d'une interdiction d'exercer, de ne pas se faire remplacer en application des dispositions prévues à l'article L. 5124-4 ;*
- *Le fait d'exporter un médicament sans se conformer aux dispositions de l'article L. 5124-11.*

(ii) Mécanisme de calcul de sanctions financières

Afin de clarifier les motifs de sanction ainsi que les modalités de calcul des sanctions financières, l'ANSM a publié une ligne directrice dont la dernière version date d'août 2022³⁷.

Chaque motif de sanction se voit attribuer un score de gravité de 1 à 3. Chaque niveau de gravité est associé à un montant de sanction exprimé en pourcentage du chiffre d'affaires global (1 : 0.15% ; 2 : 2.5% et 3 : 4%).

Le montant de la sanction est ensuite ajusté en fonction :

- De la gravité des manquements ;

- De la durée des manquements ;
- Du niveau de collaboration de l'entreprise ;
- De l'intentionnalité du manquement ;
- De la nature des produits ;
- De la réitération ou non du manquement.

Pour ce qui est des astreintes, qui sont prononcées à l'issu d'un délai après mise en demeure, elles sont ajustées en fonction de la gravité du manquement sans dépasser 2500€ par jour.

c) Sanctions disciplinaires³⁸

Les sanctions disciplinaires peuvent être prononcées à l'encontre d'un pharmacien de l'entreprise en cas de manquement aux obligations du Code de déontologie professionnelle³⁹ établi dans la loi au chapitre V du Code de la Santé Publique.

En cas de faute ou de plainte signalée par un particulier, un pharmacien, un membre du CNOP, ou encore par le Directeur Général de l'ANSM, une procédure disciplinaire est initiée par le CNOP.

La procédure complète est décrite dans le schéma ci-dessous :

Les chambres de discipline peuvent rejeter la plainte si elle n'est pas suffisamment motivée, soit sanctionner le pharmacien.

Les sanctions possibles à l'issue de cette procédure sont prévues à l'Article L.4234-6 du Code de Santé Publique⁴⁰ et sont les suivantes :

- *avertissement ;*
- *blâme avec inscription au dossier ;*
- *interdiction temporaire ou définitive de servir une ou la totalité des fournitures faites, à quelque titre que ce soit, aux établissements publics ou reconnus d'utilité publique, aux communes, aux départements ou à l'État ;*
- *interdiction d'exercer la pharmacie, pour une*

durée maximum de cinq ans avec ou sans sursis ;



- *l'interdiction définitive d'exercer la pharmacie. Les deux dernières sanctions comportent l'interdiction définitive de faire partie de l'un des conseils de l'Ordre.*

d) Mesures administratives

Figure 4: Schéma de la procédure disciplinaire auprès du CNOP

Lorsque l'ANSM détecte des manquements à la réglementation pharmaceutique, en général lors d'une inspection d'un établissement pharmaceutique, elle peut prendre des mesures administratives visant à la remise en conformité de l'établissement concerné et à la protection de la santé publique.

Ces mesures peuvent être de deux types :

- Les injonctions (i)
- Les décisions de suspension d'activité (ii)

(i) Les injonctions

A l'issue d'une inspection, l'ANSM édite un rapport contenant la liste des défauts constatés dénommés écarts ou constatation. Lorsque ces écarts sont graves, l'ANSM peut prononcer des injonctions à l'encontre de l'établissement inspecté, c'est-à-dire une mise en demeure de régulariser la situation dans un délai imparti.

L'établissement dispose d'un droit au contradictoire, il pourra donc présenter à l'Agence des observations, remarques, commentaires, ainsi qu'un éventuel plan d'actions.

Après cette phase de contradictoire, les injonctions sont publiées sur le site internet de l'ANSM⁴¹. Les injonctions sont supprimées du site de l'ANSM une fois le retour à la normale constaté par l'ANSM.

Les injonctions prononcées peuvent porter sur des manquements à des obligations variées comme :

- la gestion des locaux : Cas de l'injonction n° 2024_EP DEP-INJ

1. absence de matérialisation formelle des délimitations entre [REDACTED] et la Société [REDACTED], qui partage le même entrepôt ;
(bonnes pratiques de distribution en gros, point 3.2) ;

2. accès sans contrôle aux locaux de l'établissement [REDACTED] possible aux personnes étrangères à l'entreprise ;
(bonnes pratiques de distribution en gros, point 3.2) ;

Au vu de ce qui précède, l'ANSM enjoint à la société [REDACTED] :

1. d'établir, **dans un délai de 6 mois**, la complète séparation physique d'[REDACTED] et de la Société [REDACTED] (Sopharma) ;

2. de mettre en place, **dans un délai de 6 mois**, les dispositions nécessaires afin de garantir l'absence d'accès à l'établissement pharmaceutique [REDACTED] aux personnes étrangères à l'entreprise.

Fait à Saint-Denis, le 22 mars 2024

Mélanie CACHET
Directrice adjointe de la Direction de l'inspection

- la gestion de la qualité : Cas de l'injonction N° 2023_MEDCHIM_136_Inj-C3

1. des défaillances importantes dans la gestion de la qualification des fabricants/fournisseurs de médicaments (Bonnes pratiques de distribution de gros (BPDG) points 5.2, 2.2.vi, 1.5; code de la santé publique (CSP) R. 5124-4) ;
2. des carences importantes dans la gestion des anomalies (BPDG points 1.1, 1.2.v et vi, 1.5, 5.2) ;
3. de défaillances majeures dans la gestion de la qualification des destinataires (BPDG 5.3, 5.9, 1.5, CSP R. 5124-4).

Au vu de ce qui précède, l'ANSM enjoint à la société [REDACTED] :

1. de mettre en place, **dans un délai de 2 mois**, une gestion appropriée de la qualification des fabricants/fournisseurs de médicaments ;
2. de mettre en place, **dans un délai de 2 mois**, une gestion appropriée des anomalies ;
3. de mettre en place, **dans un délai de 2 mois**, une gestion appropriée de la qualification des destinataires.

Fait à Saint-Denis, le 25/04/2024

Guillaume RENAUD
Le directeur de l'inspection

(ii) Les Décisions de suspension d'activités ou de produits

En cas de défaut critique, pouvant mettre en danger la santé des patients, constatés à la suite d'une inspection, l'ANSM peut prendre des mesures de police sanitaire qui peuvent consister en :

- Une suspension de l'AMM d'un produit,
- Une suspension de l'autorisation d'ouverture d'un établissement

Comme pour les injonctions, l'établissement concerné a droit au contradictoire. Ce droit peut être levé en cas d'urgence sanitaire avérée, auquel cas la suspension est immédiate et est publiée au Journal Officiel de la République Française (JORF) et sur le site internet de l'ANSM⁴².

La suspension prononcée ne peut excéder un an. A l'issue de ce délai, la suspension peut être levée ou un retrait définitif peut être prononcé.

II) Ouverture d'un établissement distributeur en gros à l'exportation

Après avoir décrit les obligations générales des distributeurs au sein de l'Union Européenne au sens de la Directive 2001/83/CE ainsi que leur transposition en droit français, nous allons nous intéresser aux modalités d'obtention d'une autorisation d'ouverture en France pour un établissement distributeur. Il convient dans un premier temps de revenir sur les différentes catégories d'établissements distributeurs créés en France par le Code de la Santé Publique (1), puis nous nous intéresserons plus spécifiquement au statut de distributeur en gros à l'exportation, à ses spécificités et aux modalités d'obtention de l'autorisation d'ouverture (2).

1) Le statut de distributeur en France

a) Les établissements pharmaceutiques distributeurs en France

Comme nous l'avons vu en partie I.3.a, la réglementation européenne établit 3 types d'établissements pharmaceutiques selon leurs activités :

- Les établissements fabricants
- Les établissements importateurs
- Les établissements distributeurs, dénommés « grossistes » dans la Directive 2001/83/CE.

Cette dernière catégorie n'existe pas en tant que telle en France. Différents statuts d'établissements pharmaceutiques distributeurs sont définis en France en fonction des activités de distribution qu'ils entendent réaliser sur le territoire français. Ces différents types de distributeurs sont définis dans le Code de la Santé Publique à l'Article R.5124-2⁴³ qu'il convient de citer afin de comprendre les spécificités de chacun :

Article R.5124-2 du Code de la Santé Publique

3° Exploitant, l'entreprise ou l'organisme se livrant à l'exploitation de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, de générateurs, trousseaux et précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 4211-1.

L'exploitation comprend les 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, les opérations de stockage correspondantes.

L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

mentionnée à l'article L. 5121-8, de l'autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au 1° du I de l'article L. 5121-12 ou de l'un des enregistrements mentionnés aux articles L. 5121-13 et L. 5121-14-1, soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit

Le premier type de distributeur existant en France est l'établissement « exploitant ». L'exploitant est un distributeur qui sera également titulaire et/ou représentant du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché sur le sol français. L'exploitant aura, en plus des responsabilités d'un établissement distributeur telles que définies dans la Directive 2001/83/CE, la responsabilité des opérations de publicité, d'information, de pharmacovigilance qui sont réservées selon la Directive 2001/83/CE au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Nous verrons ci-dessous que l'exploitant est un établissement pharmaceutique distributeur mais il peut sous-traiter toute ou partie de ses activités physiques de distribution à un autre type d'établissement pharmaceutique : le dépositaire.

4° Dépositaire, l'entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte :

-d'un ou plusieurs exploitants de médicaments, de générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 4211-1 ;

-ou d'un ou plusieurs fabricants ou importateurs d'objets de pansement ou articles présentés comme conformes à la Pharmacopée mentionnés au 2° de l'article L. 4211-1 ou de produits officinaux divisés mentionnés au 4° de l'article L. 5121-1, au stockage de ces médicaments, produits, objets ou articles dont elle n'est pas propriétaire, en vue de leur distribution en gros et en l'état ;

Le dépositaire joue un rôle de plateforme logistique pour le compte d'autres établissements pharmaceutiques qui peuvent être fabricants, importateurs ou exploitants. Le dépositaire sera considéré comme un sous-traitant et fera donc l'objet de mesures de contrôles particulières par son donneur d'ordre qui reste responsable des activités pharmaceutiques sous-traitées.

Les établissements suivants, contrairement au dépositaire, doivent détenir un emplacement de stockage et acheter les produits qu'ils distribuent ; ils sont donc

pleinement responsables des activités pharmaceutiques qu'ils entreprennent. Ils seront considérés comme des clients des établissements pharmaceutiques situés en amont du flux de distribution et non comme des sous-traitants.

Pour les types d'établissements suivants, les spécificités de chacun sont résumées dans le tableau ci-dessous :

5° Grossiste-répartiteur	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments autres que des médicaments expérimentaux - Obligation de service publique supplémentaires
6° Distributeur en gros de produits pharmaceutiques autres que les médicaments	<ul style="list-style-type: none"> - Tout produit pharmaceutique autre que des médicaments
7° Distributeur en gros à l'exportation	<ul style="list-style-type: none"> - Uniquement des médicaments - Pas de distribution sur le sol français - Uniquement exportation
8° Distributeur en gros à vocation humanitaire	<ul style="list-style-type: none"> - Uniquement un organisme (pas une entreprise) - Achat à titre gracieux ou onéreux - Vente ou cession à titre gracieux
10° Distributeur de médicaments expérimentaux	<ul style="list-style-type: none"> - Agit d'ordre et pour le compte d'un promoteur d'essai clinique
11° Distributeur en gros de plantes médicinales	<ul style="list-style-type: none"> - Distribution uniquement de plantes médicinales
12° Distributeur en gros de gaz à usage médical	<ul style="list-style-type: none"> - Distribution uniquement de gaz médicaux
13° Distributeur en gros du service de santé des armées,	<ul style="list-style-type: none"> - Distribution en gros et en l'état des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 5124-8 destinés au service des armées
14° Etablissement pharmaceutique pour la protection de la population face aux menaces sanitaires graves	<ul style="list-style-type: none"> - Ouvert par l'Agence nationale de santé publique - Achat, fabrication, importation, exportation de produits nécessaires à la protection de la population face aux menaces sanitaires

	graves, en vue de leur distribution.
15° Centrale d'achat pharmaceutique	<ul style="list-style-type: none"> - Achat et stockage des médicaments autres que des médicaments expérimentaux, à l'exception des médicaments remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie, pour le compte de pharmacies d'officine - Distribution en gros et en l'état à des pharmaciens titulaires d'officine.

Il existe donc 11 statuts différents d'établissements pharmaceutiques distributeurs en France, chacun avec des domaines d'application réservés.

b) La place du Distributeur en Gros à l'exportation dans la chaîne de distribution

Nous avons vu en partie II.1.a que le distributeur en gros à l'exportation n'est qu'un distributeur parmi d'autres établis par la réglementation française. Nous allons voir dans cette partie quelles sont les spécificités de ce type d'établissement et surtout pour quel type d'activités il sera nécessaire de demander une autorisation de distribution en gros à l'exportation.

Afin de comprendre quelles sont les spécificités du distributeur en gros à l'exportation, il convient de présenter le format des autorisations d'ouverture. Ce document est présenté de manière complète en Annexe 1.

L'Annexe 1 de l'autorisation d'ouverture se décompose en 3 parties principales :

Première partie de l'autorisation d'ouverture d'un établissement distributeur : les médicaments autorisés

La première concerne les médicaments distribués et se compose de 3 catégories de produits :

- « 1.1 - avec une autorisation de mise sur le marché dans un/des pays de l'Espace Economique Européen / with a marketing authorisation in EEA country(s)
- 1.2 – sans autorisation de mise sur le marché dans l'Espace Economique Européen et destinés au marché de l'EEE / without a Marketing authorisation in

the EEA and intended for EEA market

- 1.3 – *sans autorisation de mise sur le marché dans les pays de l'Espace Economique Européen et destinés à l'exportation / without a Marketing Authorisation in the EEA and intended for exportation »*

C'est cette dernière catégorie qui nous intéressera dans le cadre de l'étude du statut de distributeur en gros à l'exportation. Si nous revenons sur la législation française et en particulier sur l'Article R.5124-4 du Code de la Santé Publique⁴⁴, nous pouvons voir que :

Les fabricants, les importateurs, les exploitants, les dépositaires, les grossistes-répartiteurs, les distributeurs en gros de produits pharmaceutiques autres que les médicaments, les distributeurs en gros de plantes médicinales, les distributeurs de gaz à usage médical, les distributeurs en gros de produits nécessaires à la protection de la population face aux menaces sanitaires graves et les distributeurs en gros du service de santé des armées peuvent exporter en dehors du territoire national les médicaments ou produits qu'ils vendent, cèdent à titre gratuit ou distribuent, [...].

Nous tirons de cet article que le distributeur en gros à l'exportation fait partie des 3 types d'établissements distributeurs qui sont autorisés à exporter depuis la France des produits qui ne sont pas commercialisés sur le sol français. Cette particularité pourra être intéressante dans deux situations différentes :

- Le premier cas concerne les établissements souhaitant se spécialiser dans la distribution de produits uniquement à l'export depuis la France. C'est notamment le cas pour des établissements tels qu'EP.DIS ou PLANET PHARMA qui disposent d'un réseau de distribution à l'international et agissent en tant que sous-traitants pour des laboratoires qui souhaitent exporter leurs produits dans ces zones sans disposer d'une chaîne de distribution internalisée.
- Le second concerne des établissements autres que distributeurs en gros à l'exportation qui souhaitent exporter des produits qu'ils ne fabriquent ou n'exploitent pas sur le sol français. Afin d'éclairer cette situation, prenons l'exemple d'une entreprise disposant de plusieurs filiales, la filiale A en France qui dispose également de clients internationaux hors de l'EEA et la filiale B. La filiale B commercialise des produits qui ne sont pas enregistrés en France et donc non exploités sur le sol français par la filiale A. Si la filiale A souhaite commercialiser les produits de la filiale B à l'export, elle devra obtenir une

autorisation de distributeur en gros à l'exportation.

Afin de vérifier cela, une analyse des autorisations d'ouvertures de 695 établissements pharmaceutiques distributeurs en France a été réalisée en 2019 sur la base des autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques français disponible sur la base de données communautaire EudraGMP⁴⁵. Le but de cette analyse était de comparer le statut de l'établissement pharmaceutique avec les catégories de produits qu'il est autorisé de distribuer selon son autorisation d'ouverture. Les résultats de cette étude sont détaillés en Annexe 2 et résumés dans la Figure ci-dessous :

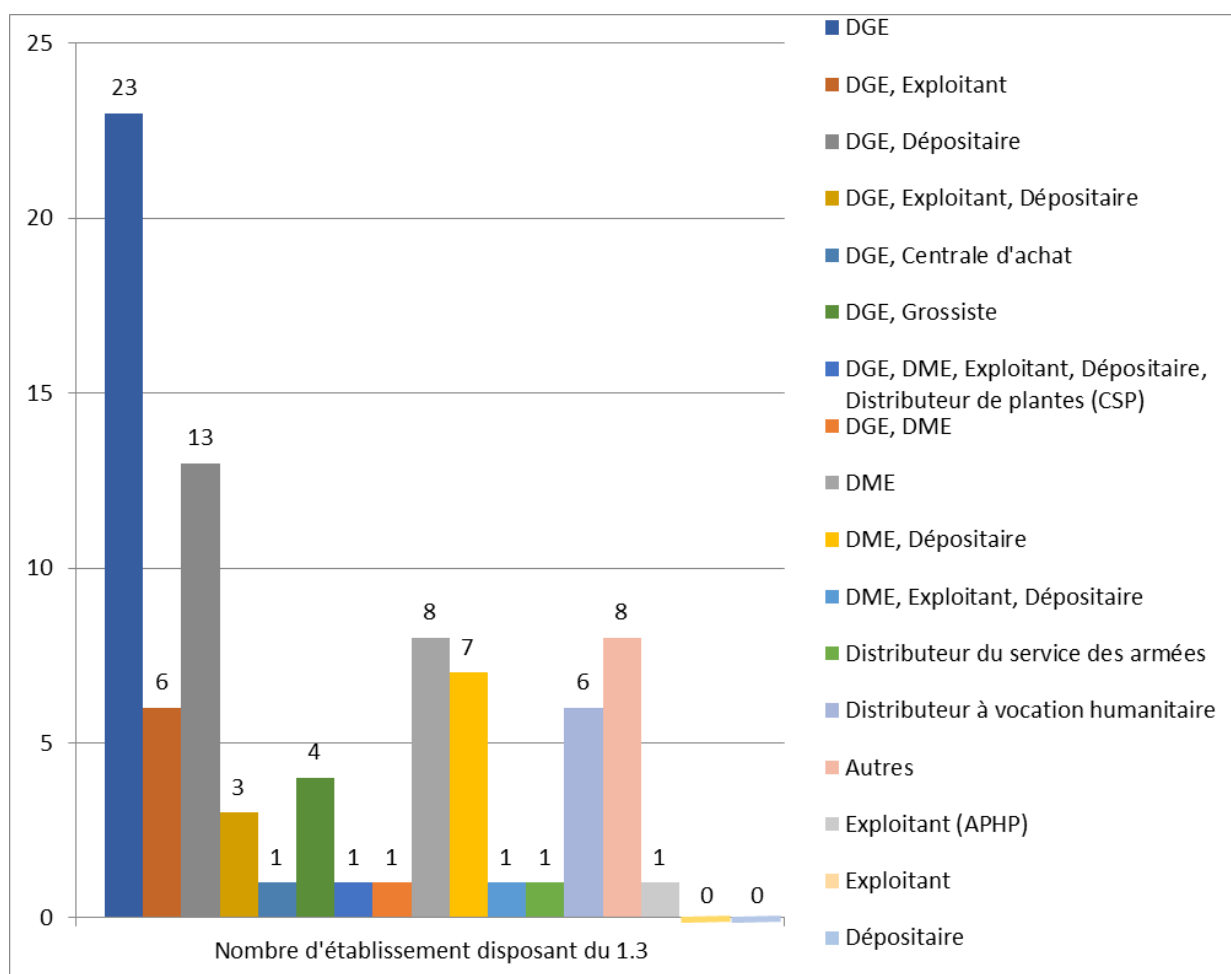


Figure 5: Diagramme représentant les établissements autorisés à distribuer des produits sans AMM au sein de l'EEE à l'exportation en fonction de leur statut d'établissement pharmaceutique

Cette figure représente le nombre d'établissements possédant la catégorie 1.3, c'est-à-dire les médicaments sans autorisation de mise sur le marché destinés à l'exportation, dans leur autorisation d'ouverture en fonction du type d'établissement. Sur les 695 autorisations d'ouverture analysées, 84 distributeurs disposaient de la catégorie 1.3 dans leur autorisation d'ouverture. Parmi ces 84 établissements, 74 étaient au moins Distributeurs en gros à l'exportation, Distributeurs de médicaments

expérimentaux ou Distributeurs à vocation humanitaire.

Aucun établissement uniquement exploitant ou dépositaire n'était autorisé à distribuer à l'export des produits ne disposant pas d'AMM au sein de l'EEA.

Cette analyse permet de vérifier que pour exporter hors de France des produits finis, hors du cadre d'un essai clinique, et qui ne sont pas fabriqués ou exploités sur le sol français, une autorisation de Distributeur en gros à l'exportation est nécessaire.

Seconde partie de l'autorisation d'ouverture d'un établissement distributeur : les activités autorisées

La seconde partie de l'autorisation d'ouverture porte sur les activités autorisées.

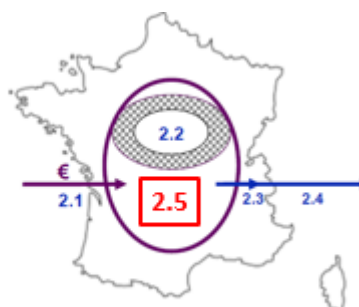
La liste présentée est cohérente avec la définition de la distribution donnée par la Directive 2001/83/CE et décrite dans le Chapitre I.2 à savoir :

- Acquisition
- Stockage
- Approvisionnement
- Exportation

A ce stade, il est intéressant de noter que l'exploitation, concept uniquement français est également pris en compte dans les autorisations d'ouverture dans la section « autres activités ».

ANNEXE 1 (distributeur)

2. OPÉRATIONS DE DISTRIBUTION EN GROS AUTORISÉES
2.1 - Acquisition
2.2 - Stockage
2.3 - Approvisionnement
2.4 - Exportation
2.5 - Autre(s) activité(s): [exploitation, CQ]



Source : ANSM Direction de l'inspection - Distribution en gros de médicaments - 25 octobre 2013

Troisième partie de l'autorisation d'ouverture d'un établissement distributeur : les médicaments ayant des exigences particulières

Cette dernière section porte sur des produits qui vont requérir des mesures spécifiques de sécurisation. Les catégories suivantes de produits doivent être prises en compte lors de la demande d'autorisation d'ouverture et demanderont des mesures additionnelles afin de garantir l'intégrité des produits et la sécurité du personnel :

- Médicaments stupéfiants ou médicaments psychotropes
- Médicaments dérivés du sang

- Médicaments immunologiques
- Médicaments radiopharmaceutiques
- Gaz médicaux
- Produits de la chaîne du froid

Comme nous l'avons vu précédemment, en France, certaines catégories de produits seront réservées à certains types d'établissements pharmaceutiques distributeurs comme les gaz médicaux ou les médicaments dérivés du sang.

2) L'ouverture d'un établissement pharmaceutique

Après avoir présenté le contenu d'une autorisation d'ouverture, nous allons présenter les modalités d'obtention d'une autorisation d'ouverture en France en commençant par le format de la demande et les formalités administratives à accomplir afin de la soumettre à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (a). Nous nous limiterons aux documents requis pour l'ouverture d'un établissement Distributeur en Gros à l'exportation, en effet, d'autres documents plus spécifiques peuvent être requis pour d'autres catégories d'établissements pharmaceutiques distributeurs. Puis nous présenterons le contenu du dossier et comment il permet de garantir le respect des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) (b). Enfin, nous présenterons les modalités et les délais d'évaluation de la demande (c).

a) Format et contenu des demandes d'autorisation d'ouverture

Comme prévu par l'Article R.5124-5^{xi, 46} du Code de la Santé Publique, les modalités de présentation, de soumission et d'évaluation des demandes d'autorisation d'ouverture sont définies dans une Décision du Directeur Général de l'ANSM.

La version en vigueur est la Décision du 01 octobre 2019 relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'Article R.5124-2 du Code de la Santé Publique, à l'exception des établissements relevant du ministère chargé des armées⁴⁷. Depuis la publication de cette Décision en 2019, le dossier de demande d'autorisation

^{xi} Article R.5124-5 du Code de la Santé Publique

Les modalités de présentation et d'instruction des demandes d'autorisation d'ouverture, de modification des autorisations initiales et de transfert des autorisations d'ouverture prévues aux articles R. 5124-6, R. 5124-7, R. 5124-10, R. 5124-10-1, R. 5124-10-2, R. 5124-13 et R. 5124-14 sont fixées, sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, par arrêté du ministre chargé de la santé.

d'ouverture comprend les éléments suivants :

(i) Immatriculation au registre du commerce et des sociétés

Toute pièce justificative de la constitution de la personne morale selon les dispositions légales et réglementaires en vigueur. [...] L'extrait du registre du commerce et des sociétés ou l'objet des statuts de l'association ou de l'organisme mentionne au moins la ou les activités pharmaceutiques pour lesquelles une autorisation est demandée.

Comme précisé dans l'Article L.5124-2 du Code de la Santé Publique⁴⁸, un établissement pharmaceutique doit être adossé à une personne morale (entreprise ou organisme). Le déposant devra prouver la constitution de son entreprise à l'ANSM lors du dépôt de demande d'autorisation d'ouverture de son établissement pharmaceutique.

Cette preuve prend généralement la forme d'un certificat d'inscription au registre du commerce et des sociétés (Kbis ou Lbis) obtenu auprès du Tribunal de commerce compétent pour le lieu d'implantation de l'établissement. Un exemple de certificat d'inscription est présenté en Annexe 3. Cet extrait Kbis permet de confirmer l'enregistrement des informations légales de l'entreprise notamment le nom du gérant et l'activité de l'entreprise.

(ii) Mandat social du Pharmacien responsable

La copie de la décision intégrale de l'organe social compétent de la personne morale, datée et dûment signée, portant désignation du pharmacien responsable^{xii}, 49. La décision précise le mandat social du pharmacien responsable et ses pouvoirs qui doivent être conformes aux dispositions des Articles R.5124-34 et R.5124-36 du CSP. Concernant le pharmacien responsable [...], la copie d'un certificat d'inscription ou de radiation ou une lettre de validation d'expérience ayant été délivré(s) par l'Ordre des pharmaciens ; ces documents doivent permettre de justifier que le pharmacien responsable dispose de l'expérience prévue aux Articles R.5124-16 à 18 du CSP.

^{xii} Article R.5124-35 du Code de la Santé Publique

L'entreprise ou l'organisme adresse au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé copie de tout acte portant désignation du pharmacien responsable et du ou des pharmaciens responsables intérimaires définis aux articles R. 5124-23 à R. 5124-28 et fixant ses attributions.

La décision du Directeur Général de l'ANSM précise en son Article premier que les demandes d'autorisation d'ouverture sont déposées par le Pharmacien Responsable de l'établissement. En effet, l'Article 79 de la Directive 2001/83/CE⁵⁰ énonce qu'un établissement pharmaceutique distributeur doit *disposer d'un personnel et notamment d'une personne responsable désignée, qualifiée dans les conditions prévues par la législation de l'État membre concerné.*

En France, cette personne responsable doit détenir un diplôme de pharmacien et est dénommée Pharmacien Responsable. Le statut, la formation, l'expérience et les responsabilités du Pharmacien Responsable sont définis dans le Code de Santé Publique aux articles L.5124-2, R.5124-18, R.5124-19, R.5124-34, R.5124-36.

Afin d'être désigné comme Pharmacien Responsable d'un établissement pharmaceutique distributeur, le pharmacien doit justifier *d'une expérience pratique d'au moins six mois dans un établissement pharmaceutique, une officine de pharmacie ou une pharmacie à usage intérieur*⁵¹.

Le Pharmacien Responsable d'un établissement distributeur en France a un statut particulier par rapport aux autres Etats Membres, en effet, il doit être propriétaire ou membre de la direction générale de la société à laquelle est adossée l'établissement pharmaceutique et il engage, lorsqu'il prend son mandat, sa responsabilité pénale et disciplinaire personnelle sur les activités de l'établissement^{xiii, 52}.

^{xiii} Article L.5124-2 du Code de la Santé Publique

Toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien. [...]

Les pharmaciens mentionnés à l'alinéa précédent sont dénommés pharmaciens responsables. Ils sont personnellement responsables du respect des dispositions ayant trait à leur activité, sans préjudice, le cas échéant, de la responsabilité solidaire de la société.

Article R.5124-34 du Code de la Santé Publique

Le pharmacien responsable est :

1° Dans les sociétés mentionnées à l'article L. 5124-2 :

- a) Dans les sociétés anonymes autres que celles régies par les articles L. 225-57 et suivants du code de commerce, le président du conseil d'administration ou un directeur général ;
- b) Dans les sociétés anonymes régies par ces articles, soit le président du directoire, soit un autre membre du directoire ayant la qualité de directeur général, soit le directeur général unique ;
- c) Dans les sociétés en commandite par actions, les sociétés à responsabilité limitée, les entreprises unipersonnelles à responsabilité limitée, les sociétés en nom collectif et les sociétés en commandite simple, un gérant ;
- d) Dans les sociétés par actions simplifiées, soit le président de la société, soit le dirigeant auquel les statuts ont confié les missions mentionnées à l'article R. 5124-36

L'Article R.5124-19 du Code de la Santé Publique⁵³ précise par ailleurs que *tout acte pharmaceutique est effectué sous le contrôle effectif d'un pharmacien qui remplit les conditions d'exercice de la pharmacie en France.*

Afin de clarifier ce terme de « contrôle effectif », l'ANSM a publié conjointement avec le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens une doctrine intitulée DOCTRINE PRESENCE ET PERMANENCE PHARMACEUTIQUE en septembre 2022⁵⁴. Le contrôle effectif est défini comme *tous les moyens organisationnels (effectif du personnel et des pharmaciens), techniques ou opérationnels (plan d'urgence) mis en œuvre par le Pharmacien Responsable et son équipe pour assurer la surveillance, la régularité/conformité ainsi que la validation des actes pharmaceutiques de l'entreprise. Le contrôle effectif d'un acte pharmaceutique ne se définit pas nécessairement par la présence physique pharmaceutique, mais par la mise en place d'un système permettant ce contrôle basé sur une analyse de risque.*

Nous pouvons entrevoir ici le besoin de mettre en place une organisation pharmaceutique permettant la délégation de responsabilité afin d'assurer un contrôle de la conformité des activités pharmaceutiques réalisées sur le site. Un organigramme devra être mis en place afin de retracer les liens hiérarchiques et fonctionnels qu'entretient le Pharmacien Responsable avec les autres ressources de l'entreprise ainsi que les activités qui leur sont déléguées. Sur un site de distribution, les ressources concernées peuvent par exemple être :

- le département ressources humaines, en charge de la formation,
- le département informatique, en charge de la validation et de la maintenance des systèmes informatisés,
- le département opération, auquel appartient le personnel en charge de la réception, la préparation et l'expédition des commandes.

Tout autre département impliqué dans la réalisation d'activités pharmaceutiques devra être inclus dans cet organigramme.

Les activités pharmaceutiques placées sous la responsabilité du pharmacien responsable sont définies dans l'Article R.5124-36 du Code de la Santé Publique ⁵⁵:

« 1° Il organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise [...]

2° Il veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits, objets ou articles ;

3° Il signe, après avoir pris connaissance du dossier, les demandes d'autorisation de mise sur le marché présentées par l'entreprise ou organisme et toute autre demande liée aux activités qu'il organise et surveille ;

4° Il participe à l'élaboration du programme de recherches et d'études ;

5° Il a autorité sur les pharmaciens délégués et adjoints ; il donne son agrément à leur engagement et est consulté sur leur licenciement, sauf s'il s'agit d'un pharmacien chimiste des armées ;

6° Il désigne les pharmaciens délégués intérimaires ;

7° Il signale aux autres dirigeants de l'entreprise ou organisme tout obstacle ou limitation à l'exercice de ces attributions. »

Chacune de ces obligations fait l'objet d'exigences spécifiques dans les Bonnes Pratiques de Distribution et des informations supplémentaires sur les modalités d'exercice de ces responsabilités sont demandées dans la Note technique d'établissement (Partie II.2.b).

(iii) Le Pharmacien Responsable Intérimaire

Un engagement signé du pharmacien responsable à disposer d'un pharmacien responsable intérimaire au plus tard à l'ouverture effective de l'établissement pharmaceutique.

Comme précisé dans la partie précédente, le Pharmacien Responsable est tenu d'avoir un contrôle effectif en tout temps sur les activités pharmaceutiques qui ont lieu au sein de l'établissement. Pour cela, il sera nécessaire de disposer de ressources suffisantes afin de le remplacer en cas d'absence ou d'empêchement.

Premièrement, le Pharmacien Responsable devra désigner un Pharmacien Délégué pour chaque établissement pharmaceutique de l'entreprise si elle en compte plusieurs. Ensuite, un Pharmacien Responsable Intérimaire et un Pharmacien Délégué Intérimaire devront être désignés pour pallier les absences des Pharmaciens Responsables et des Pharmaciens Délégués^{xiv, 56}. Dans le cas où les Pharmaciens

^{xiv} Article R.5124-23 du Code de la Santé Publique

Sous réserve des dispositions des articles R. 5124-24 à R. 5124-28, l'organe social compétent d'une entreprise ou d'un organisme mentionné à l'article R. 5124-2 désigne, en même temps que le pharmacien responsable, un ou plusieurs pharmaciens responsables intérimaires. Le pharmacien responsable intérimaire se voit conférer, pour les périodes de remplacement, les mêmes pouvoirs et attributions que ceux conférés au pharmacien responsable et les exerce effectivement pendant la durée du remplacement. Si le pharmacien responsable intérimaire est un

Intérimaires occupent également un poste de pharmacien Délégué, ils devront également avoir un remplacement désigné parmi les autres pharmaciens de l'entreprise. Ces Pharmaciens peuvent être des Pharmaciens Adjoints ou Pharmaciens Délégués Intérimaires⁵⁷.

Les Pharmaciens Responsables Intérimaires et les Pharmaciens Délégués Intérimaires se verront confier les mêmes responsabilités que les Pharmaciens Responsables et Délégués lorsqu'ils les remplacent. Ils doivent donc satisfaire aux mêmes exigences en termes de formation et d'expérience.

Une procédure devra décrire les modalités de remplacement des Pharmaciens Responsables et Délégués afin de garantir que leurs responsabilités sont déléguées pendant leurs périodes de remplacement. Cette procédure devra notamment décrire les personnes à prévenir en cas de remplacement du Pharmacien Responsable, les modalités de tenue du registre des remplacements afin d'en garder la traçabilité pendant la durée de 5 ans requise par le Code de la Santé Publique.

(iv) Modalités d'occupation et description des locaux

Un engagement signé du pharmacien responsable confirmant que les locaux concernés par la demande seront occupés légalement et à quel titre (propriété, location, mise à disposition, etc.) et précisant, si l'entreprise n'est pas propriétaire, la durée légale pendant laquelle elle disposera de ces locaux.

La description de l'établissement présentant l'emplacement du site et de son environnement, ses interfaces avec la (les) société(s) voisines(s), sa superficie, le type de bâtiments.

Le plan de situation permettant de situer l'établissement par rapport à son environnement immédiat sur lequel figureront les voies de chemin de fer, les voies publiques, les points d'eau, canaux et cours d'eau.

Le plan de masse indiquant tous les bâtiments de l'établissement avec leur affectation, et dans les cas de bâtiments partagés, les interfaces avec les autres sociétés.

Les plans lisibles des locaux [...]

pharmacien délégué de l'entreprise ou organisme, un pharmacien délégué intérimaire est désigné en même temps par le pharmacien responsable. L'identité des pharmaciens assurant des remplacements, les dates et durées de ces remplacements sont conservées dans l'établissement pendant une durée de cinq ans.

Les locaux dans lesquels sont installés l'établissement distributeur sont un point critique permettant de garantir la sécurité des produits et figure dans les obligations des distributeurs énoncées dans la Directive 2001/83/CE^{xv} et le Code de la Santé Publique^{xvi, 58}.

Le Pharmacien Responsable devra s'engager à occuper les locaux légalement : il devra donc en être le propriétaire ou le locataire. Dans le cas d'une location, le bail de location devra préciser explicitement les attentes en termes de surface, d'accès, d'équipement et de sécurité. La durée du bail et les conditions de renouvellement et de résiliation devront être décrites. Dans le cas d'une sous-traitance de certaines activités pharmaceutiques par la locataire à son bailleur, le bail de location pourra être complété d'un cahier des charges décrivant les modalités de mise en œuvre de cette sous-traitance et en particulier les aspects liés :

- Au nettoyage des locaux,
- A la lutte contre les nuisibles,
- A la sécurité anti-incendie,
- A la gestion des accès,
- A la maintenance des équipements,
- A la maintenance du bâtiment,
- Au système de régulation de la température,
- A la sécurisation des locaux (gardien, système de vidéo-surveillance, alarmes)

L'ANSM requière à l'appui de la demande d'autorisation d'ouverture des informations sur l'environnement de l'entrepôt. La description de l'environnement des locaux et les plans permettent de vérifier que l'entrepôt est de taille suffisante pour réaliser les activités prévues et que les équipements essentiels pour la réalisation des activités sur le site seront présents.

Ils permettent également de décrire les risques extérieurs au site notamment le risque d'incendie et la présence ou l'absence de réserve d'eau à proximité, le risque

^{xv} Directive 2001/83/CE : Article 79

- a) disposer des locaux, d'installations et d'équipements, adaptés et suffisants, de façon à assurer une bonne conservation et une bonne distribution des médicaments;

^{xvi} Article R.5124-46 du Code de la Santé Publique

Les établissements pharmaceutiques fonctionnent conformément aux bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 qui leur sont applicables. Ils possèdent notamment :

1° Des locaux aménagés, agencés et entretenus en fonction des opérations pharmaceutiques qui y sont effectuées

d'inondation, le risque lié à des installations classées à proximité (contamination, explosion, ...). Afin d'apprécier les risques extérieurs et d'établir la description de l'environnement de l'entrepôt, il est possible de s'appuyer sur le site Géorisques⁵⁹ qui répertorie l'ensemble des risques naturels (Inondation, Feu de fort, Séisme, Risques littoraux, Mouvements de terrain, Cyclones, Tempête, Avalanche) et technologiques (Accident industriels, Accidents nucléaires, Rupture de barrage, transport de marchandises dangereuses, canalisations de transport de matières dangereuses, risques minier, sites et sols pollués) situés aux abords d'une adresse précise.

Au-delà du respect des obligations liées à la réglementation pharmaceutique, les locaux de l'établissement pharmaceutique devront également satisfaire aux obligations liées au code de l'environnement et notamment à la réglementation des Installations Classées pour la Protection de l'Environnement (ICPE)⁶⁰.

La Direction Régionale de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement (DREAL) est chargée de faire respecter la réglementation applicable aux Installations Classées pour la Protection de l'Environnement.

Il existe 3 régimes (catégories) d'activité des ICPE⁶¹. Les activités relevant de la législation des installations classées sont énumérées dans une nomenclature qui les soumet à un régime d'autorisation, d'enregistrement ou de déclaration en fonction de l'importance des risques ou des inconvénients qui peuvent être engendrés :

- Autorisation : pour les installations présentant les risques ou pollutions les plus importants. L'exploitant doit faire une demande d'autorisation avant toute mise en service, démontrant l'acceptabilité du risque. Le préfet peut autoriser ou refuser le fonctionnement.
- Enregistrement : conçu comme une autorisation simplifiée visant des secteurs pour lesquels les mesures techniques pour prévenir les inconvénients sont bien connues et standardisées.
- Déclaration : pour les activités les moins polluantes et les moins dangereuses. Une simple télédéclaration vers la préfecture est nécessaire.

La nomenclature des activités des ICPE⁶² est divisée en 4 classes :

- Rubriques 1000 : Substances
- Rubriques 2000 : Activités
- Rubriques 3000 : Activités réglementées par la Directive sur les émissions industrielles (IED)
- Rubriques 4000 : Substances et mélanges dangereux

Pour déterminer le type de régime applicable à l'établissement, il faudra effectuer une

analyse quantitative et qualitative des produits amenés à être stockés dans le magasin. En effet, le régime d'activité va varier en fonction de la nature des substances stockées et du volume de produits stockés.

Par exemple, pour la catégorie 1510 : Combustible - Stockage de matières, produits ou substances combustibles dans des entrepôts couverts, le régime d'autorisation sera :

- Une déclaration : pour un volume de stockage supérieur ou égal à 5 000 m³ mais inférieur à 50 000 m³
- Un enregistrement : pour un volume de stockage supérieur ou égal à 50 000 m³ mais inférieur à 300 000 m³.
- Une autorisation : pour un volume de stockage supérieur ou égal à 300 000 m³

Une fois défini le régime auquel appartient l'entrepôt, un dossier de demande d'autorisation, d'enregistrement ou de déclaration devra être adressé à la DREAL compétente pour l'emplacement de l'entrepôt. Des guides de préparation des dossiers sont mis à disposition des utilisateurs par le guichet unique numérique du gouvernement⁶³ afin de simplifier la téléprocédure.

En fonction du régime déterminé et du niveau de risque associé à l'entrepôt, des contrôles pourront être organisés par les inspecteurs de la DREAL. Il peut s'agir de contrôles préalables à l'autorisation ou de contrôles périodiques visant à déterminer l'adéquation des déclarations avec les activités réelles du site et que les locaux respectent les conditions requises par la réglementation⁶⁴.

Cette réglementation devra être prise en compte dès la genèse du projet car elle peut avoir un impact non-négligeable sur l'architecture de l'entrepôt.

Prenons l'exemple de la charge des batteries des chariots élévateurs, élément essentiel d'un entrepôt logistique. Ces équipements sont munis de batteries électriques et sont donc soumis aux obligations de la classe ICPE 2925 réglementée par l'Arrêté du 29/05/00 relatif aux prescriptions générales applicables aux installations classées pour la protection de l'environnement soumises à déclaration sous la rubrique n° 2925 " accumulateurs (ateliers de charge d)" ⁶⁵ - (Rubriques n°2925-1 et n° 2925-2) modifié par le Décret n° 2017-26 du 12/01/17 relatif aux infrastructures de recharge pour véhicules électriques et portant diverses mesures de transposition de la Directive 2014/94/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 octobre 2014 sur le déploiement d'une infrastructure pour carburants alternatifs.⁶⁶

Ces deux textes vont imposer dans la majorité des cas l'installation d'un local de

charge séparé et clos munis des équipements suivants :

- Ventilation mécanique pour limiter la concentration de l'air en hydrogène (inférieure à 1%)
- Revêtement étanche pour rétention des eaux polluées
- Rince Œil
- Bac de rétention acide
- Extincteurs
- Affichage des règles de sécurité
- Porte coupe-feu
- Sortie de secours

Il est donc important, avant de prévoir l'installation de l'établissement, de vérifier ou de faire vérifier l'adéquation de l'architecture des locaux avec la réglementation pharmaceutique et notamment les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros, mais aussi avec la réglementation environnementale en vigueur.

La date d'ouverture envisagée de l'établissement et, s'il y a lieu, le calendrier de réalisation des travaux ; le planning comprendra notamment les phases de qualification et de validation (locaux, équipements, systèmes informatisés, procédés de fabrication, nettoyage, etc.)

Le déposant devra communiquer à l'appui de sa demande un calendrier permettant à l'ANSM de suivre l'évolution des travaux et de vérifier que la date d'ouverture prévisionnelle est cohérente avec les activités d'aménagement, de qualification et de validation en cours. En effet, il n'est pas obligatoire d'avoir un entrepôt opérationnel avant de déposer une demande d'autorisation d'ouverture. Cette procédure permet d'accélérer l'ouverture d'un établissement en menant de front les procédures administratives avec les travaux et les activités de qualification nécessaires au bon fonctionnement du site. Les différentes activités de qualification à réaliser en application des BPDG seront détaillées dans le paragraphe suivant portant sur la Note technique à joindre au dossier de demande d'autorisation d'ouverture.

b) Note technique d'établissement et respect des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

La dernière pièce du dossier de demande d'autorisation d'ouverture est une Note technique permettant d'apprécier l'adéquation des processus mis en œuvre dans

l'établissement avec les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros. Le format de cette note technique, disponible sur le site internet de l'ANSM, est présenté en Annexe 4 de cette thèse. Cette note doit être jointe au dossier lors de la soumission.

Elle est structurée en 10 parties que nous détaillerons ci-après :

- *Modalités de mise en œuvre des opérations pharmaceutiques réalisées dans l'établissement (i)*
- *Description du système qualité pharmaceutique (ii)*
- *Conditions de sécurisation des locaux et de la documentation pharmaceutique (iii)*
- *Circuit d'approvisionnement et de distribution des produits concernés par l'activité pharmaceutique de l'établissement et, pour les établissements distributeurs, la catégorie de produits distribués (iv)*
- *Les moyens de transport et de livraison des produits concernés par l'activité pharmaceutique y compris les conditions de sous-traitance du transport (v)*
- *Les opérations pharmaceutiques sous-traitées et les conditions de cette sous-traitance (vi)*
- *Les dispositions prises pour réguler et suivre la température (vii)*
- *La liste des équipements essentiels (viii)*
- *La description du système d'information incluant l'infrastructure matérielle et logicielle ainsi que les modalités de sauvegarde et de sécurisation (ix)*
- *Les éléments permettant de justifier que les ressources et les moyens mis en œuvre (personnel, locaux, équipements, etc.) seront adaptés à une activité réalisée dans le respect des référentiels en vigueur (x)*

Pour chacun de ces items, nous évoquerons les exigences des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros et présenterons brièvement les moyens pouvant être mis en place pour y répondre. Il conviendra d'adapter les processus aux spécificités de chaque site, les principes mis en avant ici ne sont que le fruit d'une expérience personnelle et n'entendent pas être une solution applicable à tous les établissements de distribution.

(i) Modalités de mise en œuvre des opérations pharmaceutiques
réalisées dans l'établissement

Approvisionnement

- Qualification des fournisseurs

Les exigences en matière de contrôle et de qualification des fournisseurs sont décrites à la section 5.2 des BPDG⁶⁷.

Les distributeurs doivent s'assurer de ne recevoir des produits que de fournisseurs disposant eux même d'un statut d'établissement pharmaceutique fabricant, importateur ou distributeur. Pour ce faire, un processus de qualification doit être mis en place afin de garantir que ces vérifications sont effectuées avant de recevoir des produits du fournisseur.

Un audit préalable ou un questionnaire permettant l'évaluation du niveau de qualité du fournisseur peuvent être nécessaires afin de garantir qu'il satisfait aux exigences des bonnes pratiques applicables. Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros demandent de prêter une attention particulière :

- *à la réputation ou la fiabilité du fournisseur ;*
- *aux offres de médicaments les plus susceptibles d'être falsifiés ;*
- *aux offres importantes de médicaments qui ne sont généralement disponibles qu'en quantité limitée ;*
- *aux prix inhabituels.*

Le processus de qualification doit également inclure une requalification périodique afin de garantir :

- que l'autorisation du fournisseur est toujours valide ou a été renouvelée
- que le fournisseur n'a pas fait l'objet de signalements ou de non-conformités publiés sur le site des agences de santé
- que le niveau de qualité du partenaire est maintenu dans le temps

Le plan de qualification périodique peut être mis en place selon une analyse basée sur le niveau de risque des partenaires. Les principes de la gestion du risque qualité seront décrits dans la partie II.2.b.ii.

- Réception des produits

Les requis des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros portant sur la réception des produits sont décrits dans la section 5.4⁶⁸.

La réception devra comprendre plusieurs étapes :

- **Vérification documentaire** : les produits doivent provenir d'un fournisseur

qualifié et doivent avoir été transportés par un transporteur agréé, les opérateurs de réception devront donc contrôler la lettre de voiture et le bon de livraison afin de vérifier ces informations avant le déchargement des produits. Une preuve de la certification des produits par une personne qualifiée au sein de l'EEE doit également être présentée avant ou pendant la réception des produits (certificat de conformité).

Un espace doit être prévu, en dehors des espaces de stockage des produits pour l'accueil des chauffeurs pendant les contrôles à réception. Les chauffeurs ne doivent pas accéder à des espaces dans lesquels les produits sont stockés.

- **Analyse qualitative** : l'opérateur de réception doit vérifier que les produits sont en bon état et que leur qualité n'a pas été affectée par le transport. Pour ce faire, il doit vérifier que les produits ne sont pas endommagés, mouillés, qu'ils ont été transportés dans un camion fermé et protégé de la lumière, propre et sec. Le cas échéant, la température pendant le transport doit être vérifiée à l'aide du ticket de température du camion ou de l'enregistreur de température présent avec la livraison.

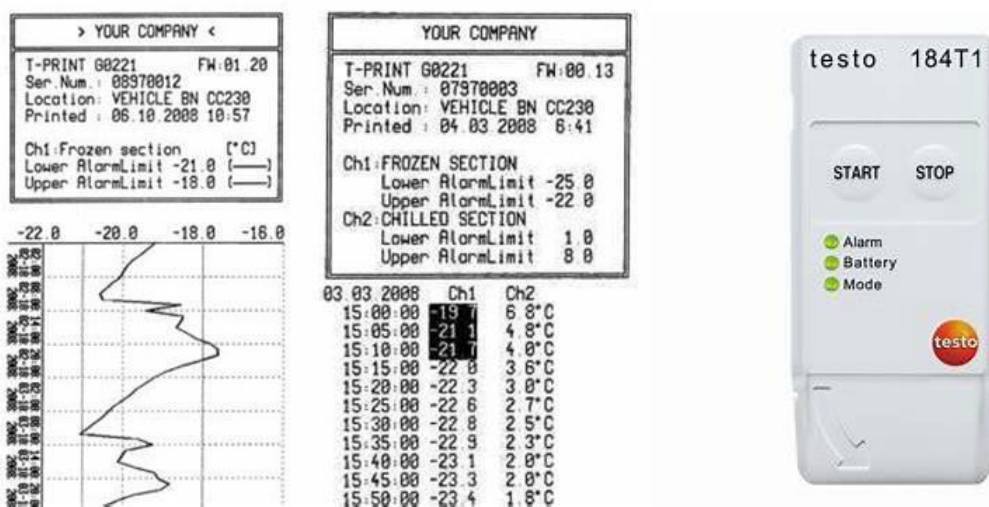


Figure 6: Exemple de ticket d'enregistrement de température d'un transport en température dirigée et d'un enregistreur de température

- **Analyse quantitative** : La dernière étape de contrôle est la vérification de l'identité des produits réceptionnés et la cohérence avec les quantités commandées. Il consiste en une vérification du code d'identification du produit, de son numéro de lot et de sa date d'expiration. En fonction de l'origine des produits et du cahier des charges avec le fournisseur, cette étape peut également inclure une vérification des numéros de série et du dispositif anti-

effraction par échantillonnage en application des Articles 10 et 11 du règlement délégué 2016/161⁶⁹ et une vérification des articles de conditionnement.

Ces contrôles doivent être formalisés et un enregistrement conservé. Toute non-conformité détectée doit faire l'objet d'une investigation avant que les produit ne soient entrés en stock (physiquement et informatiquement).

Stockage

La section 5.5 des BPDG ⁷⁰ traite des requis en matière de stockage des produits.

Les produits doivent être stockés dans un environnement les protégeant des effets de la lumière, de l'humidité et de la température dans une zone correspondant aux conditions de stockage définies dans leur AMM.

Ils ne doivent pas être stockés au sol et les emplacements doivent être séparés physiquement et identifiés selon la règle « un emplacement, un produit, un lot » qu'ils soient stockés dans le palettier ou sur étagères. Le rangement des produits doit permettre l'application du principe FEFO c'est-à-dire « premier expiré, premier sorti ». Des inventaires périodiques doivent être effectués afin d'assurer l'adéquation entre le stock physique et le stock informatique. Tout écart doit faire l'objet d'une investigation. Les produits périmés et endommagés doivent être retirés du stock et placés dans une zone située à l'écart du reste du stock, identifiée et fermée.

Des espaces de stockage doivent également être prévus pour les produits ayant fait l'objet d'un rappel de lot, les produits falsifiés, les produits psychotropes et stupéfiants, ainsi que, le cas échéant, une zone de stockage des produits devant respecter la chaîne du froid (chambre froide maintenue entre +2 et +8°C).

Destinataires

Comme prévu par le Code de la Santé Publique et par la section 5.3 des BPDG⁷¹, les distributeurs n'approvisionnent que des destinataires disposant d'un statut d'établissement pharmaceutique ou aux personnes habilitées à délivrer des médicaments au public. Comme pour les fournisseurs, un processus de qualification des clients/destinataires doit être en place afin de s'assurer qu'ils satisfont à ces exigences.

Les vérifications effectuées dans le cadre de cette qualification peuvent inclure les éléments suivants :

- Autorisation d'ouverture délivrée par l'autorité locale

- Curriculum vitae de la personne responsable
- Autres autorisations requises pour certaines catégories de produits (*i.e.* produits stupéfiants et psychotropes)

Un audit préalable ou un questionnaire de qualification peuvent également être réalisés afin de vérifier le niveau de qualité du destinataire.

Ces vérifications doivent être répétées de manière périodique sur la base d'une analyse de risque afin de garantir :

- que l'autorisation du destinataire est toujours valide ou a été renouvelée ;
- que le destinataire n'a pas fait l'objet de signalements ou de non-conformités publiés sur le site des agences de santé ;
- que le niveau de qualité du partenaire est maintenu dans le temps.

Un cahier des charges devra être signé afin de déterminer les responsabilités des parties notamment pour la transmission des informations relatives aux réclamations qualité et aux rappels de lots. Ce cahier des charges sera également utile pour préciser les modalités de conditionnement et de transport des produits exportés.

Commandes

Les modalités de préparation des commandes doivent satisfaire aux requis de la section 5.7 des BPDG⁷² et prendre en compte la réception des commande, l'édition des ordres de préparation, le processus de sélection des produits, les modalités de colisage ainsi que les contrôles en place permettant de s'assurer que les produits sélectionnés sont les bons. Les procédures de préparations dépendront fortement du volume de commande, des équipements et de la taille de l'entrepôt.

Il existe différents modes de préparation et pour chacun d'entre eux, les équipements et les procédures/modes opératoires devront être adaptés :

- Préparation de commandes individuelles : l'opérateur prépare une commande à la fois et prélève les articles un par un sur la base d'un bon de livraison ou d'une commande vocale générée par le logiciel de gestion d'entrepôt ;
- Prélèvement en lot : L'opérateur sélectionne une quantité globale d'articles pour plusieurs commandes puis les répartit dans des colis dédiés pour chaque commande en fin de prélèvement ;
- Préparation de commandes par zone : afin de réduire les déplacements, l'entrepôt est divisé en zones et les colis passent successivement d'une zone à l'autre pour être complétés.
- Préparation de commandes en grappes : L'opérateur dispose d'un chariot muni

de plusieurs contenant différents correspondant chacun à une commande.

- Préparation de commandes par vagues : les opérateurs sélectionnent une quantité importante de produits correspondant à un groupe de commande puis l'ensemble des produits sont répartis dans les différentes commandes
- Pick to light : Des voyants lumineux permettent à l'opérateur d'identifier l'emplacement où il doit effectuer le prélèvement
- Commande vocale : une commande vocale indique à l'opérateur l'emplacement où il doit effectuer le prélèvement
- Scanner mobile : l'opérateur doit effectuer des scans de codes barre sur le bon de livraison et sur l'emplacement de prélèvement pour sécuriser la sélection des produits

Quel que soit le mode de préparation sélectionné, des moyens de sécurisation devront être mis en place. Ces processus de contrôle peuvent consister en un double contrôle en fin de commande par un deuxième opérateur (processus visuel), un contrôle pondéral (colis pesés en fin de préparation), un contrôle RFID ou encore un contrôle par scan des produits en cours de la préparation.

Les enregistrements réalisés au cours de la préparation devront permettre d'identifier le préparateur ainsi que les opérateurs responsables du contrôle afin de pouvoir rechercher la cause d'une potentielle non-conformité.

Une attention particulière devra être apportée à la durée de vie résiduelle des produits, notamment dans le cas de produits destinés à l'exportation car de nombreux pays imposent des contraintes concernant la durée de vie restante à l'arrivée à destination. En général, elle doit être équivalente aux deux tiers de la durée de vie totale du produit mais elle peut également être déterminée en fonction de la durée de vie totale du produit comme proposé dans le document de l'OMS Technical Report Series, no. 1044 - 20 April 2022 - Annex 8 : Points to consider for setting the remaining shelf-life of medical products upon delivery ⁷³:

Table A8.1

Example of the minimum remaining shelf-life (RSL; at the time of dispatch and upon delivery) of medical products, based on the outcome of risk assessment

Total shelf-life (TSL)	RSL at time of dispatch from manufacturer's premises	RSL at time of delivery at port of entry of country	RSL at time of delivery at end-user level
48 months < TSL ≤ 60 months	40 months	30 months	12 months
36 months < TSL ≤ 48 months	30 months	24 months	12 months
24 months < TSL ≤ 36 months	20 months	15 months	6 months
12 < TSL ≤ 24 months	9 months	7 months	3 months
TSL ≤ 12 months	Special arrangements and conditions apply		

Une adaptation des conditions de colisage devra également être faite au cas par cas en fonction du mode de transport des produits, des conditions de conservation, des requis des clients et de la réglementation locale.

En effet, le transport par avion imposera des tailles de palettes réduites, le transport maritime peut occasionner des chutes de produits et donc requérir des outils adaptés pour sécuriser les palettes tels que des airbags ou des sangles.

Les palettes pourront être filmées (entourées de film étirable), cerclées (afin de stabiliser les colis), coiffées (pose d'une coiffe de protection sur le dessus et/ou le dessous de la palette), ceinturées (couche protectrice sur le pourtour de la palette) au moyen de matériaux adaptés et suffisamment protecteurs tels que du carton à simple, double ou triple cannelure ou encore des plaques en PVC rigide.

D'autre part, toutes les unités logistiques expédiées devront être étiquetées conformément à la réglementation européenne et du pays de destination afin d'apporter toutes les informations nécessaires à sa manutention dans des conditions de sécurité optimales (*i.e.* identification de la commande ou du produit, étiquettes produits inflammables, origine, destination, ...)

Expéditions

Avant d'expédier les produits, le distributeur devra assurer le décommissionnement des produits de la base de données EMVS ; c'est-à-dire désactiver l'identifiant unique présent sur le conditionnement de chaque unité en application de l'Article 22 du

Règlement Délégué 2016 :161^{xvii}, 74. Ce décommissionnement peut être réalisé de manière unitaire, en désactivant un par un tous les identifiants des produits expédiés, mais il peut également être réalisé en masse si les colis et palettes expédiés sont munis de codes agrégés (code de groupage reprenant tous les identifiants uniques des unités contenus dans un colis ou une palette).

De plus, l'exportateur devra respecter la réglementation du pays importateur. En effet, la sérialisation est également obligatoire dans de nombreux pays parmi lesquels figurent l'Argentine, l'Australie, Bahreïn, le Brésil, la Chine, l'Égypte, l'Inde, la Jordanie, Oman, le Qatar, la Russie, l'Arabie saoudite, la Corée du Sud, Taïwan, les Émirats arabes unis ou encore l'Ouzbékistan. En l'absence de consensus mondial, l'exportateur devra se conformer à des réglementations différentes de celle de l'Union Européenne, pouvant requérir des outils, logiciels et démarches administratives différentes.

C'est le cas des exportations vers les pays du golfe persique et notamment le Bahreïn⁷⁵, munis de la plateforme NHRA-MCV. Pour les expéditions de produits vers le Bahreïn, l'agrégation des identifiants uniques n'est plus optionnelle (comme en Europe) mais obligatoire pour les colis et les palettes et la réglementation locale impose le format et le contenu des étiquettes des colis et palettes. D'un point de vue informatique, les numéros de série ainsi que le numéro de facture devront être adressés aux autorités avant l'importation des produits, ce qui peut introduire des délais de préparation supplémentaires dans la chaîne d'approvisionnement.

Lors de l'expédition des produits, il sera important de mettre en place des moyens de contrôle permettant de s'assurer que les bonnes commandes sont chargées dans les bons modes de transport et que les transporteurs affrétés ont bien fait l'objet d'une qualification. Les produits devront être expédiés avec l'ensemble de la documentation

^{xvii} Règlement délégué (UE) 2016/161 - Article 22 : Désactivation des identifiants uniques par les grossistes

Le grossiste vérifie l'authenticité de l'identifiant unique et le désactive pour les médicaments suivants :

- a) les produits qu'il a l'intention de distribuer en dehors de l'Union ;
- b) les produits qui lui ont été retournés par des personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public ou un autre grossiste, et ne peuvent pas être retournés au stock vendable;
- c) les produits qui sont destinés à la destruction;
- d) les produits qui, bien qu'étant en sa possession matérielle, sont demandés sous forme d'échantillons par les autorités compétentes;
- e) les produits qu'il a l'intention de distribuer aux personnes ou institutions visées à l'article 23, si la législation nationale l'exige conformément audit article.

permettant leur dédouanement localement notamment un bordereau d'expédition, une lettre de voiture, les certificats de conformité et les certificats d'analyse. Cette liste de documents pourra être adaptée en fonction des conditions de dédouanement dans le pays de destination et des requis des clients.

Il sera parfois nécessaire d'apposer un sceau afin de garantir que le camion ou container n'a pas été ouvert durant le transport. Dans ce cas, les numéros de sceaux devront être tracés au moyen de la lettre de voiture. Un exemple de lettre de voiture est présenté en Annexe 8.

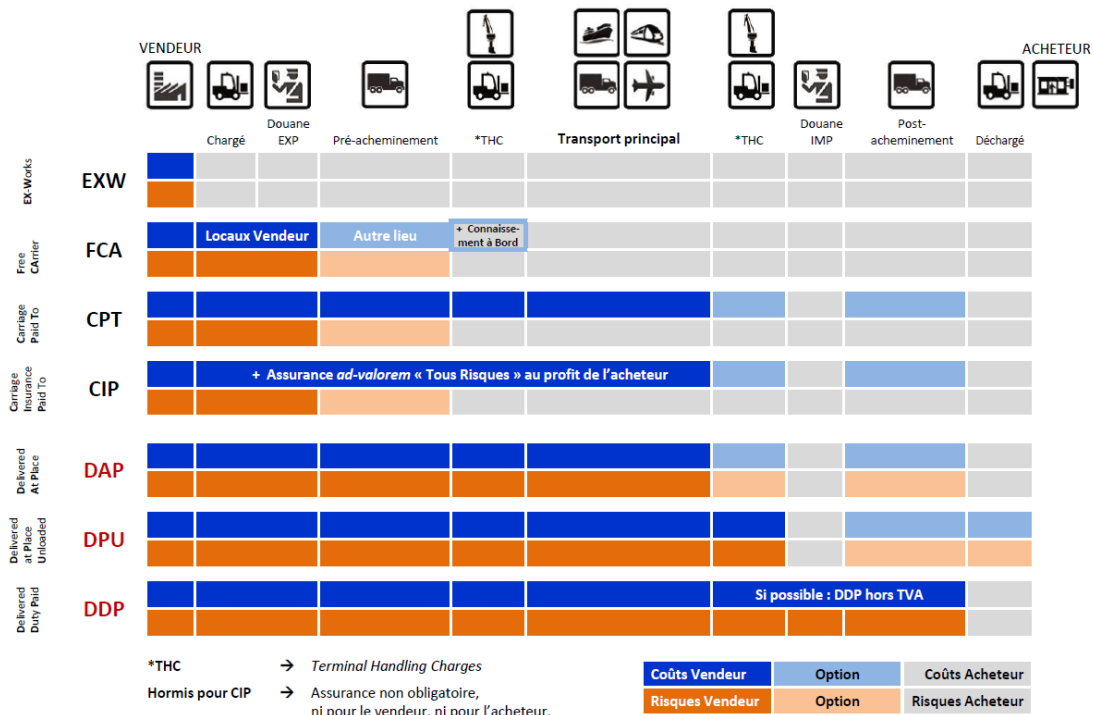
Transport

Les exigences en matière de transport sont décrites dans le chapitre 9 des BPDG⁷⁶.

Il sera important de définir avec le client les limites de responsabilité en termes de transport. Ces responsabilités sont négociées en amont et sont résumées sous le terme « Incoterm » qui est l'abréviation de la locution anglaise *International Commercial Terms*. L'Incoterm permet de déterminer le lieu de transfert de coût et de propriété des produits transportés ; chaque Incoterm correspond en effet à un partage de coûts et de risques entre l'acheteur et le vendeur comme illustré dans le diagramme ci-dessous :

RÈGLES INCOTERMS® 2020 – MULTIMODALES (ADAPTÉES AUX MARCHANDISES CONTENEURISÉES)

Formatrice accréditée ICC France
Incoterms
2020
by the International
Chamber of Commerce (ICC)



© Madeleine Nguyen-The ■ Sept 2019 ■ Incoterms 2020-v1 ■ www.international-pratique.com ■ 04 72 90 11 46

Figure 7: Répartition des coûts et des risques entre acheteur et le vendeur en fonction de l'incoterm⁷⁷

Prenons l'exemple des deux extrêmes :

- Avec l'Incoterm EXW ou *Ex works*, l'acheteur aura la charge du transport des produits depuis l'entrepôt du vendeur jusqu'à son entrepôt. Etant responsable du transport, il sera responsable également en cas de dommage sur les produits pendant le transport.
- Avec l'Incoterm DDP ou *Delivered Duty Paid*, le vendeur est responsable du transport, des démarches douanières et de la livraison jusqu'à l'entrepôt de l'acheteur.

Les produits doivent être transportés conformément aux conditions de stockage décrites dans leur AMM. Selon la destination, et sur la base d'une analyse de risque, des moyens de contrôle pourront être mis en place.

Les produits pourront par exemple être transportés dans des containers ou des remorques climatisés (transport dirigé) munis d'enregistreurs de température. Pour le transport aérien, les produits pourront être accompagnés d'enregistreurs de température afin d'alerter sur l'exposition des produits à des températures extrêmes pendant leur transport.

Dans le cas d'une sous-traitance du transport à une société spécialisée, celle-ci devra faire l'objet d'une qualification afin de s'assurer que les produits seront transportés de manière sécurisée. Cette qualification peut prendre en compte la certification du transporteur à des normes et notamment à la norme ISO 9001:2015⁷⁸, la présence ou non d'un système qualité pharmaceutique (optionnel car les sociétés de transport ne sont pas en général des établissements pharmaceutiques), les modalités de maintenance et de qualification des remorques, systèmes de climatisation et thermohygromètres, ainsi que les modalités de formation du personnel aux spécificités du transport des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros.

Il peut également être nécessaire, avant l'expédition vers une zone donnée, de réaliser une validation de la route de transport dans des conditions extrêmes en termes de température et de durée, afin d'adapter les conditions de transport à la route empruntée. Cette qualification devra prendre en compte les risques d'aléas pouvant prolonger le temps de transport (avarie, retard dans les démarches d'importation/exportation).

Gestion des produits particuliers

Certains produits nécessitent par nature des conditions particulière de stockage et de transport. Il s'agit des catégories de produits suivants :

- Stupéfiants et psychotropes,
- Médicaments dérivés du sang,
- Médicaments immunologiques,
- Médicaments radiopharmaceutiques,
- Gaz médicaux,
- Plantes médicinales,
- Médicaments nécessitant des conditions particulières de conservation

Les modes de stockage, de préparation, de colisage et de transport de ces différentes catégories de produits devront être décrits dans des modes opératoires dédiés afin de s'assurer qu'ils sont conservés dans des standards de qualité conformes à leur AMM.

Prenons l'exemple des produits devant respecter la chaîne du froid : ce type de produit devra être stocké dans un environnement maintenu en tout temps entre +2 et +8°C. Les modes de colisage et de transport devront être adaptés de manière à garantir que ces conditions seront maintenues pendant le transport.

Le transport pourra être effectué en température dirigée de bout en bout ou le distributeur pourra utiliser des emballages permettant de maintenir une température constante pendant une durée validée : il peut s'agir d'envirotainer (froid actif) ou de caisses isothermes (froid passif). Chacun de ces modes de colisage devra être qualifié avant utilisation et les opérateurs affectés à la préparation ou l'expédition de telles commandes devront recevoir une formation appropriée.



Figure 8: Exemple d'envirotainer et de caisse isotherme

Gestion des retours de médicaments (retours clients)

La section 6.3 des BPDG⁷⁹ précise que la gestion des retours doit faire l'objet d'une procédure écrite décrivant les modalités d'analyse des retours de produits ayant quitté l'entrepôt.

Dans le cas du Distributeur en Gros à l'Exportation, les retours de produit seront assez rares compte tenu des difficultés techniques et logistiques qu'ils constituent. En effet, il est difficile et parfois trop coûteux d'organiser le rapatriement de produits qui ont quitté le pays et parfois le continent. D'autant plus que les durées d'expédition et de retour sont souvent incompatibles avec les délais réglementaires pour accepter un retour.

Le cas qui se présentera le plus souvent consiste en des avaries de transport qui se produisent avant que les commandes n'empruntent leur mode de transport principal (ex : entre l'entrepôt et l'aéroport ou le port de départ).

Les retours de produits devront être documentés et formalisés. La documentation devra permettre d'établir que les produits n'ont subi aucun dommage entre leur expédition et le retour. Il conviendra donc d'analyser :

- Le bon de livraison et la facture pour vérifier que les produits ont bien été expédiés depuis l'entrepôt
- Le ticket de température du camion ou un enregistreur de température, afin de vérifier que les produits n'ont pas été exposés à des températures contraires à leurs conditions de stockage
- L'adéquation entre les quantités expédiées et les quantités reçues pour vérifier qu'il n'y a pas de produits manquants, ce qui pourrait indiquer une perte ou un vol, ou de produits surnuméraires, ce qui pourrait constituer un risque d'introduction de produits falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement.
- L'absence de dommages physiques sur les produits et l'intégrité du dispositif anti-effraction.

Le distributeur devra également définir un délai pendant lequel les retours peuvent être acceptés. Les BPDG proposent un délai de 10 jours après expédition, ce qui est cohérent avec le délai de 10 jours pendant lequel la réintroduction des numéros de série dans l'EMVS est possible.

Certaines catégories de produits devront être exclues du processus de retour sur la base d'une analyse de risques. Il peut par exemple s'agir des produits devant respecter la chaîne du froid ou des produits stupéfiants.

La remise en stock des produits se fait après validation d'une personne formée et qualifiée, souvent par la personne responsable ou un membre du département assurance qualité.

Gestion des rappels ou retraits de lots (interaction avec tous les acteurs de la chaîne pharmaceutique)

Les rappels et retraits de lots ainsi que les responsabilités du distributeur sont décrites dans la section 6.5 des BPDG⁸⁰.

En tant qu'établissement pharmaceutique distributeur, n'étant ni fabricant, ni importateur, ni titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des produits qu'il distribue, le Distributeur en Gros à l'Exportation n'aura pas la responsabilité de prendre la décision de rappeler des lots de produits ni de retirer des produits du marché suite à la détection d'une non-conformité pouvant comporter un risque pour la santé.

Néanmoins, il devra être en mesure de répondre aux demandes des fabricants et des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché pour établir la liste des destinataires des lots à rappeler, les quantités fournies à chacun ainsi que leurs coordonnées (adresse électronique, numéro de téléphone).

Pour ce faire, une procédure écrite doit être rédigée afin de définir les règles d'astreinte pour pouvoir répondre à des demandes pouvant survenir à tout moment, y compris en dehors des horaires d'ouverture de l'établissement. Lorsqu'un rappel de lot est engagé, le distributeur doit suivre les Directives du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou des autorités compétentes le cas échéant.

Le distributeur doit effectuer la réconciliation des produits rappelés pour vérifier l'efficacité du rappel. Cette réconciliation doit faire l'objet d'un document écrit qui sera conservé et mis à disposition sur demande des autorités compétentes.

L'efficacité du système de rappel doit être testée périodiquement et au moins une fois par an.

Gestion des réclamations (logistiques et commerciales)

Les réclamations reçues des clients ou des patients doivent faire l'objet d'un enregistrement. Compte tenu de la différence dans les modalités d'investigation, les référentiels réglementaires applicables et les responsabilités, les réclamations concernant la qualité des produits et celles concernant les processus de distribution doivent être enregistrées dans des registres séparés. En effet, les réclamations ayant trait à la qualité des produits devront être communiquées dès réception au fabricant

et/ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché afin de lancer les investigations au plus tôt.

Pour les réclamations qui concernent la distribution des produits, par exemple les réclamations portant sur des unités endommagées, manquantes, surnuméraires, ou encore des erreurs dans la sélection du produit ou sur le destinataire des commandes, l'investigation sera réalisée par le distributeur afin d'en déterminer la cause et de mettre en place les actions correctives et préventives nécessaires. La récurrence d'un même évènement doit être prise en compte dans ces analyses.

Destruction de produits

La destruction des médicaments est encadrée par la section 5.6 des BPDG⁸¹.

Les produits pour lesquels une décision de destruction a été prise doivent être identifiés et conservés à l'écart des produits commercialisables dans l'attente de leur destruction effective. L'enlèvement des déchets doit être réalisé par un transporteur agréé et ils doivent être acheminés vers un incinérateur agréé pour être détruits. Un cahier des charges doit être signé avec ces 2 acteurs afin de déterminer les responsabilités des parties.

Depuis le 1^{er} janvier 2022 et la parution en France du Décret n° 2021-321 du 25 mars 2021 relatif à la traçabilité des déchets, des terres excavées et des sédiments, la traçabilité des déchets dangereux est obligatoire en France et est réalisée au moyen de la Plateforme en ligne Trackdéchets⁸².

Les médicaments sont considérés comme des déchets dangereux en application de la Décision de la Commission du 18 décembre 2014 modifiant la décision 2000/532/CE établissant la liste des déchets, conformément à la Directive 2008/98/CE du Parlement européen et du Conseil⁸³, ils devront donc être enregistrés dans cette plateforme dans les catégories :

18 01 08 : médicaments cytotoxiques et cytostatiques

18 01 09 : médicaments autres que ceux visés à la rubrique 18 01 08

Un bordereau de suivi des déchets devra être édité via la plateforme avant l'expédition des produits et devra le suivre jusqu'à sa destruction et devront être conservés pendant une durée minimale de 5 ans.

Lutte contre la falsification

Le distributeur doit veiller à ce que tous les produits qui entrent dans la chaîne de distribution ne proviennent que de fournisseurs qualifiés.

Les opérateurs doivent être sensibilisés au risque d'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne de distribution et doivent être aptes à les reconnaître et à les signaler, notamment en réception ou lors du traitement des retours. Tout médicament reçu physiquement mais ne figurant pas sur la facture, le bon de livraison, doit faire l'objet d'une investigation pour en déterminer l'origine.

Il en va de même pour les médicaments pour lesquels un défaut a été détecté lors de la vérification de l'identifiant unique ou lors de son décommissionnement en application des Articles 22 et 23 du Règlement Délégué 2016/161⁸⁴.

Ces produits doivent être isolés du reste du stock, placés dans une zone sécurisée et identifiée dans l'attente d'une réponse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché sur leur devenir.

Ces considérations sont décrites dans le chapitre 6.4 des BPDG.

(ii) Description du système qualité pharmaceutique

Personnel

Responsabilité pharmaceutique et délégation

Les personnes ou équipes intervenant dans les activités pharmaceutiques doivent être identifiées au moyen d'un organigramme et disposer d'une fiche de fonctions détaillant les responsabilités et les missions qui leur sont confiées, en particulier les activités pharmaceutiques figurant dans les BPDG.

Les fiches de fonctions du Pharmacien Responsable et du Pharmacien Responsable Intérimaire doivent être en ligne avec l'Article R.5124-36 du Code de la Santé Publique⁸⁵.

Les responsabilités pharmaceutiques déléguées par le Pharmacien Responsable doivent faire l'objet d'une lettre de délégation ou autres documents permettant de démontrer que le délégataire dispose de suffisamment d'informations pour assumer les activités déléguées.

Formation

Les BPDG énoncent que « *tout le personnel impliqué dans des activités de distribution en gros doit recevoir une formation relative aux exigences des BPDG. Il doit disposer des compétences et de l'expérience appropriées préalablement à l'exécution de ses tâches* ».

Chaque personne devant réaliser des activités pharmaceutiques, devra recevoir une formation cohérente avec les activités prévues dans sa fiche de poste. Une matrice de

formation peut être mise en place afin de définir le plan de formation initiale à attribuer à chaque catégorie de nouveaux arrivants. A titre d'exemple, un employé impliqué dans la manipulation de produits devant respecter la chaîne du froid ou la manipulation de produits stupéfiants et psychotropes devra recevoir des formations complémentaires aux exigences spécifiques à ces types de produits (inventaire des produits stupéfiants, préparation des caisses isothermes, ...).

La formation des employés est un processus continu, les formations devront être répétées périodiquement sur la base d'un plan de formation continue qui garantira le maintien des connaissances et compétences des employés. Une formation devra également être réalisée à chaque mise à jour de la documentation.

Les formations sont pour la plupart des formations théoriques aux procédures en vigueur dans l'établissement mais elles peuvent être complétées par une habilitation pratique au poste de travail pour vérifier les connaissances acquises lors de la formation théorique. Une évaluation peut être réalisée afin de vérifier l'acquisition des connaissances.

Les attestations de formations et les résultats des évaluations devront être formalisés et conservés pour chaque employé, par exemple sous la forme d'un dossier de formation individuel.

Gestion de la documentation

La gestion de la documentation ainsi que les principaux requis en la matière sont décrits dans le chapitre 4 des BPDG⁸⁶.

On entend par « Documentation » l'ensemble des procédures écrites, les instructions, les contrats, les archives et les données, sous format papier ou électronique qui sont utilisés sur le site afin d'organiser les activités sur un site de distribution.

Les documents devront répondre aux règles de l'intégrité des données décrite dans les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Ces principes peuvent être résumés par l'acronyme ALCOA qui impose les critères suivants, les données doivent être :

- Attribuable
- Lisible dans le temps
- Contemporaine
- Originale
- Exacte et Précise (*Accurate*)

Il conviendra donc de mettre en place un système de gestion permettant de remplir ces critères, c'est-à-dire que la documentation devra être signée, datée, enregistrée au moment de la réalisation des actions qu'elle concerne.

La documentation devra être conservée pendant une durée définie dans une procédure d'archivage dans un environnement permettant sa conservation, qu'elle soit au format papier ou électronique.

La documentation devra être exacte ; les procédures et les modes opératoires devront donc pouvoir être corrigés, modifiés, en fonction de l'évolution des pratiques de l'entrepôt.

Une procédure devra donc décrire les modalités de rédaction, approbation, révision et de diffusion en précisant pour chaque type de document les règles applicables.

Les différents types de documents dans un établissement pharmaceutique sont en général organisés selon le schéma suivant :

- Manuel Qualité : Document qui détaille l'organisation de la gestion de la qualité
- Procédure : Précise l'ensemble des responsabilités et des actions nécessaires à la réalisation d'un processus
- Instruction : Document opérationnel qui précise les modalités de réalisation des actions
- Enregistrement : Ensemble des documents permettant de prouver la réalisation d'une tâche. Le format, le contenu et les modalités de conservation de ces enregistrements devront être définis dans des procédures et modes opératoires.

Ces documents devront être diffusés à l'ensemble du personnel responsable de la mise en œuvre des actions qu'ils concernent. La diffusion des procédures se fait en général par version électronique. Néanmoins, la documentation devant être accessible à tout moment, il faudra prendre en compte le fait qu'un nombre non négligeable d'employés dans un établissement de distribution n'ont pas accès aux documents électroniques. Des versions imprimées des documents devront donc être mises à disposition dans l'entrepôt. Ces documents devront être répertoriés afin de s'assurer que les versions imprimées sont remplacées à chaque mise à jour.

Gestion des anomalies

Une procédure écrite doit définir les modalités d'enregistrement et de remontée des anomalies détectées par le personnel de l'établissement. Une anomalie consiste en un écart entre les pratiques observées et la réglementation en vigueur ou des

procédures et modes opératoires établis.

Chaque employé doit être formé au processus de déviation et doit être en mesure de remonter des déviations à la personne responsable ou à ses délégataires. Les déviations recueillies font l'objet d'une investigation afin d'en déterminer la cause et font l'objet, le cas échéant, d'actions correctives et préventives afin de faire cesser l'écart et de prévenir les éventuelles récurrences.

Auto-inspection

L'obligation de réaliser des auto-inspections est décrite dans le chapitre 8 des BPDG. La norme ISO 19011⁸⁷ définit l'audit interne, ou auto-inspection, comme un *processus méthodique et indépendant qui permet d'obtenir des preuves tangibles et de faire une évaluation de manière objective* de tout ou partie des processus mis en œuvre au sein de l'établissement afin de vérifier l'application des règles prévues dans le système qualité et l'adéquation des pratiques au BPDG.

Le programme d'auto-inspection doit être établi sur la base d'une analyse de risques en prenant en compte les réclamations et les déviations reçues de la part des clients ou du personnel. Il peut également prendre en compte les écarts détectés lors des dernières inspections ou auto-inspections.

Les auto-inspections doivent être réalisées par des auditeurs compétents dans le domaine audité, formés aux pratiques de l'audit et disposant du niveau d'expérience requis. Les preuves de la qualification des auditeurs doivent être enregistrées.

Après l'audit, un rapport contenant les informations suivantes est rédigé :

- Personnes et activités auditées ;
- Preuves d'audit ;
- Liste des constatations/écarts

Chaque écart constaté doit faire l'objet d'actions correctives et préventives afin de faire cesser l'écart et de prévenir sa récurrence.

Gestion du risque qualité

Les principes de la gestion du risque qualité, requis par la section 1.5 des BPDG⁸⁸, est décrit dans la ligne directrice ICH Q9 : Gestion du risque qualité⁸⁹.

Le risque, au sens de cette ligne directrice est défini comme une combinaison de gravité et de probabilité d'occurrence d'un danger.

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

- *L'évaluation du risque qualité doit se baser 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 doit être proportionné au niveau de risque considéré.

Ces principes peuvent être résumés par le schéma suivant qui se divise en 3 grandes étapes :

- Appréciation du risque
- Maîtrise du risque
- Revue du risque

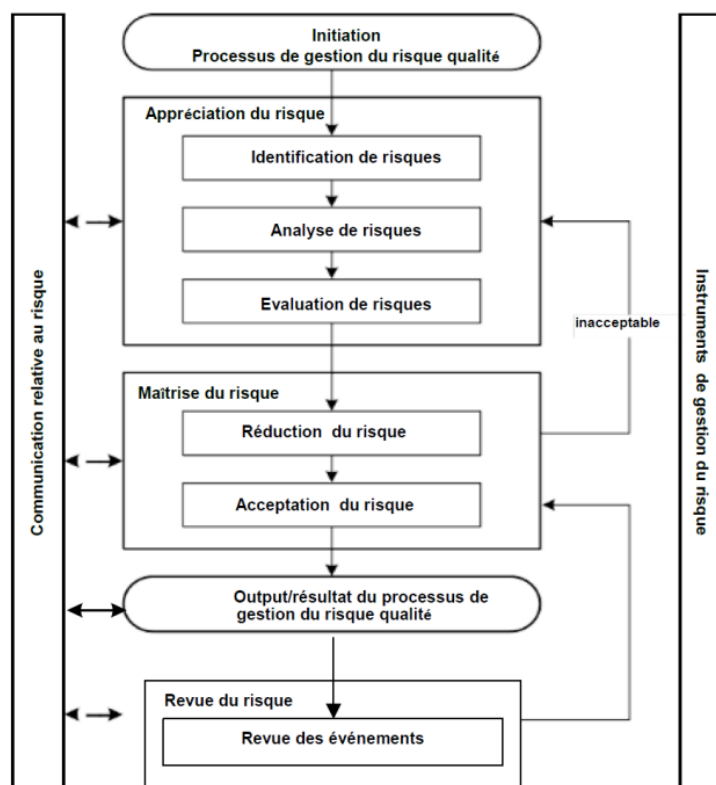


Figure 9 : Aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique

Plusieurs outils, plus ou moins complexes en termes d'investigation et de formalisation, peuvent être utilisés afin de réaliser une analyse de risques. Le choix de l'outil et des ressources qui participeront à ces travaux d'analyse seront déterminants pour la réussite de l'exercice et pour garantir la pertinence des actions proposées à l'issue du processus.

Parmi les outils proposés par la Ligne Directrice ICH Q9, nous pouvons retenir les outils suivants :

- Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)
- Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)
- Arbre des défaillances

- Analyse des dangers et maîtrise des points critiques (HACCP)
- Analyse de dangers-exploitabilité (HAZOP)
- Analyse préliminaire des dangers (PHA)

Nous avons déjà précisé dans le cadre de cette thèse que beaucoup d'activités pourront être mises en place en suivant les résultats d'une analyse de risque. C'est le cas par exemple de la validation du transport, de la qualification des fournisseurs et des destinataires, de la rédaction des plans d'audit annuels. Mais l'analyse de risques peut également être réalisée sur un champ plus large, à l'échelle de l'ensemble des activités de l'entrepôt afin de déterminer les faiblesses de l'organisation, de mettre en place un plan de continuité d'activité ou, comme suggéré par le Doctrine présence et permanence pharmaceutique – ANSM/CNOP (septembre 2022)⁹⁰, pour déterminer les activités nécessitant une supervision opérationnelle par une personne responsable. Cette doctrine propose de réaliser une analyse des risques sur la base d'une cartographie des processus. L'outil proposé par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens⁹¹ basé sur la méthode AMDEC est présenté à titre d'exemple en Annexe 7.

(iii) Conditions de sécurisation des locaux et de la documentation pharmaceutique

Les locaux dans lesquels sont entreposés les produits devront garantir que les produits sont protégés de toute intrusion pouvant nuire à leur qualité et protégés des vols.

A cette fin, un gardien, un système de vidéo-surveillance, des alarmes, devront être installés et devront fonctionner pendant et en dehors des horaires d'ouverture.

L'accès aux locaux devra être réservé uniquement au personnel de l'établissement. Ce contrôle d'accès peut être réalisé par divers moyens comme un contrôle d'identité par un gardien, un contrôle d'accès par badge ou par contrôle biométrique.

Un système d'accès devra être prévu pour encadrer les visiteurs (y compris les inspecteurs des agences de santé).

A l'intérieur de l'entrepôt, l'accès aux zones de stockage des produits devant respecter la chaîne du froid, des produits stupéfiants, des produits non-conformes et de la documentation pharmaceutique devront être réservés au personnel formé et habilité. La personne responsable de l'entrepôt doit avoir un droit de regard sur les autorisations d'accès.

Un système d'astreinte pharmaceutique doit être prévu pour que la personne responsable ou ses délégataires soient prévenus en cas d'intrusion.

(iv) Circuit d'approvisionnement et de distribution des produits concernés par l'activité pharmaceutique de l'établissement et, pour les établissements distributeurs, la catégorie de produits distribués

Dans cette section, le demandeur de l'autorisation d'ouverture devra décrire de manière schématique l'ensemble de la chaîne de distribution des produits.

Cette description devra contenir :

- Les catégories de fournisseurs (fabricant, importateur, distributeur ; EEE ou hors de l'EEE)
- Les catégories de clients (hôpitaux, pharmacies, distributeurs, ...)
- Catégorie de produits distribués

Compte tenu de la nature des activités du Distributeur en Gros à l'Exportation, cette description devra permettre de comprendre les outils en place pour assurer la traçabilité des produits et en particulier les modalités de gestion de la sérialisation.

(v) Les moyens de transport et de livraison des produits concernés par l'activité pharmaceutique y compris les conditions de sous-traitance du transport

La description des modalités de transport des produits devra correspondre aux requis du chapitre 9 des BPDG⁹² et dans le cas où le transport est externalisé, à la section 1.3⁹³ et au chapitre 7⁹⁴ des BPDG.

Comme abordé dans la partie II.2.b.i – Transport, les responsabilités concernant le transport devront être décrites dans un cahier des charges avec le destinataire.

Si le transport est organisé par l'établissement distributeur, il devra s'assurer que le transporteur qui prendra en charge les produits est apte à transporter les produits conformément à leur condition de stockage. Cette vérification pourra être réalisée au moyen d'un audit du transporteur. Les responsabilités des parties devront être définies dans un cahier des charges reprenant notamment les conditions de colisage et de conservation des produits.

Les moyens de transport utilisés devront être maintenus en bon état et les instruments de mesure de la température devront être étalonnés régulièrement⁹⁵ (une fois par an).

(vi) Les opérations pharmaceutiques sous-traitées et les conditions de cette sous-traitance

Chaque activité sous-traitée devra faire l'objet d'un cahier des charges qui reflète les obligations des BPDG. Ces activités peuvent être variées et donc les modalités de contrôle des sous-traitants pourront être adaptées en fonction de l'activité et de son

impact sur les produits :

- Lutte contre les nuisibles ;
- Nettoyage ;
- Cartographie des températures dans l'entrepôt ;
- Calibration des sondes de température ;
- Transport.

Dans cette section de la Note de synthèse, le demandeur devra inclure sous forme tabulée la dénomination du sous-traitant, la ou les activités sous-traitées, la date de signature du cahier des charges et la date du dernier audit.

(vii) Les dispositions prises pour réguler et suivre la température

Les médicaments doivent être stockés dans un environnement contrôlé afin de garantir leur stabilité jusqu'à la date de péremption figurant sur leur conditionnement secondaire. Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché doivent déposer des études de stabilité permettant d'apprécier la stabilité des produits et de définir leurs conditions de stockage et de transport.

De manière générale, les médicaments doivent être stockés à des températures maintenues entre +15 et +25°C ou entre +2 et +8°C pour les produits devant respecter la chaîne du froid. Les distributeurs devront mettre en place des équipements permettant de maintenir l'entrepôt dans ces conditions en tout temps.

Un système de climatisation devra être installé et des systèmes de secours devront être prévus pour palier à d'éventuelles pannes.

Afin de contrôler la température, et d'alerter la personne responsable en cas d'excursion, des sondes d'enregistrement de la température devront être réparties dans l'entrepôt. Ces sondes devront être disposées dans les points les plus chauds et les plus froids ; la détermination de ces points nécessite la réalisation de cartographies de température saisonnières aux moments les plus chauds et les plus froids de l'année (en général août et janvier). Plusieurs référentiels existent pour réaliser ces cartographies, entre autres la norme FDX 15 140⁹⁶ et le document « *Annex 8 Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products*⁹⁷ ».

Ces cartographies devront être répétées périodiquement et à chaque changement majeur de la disposition de l'entrepôt (Agrandissement, changement d'emplacement de la chambre froide, du local de charge des véhicules, ...) afin de garantir que ces points extrêmes ne varient pas.

Après avoir déterminé leurs emplacements, les sondes de température peuvent être installées. Elles doivent être étalonnées avec un risque d'erreur maximal de 0,5°C et le certificat de calibration doit être visé par la personne responsable. La calibration doit être répétée périodiquement et doit être incluse dans un plan de maintenance des équipements, le délai usuel entre deux calibrations est d'un an.

La température dans l'entrepôt peut être vérifiée de 2 manières :

- Manuellement : Avec la mise en place de plusieurs relevés par jour de chaque sonde, à horaires constants, pour vérifier que la température est maintenue dans les gammes prévues ;
- Electroniquement : Un relevé automatique des températures de chaque sonde est effectué au moyen d'un système informatique. Le paramétrage d'un système d'alertes et d'alarmes permet d'avertir la personne responsable en cas d'excursion.

Une procédure doit être rédigée afin de décrire la conduite à tenir en cas de dépassement des limites prévues. Le Distributeur en Gros à l'Exportation n'étant en général pas titulaire des autorisations de mise sur le marché, il n'aura pas accès aux études de stabilité du produit et ne pourra pas statuer sur le devenir des produits. Il devra contacter son fournisseur pour obtenir les informations nécessaires afin de libérer les produits et de les exporter. Dans l'attente d'une réponse du fournisseur, les produits doivent être isolés du reste du stock physiquement ou par un moyen informatique équivalent permettant de garantir que les produits ne seront pas expédiés.

(viii) La liste des équipements essentiels

Le chapitre 3.3 des BPDG propose une liste (non exhaustive) des équipements essentiels utilisés dans la réalisation d'activités de distribution :

- les chambres froides,
- les alarmes anti-intrusion et les systèmes de contrôle d'accès,
- les réfrigérateurs,
- les thermohygromètres, ou autres dispositifs d'enregistrement de la température et de l'humidité,
- les unités de traitement de l'air,
- tout équipement utilisé en relation avec la chaîne de distribution.

Chacun de ces équipements doit être entretenu et qualifié si nécessaire.

Bien que la personne responsable n'ait pas la charge de la maintenance de ces

équipements, elle doit avoir la capacité de contrôler le plan de maintenance pour vérifier sa conformité.

(ix) La description du système d'information incluant l'infrastructure matérielle et logicielle ainsi que les modalités de sauvegarde et de sécurisation

Les entrepôts actuels fonctionnent de plus en plus rarement au moyen de documents au format papier. Ils sont en général munis de Progiciel de Gestion Intégrée (PGI) ou encore ERP *Enterprise Resource Planning*. Ces logiciels permettent la gestion des stocks et la facturation. Ils sont en général complétés de logiciels de gestion d'entrepôt ou WMS (*Warehouse Management System*).

De nombreuses autres activités pharmaceutiques peuvent être pilotées en utilisant des logiciels adaptés telles que la gestion de la documentation, la gestion des réclamations qualité, des anomalies, la formation ou encore la gestion des températures dans l'entrepôt.

Une cartographie de ces systèmes devra être disponible afin de décrire leur périmètre. Une description des modalités d'installation et d'hébergement des logiciels utilisés ainsi que les modalités de sauvegarde de ces données et du protocole de restauration en cas d'incident doivent être rédigées et soumises à l'appui de la demande d'autorisation.

(x) Les éléments permettant de justifier que les ressources et les moyens mis en œuvre (personnel, locaux, équipements, etc.) seront adaptés à une activité réalisée dans le respect des référentiels en vigueur

Avant de débiter son activité, l'établissement distributeur devra effectuer une évaluation du volume d'activité du site à l'ouverture afin d'évaluer le personnel nécessaire ainsi que les équipements qui devront être installés et qualifiés.

c) Evaluation des demandes d'autorisation d'ouverture

La Note de synthèse est la dernière pièce du dossier de demande d'autorisation d'ouverture. Après avoir finalisé sa rédaction et mis en place le système qualité du futur établissement, le demandeur peut procéder à la soumission du dossier à l'ANSM.

En France, les demandes d'autorisation d'ouverture des établissements pharmaceutiques sont soumises sur la plateforme en ligne Démarches Simplifiées⁹⁸. Les documents sont téléchargés directement dans cette plateforme puis une messagerie interne permet d'assurer le suivi du dossier et établit un canal de communication avec l'évaluateur en charge du dossier.

La nomenclature des fichiers est standardisée afin de faciliter la gestion des fichiers au niveau de l'autorité. Une Note explicative permet de clarifier les règles d'utilisation de la plateforme et les règles de nomenclature⁹⁹.

Le calendrier d'évaluation débute à la date de réception d'un dossier complet par l'ANSM. Un accusé de réception d'un dossier complet est envoyé au déposant dans les 15 jours suivant la demande. La période d'évaluation du dossier ne doit pas excéder 90 jours. Cette durée d'évaluation est fixée par la Directive 2001/83/CE^{xviii, 100}, qui est commune à l'ensemble des Etats Membres, il est transposé en France dans le Code de la Santé Publique à l'Article R.5124-9^{xix, 101}.

Toute demande d'information complémentaire émise par l'ANSM arrête le délai d'évaluation^{xx, 102}. Il n'y a pas de limite dans le nombre de demandes qui peuvent être adressées par l'ANSM. La mise en place d'une messagerie à l'ouverture de l'évaluation simplifie les échanges entre l'ANSM et le déposant et permet d'accélérer le processus d'évaluation.

Une inspection préalable peut être demandée avant la décision d'autorisation

^{xviii} Article 78

Les États membres veillent à ce que la procédure pour l'examen de la demande de l'autorisation de distribution n'excède pas quatre-vingt-dix jours à compter de la date de la réception de la demande par l'autorité compétente de l'État membre concerné.

Le cas échéant, l'autorité compétente peut exiger du demandeur qu'il fournisse toute information nécessaire concernant les conditions d'autorisation. Lorsque l'autorité compétente se prévaut de cette faculté, le délai prévu au premier alinéa est suspendu jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies.

^{xix} Article R.5124-9 du Code de la Santé Publique

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé notifie sa décision au demandeur dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de réception de la demande.

[...]

Pour les établissements pharmaceutiques dépendant d'entreprises ou organismes mentionnés aux 3° à 15° de l'article R. 5124-2, le silence gardé par le directeur général vaut autorisation tacite à l'expiration d'un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de réception de la demande.

^{xx} Article R.5124-11 du Code de la Santé Publique

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut requérir du demandeur les informations complémentaires nécessaires à l'instruction de la demande.

Les délais prévus aux articles R. 5124-9 et R. 5124-10 sont alors suspendus jusqu'à réception de ces informations.

d'ouverture. Cette inspection n'est pas obligatoire, elle est organisée en fonction de la situation et du besoin de l'évaluateur. Cette inspection peut avoir lieu en tout temps durant l'évaluation, avant, pendant ou après la réalisation des travaux d'aménagement et de qualification des locaux.

A la fin du processus, une décision est envoyée par la messagerie quant à l'autorisation d'ouverture du site.

Il appartient alors au déposant de confirmer la date d'ouverture effective du site, également sur la plateforme démarche simplifiée.

L'autorisation d'ouverture de l'établissement distributeur sera alors publiée sur la base de données EudraGMP¹⁰³.

III) Les démarches réglementaires associées au statut de distributeur en gros à l'exportation

Après avoir obtenu son autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique distributeur, le distributeur en gros à l'exportation devra mettre en œuvre l'ensemble des opérations pharmaceutiques décrites dans sa demande d'autorisation d'ouverture et dans son système qualité. A chaque étape de la distribution du produit, des démarches additionnelles seront nécessaires afin d'importer des produits sur le sol européen (1), de les stocker (2), de les exporter (3).

Nous allons, dans ce chapitre, détailler les différentes procédures réglementaires à suivre tout au long du flux du produit.

Nous détaillerons également les déclarations nécessaires au maintien de l'autorisation d'ouverture, parmi lesquelles figurent les états des lieux des établissements pharmaceutiques (4) et les demandes de modification de l'autorisation d'ouverture (5).

1) Importation

Afin de réaliser ses approvisionnements, et comme vu dans le paragraphe II.2.b.i, le DGE devra faire appel à des fournisseurs qualifiés et disposant d'un statut de fabricant, d'importateur ou de distributeur.

Une différence sera faite entre les approvisionnements réalisés auprès de fournisseurs situés au sein de l'Espace Economique Européen et/ou bénéficiant d'un accord de reconnaissance mutuelle avec l'Union Européenne et les fournisseurs situés hors de l'EEE. Dans ce dernier cas, des démarches additionnelles devront être effectuées avant de pouvoir distribuer des produits sur le territoire européen.

a) Certification des lots

Pour rappel, un médicament ne peut être distribué sur le territoire européen qu'après avoir été certifié par une personne qualifiée, comme prévu à l'Article 51 de la Directive 2001/83/CE^{xxi, 104}.

Cet Article prévoit plusieurs cas en fonction du lieu de fabrication des produits :

- Si le produit a été fabriqué dans un Etat Membre, le produit doit être certifié dans l'Etat Membre en question en application de l'Annexe XVI des Bonnes Pratiques de Fabrication¹⁰⁵ ;
- Si le produit a été fabriqué dans un pays tiers à l'Espace Economique Européen, le produit doit être certifié dans l'Etat Membre d'importation en application de l'Annexe XXI des Bonnes Pratiques de Fabrication¹⁰⁶ ;
- Si le produit a été fabriqué dans un pays disposant d'un accord de reconnaissance mutuelle avec l'Union Européenne garantissant que le fabricant applique les Bonnes Pratiques de Fabrication, les lots importés peuvent être dispensés de toute ou partie des étapes de certification par une personne qualifiée située dans l'Etat Membre importateur.

Le Distributeur en Gros à l'Exportation, ne disposant pas de Personne Qualifiée au sein de ses effectifs et n'ayant pas d'autorisation de fabrication ou d'importation, devra s'approvisionner uniquement auprès de fournisseurs capables de réaliser la

^{xxi} Directive 2001/83/CE : Article 51

1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la personne qualifiée [...] ait la responsabilité, dans le cadre des procédures visées à l'article 52, de veiller que :

a) dans le cas de médicaments fabriqués dans l'État membre concerné, chaque lot de médicaments a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur dans cet État membre et dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché ;

b) dans le cas de médicaments en provenance de pays tiers, chaque lot de fabrication importé a fait l'objet, dans l'État membre importateur, d'une analyse qualitative complète, d'une analyse quantitative d'au moins toutes les substances actives et de tous les autres essais ou vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché.

Les lots de médicaments ainsi contrôlés dans un État membre sont dispensés des contrôles précités lorsqu'ils sont mis sur le marché dans un autre État membre, accompagnés des comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée.

2. Dans le cas d'un médicament importé d'un pays tiers, lorsque des arrangements appropriés sont intervenus entre la Communauté et le pays exportateur garantissant que le fabricant du médicament applique des règles de bonnes pratiques de fabrication, au moins équivalentes à celles prescrites par la Communauté, et que les contrôles prévus au paragraphe 1, premier alinéa, point b), ont été effectués dans le pays exportateur, la personne qualifiée peut être relevée de la responsabilité de la réalisation de ces contrôles. [...]

certification des lots fabriqués et/ou importés au sein de l'EEE c'est-à-dire des partenaires localisés en Europe et munis d'une autorisation de fabrication ou d'importation.

Néanmoins, l'Annexe 21 des Bonnes Pratiques de Fabrication précise que *les médicaments qui entrent dans l'UE/EEE dans l'intention d'être exportés et qui ne sont pas transformés sous quelque forme que ce soit ni mis sur le marché de l'UE/EEE, ne sont pas couverts par la présente annexe*. Nous pouvons donc en conclure que lorsqu'un Distributeur en Gros à l'Exportation importe depuis un pays tiers à l'EEE un produit qu'il entend exporter en dehors de l'EEE, la certification en application de l'Annexe XVI et XXI des Bonnes Pratiques de Fabrication n'est pas requise.

b) Autorisations d'importation

L'Article R.5121-108 du Code de la Santé Publique¹⁰⁷ précise que « *tout médicament qui n'est pas pourvu de l'autorisation de mise sur le marché [...] fait l'objet, avant son importation dans le territoire douanier, d'une autorisation d'importation délivrée par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [...] dans les conditions prévues aux articles R. 5121-109 à R. 5121-114 [...]. Cette autorisation peut être refusée si le médicament présente ou est susceptible de présenter un risque pour la santé publique [...].* »

Dans le cas où le Distributeur en Gros à l'Exportation importe des produits depuis des pays tiers à l'EEE, sans autorisation de mise sur le marché en France, il devra au préalable demander une autorisation d'importation à l'ANSM. Cette autorisation a deux objectifs principaux, le premier est de permettre à l'ANSM de vérifier le flux physique emprunté par les produits importés et d'en apprécier le motif, le second est de permettre aux services des douanes de vérifier que les produits ont reçu l'autorisation de l'ANSM et qu'ils satisfont aux requis en matière de qualité^{xxii, 108}.

Cette demande est réalisée au moyen du formulaire de demande d'autorisation d'importation présenté en Annexe 5. Cette demande sera soumise à l'ANSM sur la plateforme Impexweb et devra contenir les informations suivantes¹⁰⁹ :

- 1° Le nom ou la raison sociale et l'adresse de la personne physique ou morale

^{xxii} Article R.5121-114 du Code de la Santé Publique

L'autorisation d'importation [...] est présentée lors du contrôle par les agents des douanes. [...]

Pour les médicaments importés pourvus de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8, de l'autorisation d'accès précoce au titre de l'article L. 5121-12 ou de l'enregistrement mentionné à l'article L. 5121-13, les agents des douanes contrôlent le numéro d'autorisation de mise sur le marché d'autorisation d'accès précoce ou d'enregistrement correspondant qui figure sur le conditionnement.

responsable de l'importation [...] ;

- 2° Le pays de provenance et, s'il est distinct, le pays d'origine du médicament ;
- 3° Son nom, sa composition, sa forme pharmaceutique, son dosage et sa voie d'administration ;
- 4° Les quantités importées ;
- 5° L'objectif de l'importation.

L'autorisation d'importation peut être demandée soit de manière ponctuelle pour une quantité donnée de produits importés, soit pour des opérations d'importation répétées sur une période maximale de 12 mois.

Une fois un formulaire complet reçu par l'ANSM, celle-ci dispose d'un délai de 45 jours pour donner sa réponse au demandeur. Le silence gardé de l'agence vaut refus de la demande^{xxiii, 110}.

Une fois l'autorisation d'importation reçue, le demandeur dispose de 3 mois pour la mettre en œuvre.

Nous venons de voir que plusieurs cas vont se présenter pour les approvisionnements d'un distributeur en gros à l'exportation. Ces cas dépendront de la provenance des produits (i.e. EEE ou hors EEE) et de la destination des produits (i.e. EEE ou hors EEE).

Il existe un moyen de s'abstenir de ces démarches de certification et de demande d'autorisation d'importation qui demande de réaliser des enregistrements auprès des services des douanes pour transporter les produits en suspension des droits et taxes. Nous décrirons ces démarches dans la section suivante.

2) Code des douanes et entrepôt douanier.

L'Annexe 21 des Bonnes Pratiques de Fabrication¹¹¹ énonce que *le terme "importation" désigne l'action d'importer physiquement un médicament, depuis l'extérieur du territoire de l'EEE/UE ; les transactions fiscales ne font pas partie de cette annexe. La certification par une personne qualifiée (QP) ou la confirmation, selon le cas, d'un lot d'un médicament n'a lieu qu'après l'importation physique et le dédouanement sur le territoire douanier d'un État de l'UE/EEE.*

^{xxiii} Article R.5121-113 du Code de la Santé Publique

Le silence gardé par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé vaut refus d'autorisation à l'expiration d'un délai de quarante-cinq jours à compter de la date de réception de la demande et du dossier complets mentionnés aux articles R. 5121-111 et R. 5121-112.

Certaines démarches douanières permettent de maintenir le produit en dehors du territoire douanier lorsqu'il ne fait que transiter sur le territoire national. Ce processus est appelé le régime de l'entrepôt douanier¹¹². L'objectif de ce dispositif est double : d'une part, il permet de simplifier les démarches douanières en effectuant les déclarations au préalable, d'autre part, il permet de s'affranchir des taxes à l'importation dans le cas où les produits sont réexportés, et enfin, il permet de s'affranchir de la certification des lots en vue de leur exportation, les produits étant considérés en transit c'est-à-dire hors du territoire de l'EEE.

Il existe deux types d'entrepôts douaniers, les entrepôts publics et privés. Dans le cadre de cette thèse, nous nous focaliserons sur les entrepôts douaniers privés.

Deux types d'entrepôts privés existent et le choix entre l'un et l'autre sera fait en fonction du volume d'activité prévu et du nombre de sites ouverts.

L'entrepôt privé avec agrément sera adapté aux flux modérés au sein d'un seul établissement. L'entrepôt privé sans agrément sera mieux adapté aux forts volumes prenant place sur différents sites de stockage.

Dans les deux cas, ces régimes imposeront un suivi strict des stocks, d'autant plus quand l'entrepôt accueille des produits stockés en suspension de droits et taxes et des produits apurés.

Le dépôt des demandes de régimes douaniers particuliers se fait via une plateforme en ligne au niveau européen : le portail TP-CDS. Une habilitation donnée par les services des douanes est nécessaire afin d'accéder à cette plateforme.

3) Exportation¹¹³

Après avoir effectué les démarches nécessaires à l'approvisionnement, le Distributeur en Gros à l'Exportation pourra exporter les produits hors du territoire national.

Selon le Code de la Santé Publique, l'exportation de médicaments ayant une AMM en France ne nécessite aucune formalité particulière et s'appuie sur leur AMM. L'Article L.5124-11 du Code de la Santé Publique¹¹⁴ précise que « *lorsque le médicament exporté ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché, l'établissement pharmaceutique qui l'exporte fournit à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette autorisation n'est pas disponible. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé communique ces raisons au ministre chargé de la santé du pays importateur* ».

Les certificats obtenus sont valables pour une durée de 3 ans¹¹⁵.

a) Déclaration d'Exportation

Afin d'obtenir ce certificat, le demandeur, qui doit être titulaire d'une autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique, adresse à l'ANSM une Déclaration d'Exportation Initiale (DEI) avant la première exportation. Cette déclaration doit être faite pour chaque spécialité pharmaceutique (une substance active, un dosage et une forme pharmaceutique) et pour tous les pays vers lesquels il sera exporté.

Le formulaire de déclaration d'exportation est présenté en Annexe 6.

Cette déclaration est accompagnée d'un dossier comprenant¹¹⁶ :

- 1° Le nom, le dosage et la forme pharmaceutique du médicament ;
- 2° Ses indications thérapeutiques ;
- 3° Sa présentation ;
- 4° Toutes informations pharmacologiques, toxicologiques et cliniques permettant d'apprécier les risques liés à son utilisation ;
- 5° Toutes informations chimiques, technologiques, pharmaceutiques et biologiques permettant de garantir la qualité des médicaments et notamment les méthodes de fabrication et de contrôle.

La DEI est soumise aux autorités pour évaluation via la plateforme Impexweb¹¹⁷ disponible sur le site de l'ANSM.

Toute modification des informations contenues dans la DEI devra faire l'objet d'une Déclaration d'Exportation Complémentaire en suivant la même procédure.

b) Certificat de Libre Vente et Certificat Médicament

Au-delà du Certificat d'exportation attribué par l'ANSM pour les produits ne bénéficiant pas d'une AMM en France, certains pays importateurs peuvent requérir d'autres documents afin d'autoriser l'importation du produit sur leur sol. Ces autres documents sont évalués par la Chambre de Commerce et d'Industrie peuvent être :

- Le Certificat de Libre Vente (CLV) qui atteste de la disponibilité d'une AMM en France ainsi que des conditions de fabrication du produit ;
- Le Certificat de Médicament (CM) ou encore Certificat de Produit Pharmaceutique ou Certificat OMS qui peut concerner les produits bénéficiant ou non d'une AMM en France

Le CLV ne peut être demandé que par le titulaire de l'AMM ou l'exploitant du produit en France. Un DGE devra donc s'adresser aux fournisseurs des produits afin de se le procurer. Ce certificat est demandé pour un pays importateur et pour l'ensemble des

produits exportés.

Les modalités de présentation des demandes sont disponibles sur le site internet de la Chambre de Commerce et d'Industrie compétente pour le lieu d'implantation de l'établissement¹¹⁸ et dans l'Avis au demandeur¹¹⁹ disponible sur le même site.

Le CM peut en revanche être demandé par un établissement autre que le titulaire de l'AMM ou l'exploitant du produit exporté. Le cas échéant, le dossier de demande devra être accompagné d'une attestation signée par le titulaire et/ou l'exploitant du produit l'autorisant à réaliser ces demandes en son nom. Dans le cas des produits ne bénéficiant pas d'une AMM en France, la demande est réalisée par l'établissement exportateur et comporte la Déclaration d'exportation validée par l'ANSM.

4) Etats des lieux d'un établissement pharmaceutique

Chaque année, et comme prévu par le Code de la Santé Publique à l'Article R.5124-46^{xxiv, 120}, les établissements pharmaceutiques en France devront soumettre à l'ANSM un état annuel d'établissement au plus tard entre le 1^{er} janvier et le 31 mars de chaque année. Le format et le contenu de cet état sont décrits dans une décision du directeur général de l'ANSM. La dernière version de cette décision a été signée le 7 août 2023¹²¹.

Les établissements Distributeurs en Gros à l'Exportation sont tenus de compléter :

- La Fiche A, qui contient les renseignements administratifs de l'établissement
- La Fiche F, dédiée aux établissements distributeurs

La fiche A doit reprendre les informations suivantes :

- Liste des établissements pharmaceutiques de l'entreprise
- Modifications de l'établissement depuis la dernière inspection
- Pharmaciens responsables intérimaires et adjoints dans l'établissement
- Organigrammes et postes clefs
- Effectifs
- Formations concernant des activités pharmaceutiques pendant les années en cours
- Liste des procédures

^{xxiv} Article R.5124-46 du Code de la Santé Publique

[...] Ils adressent chaque année au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé un état de leur établissement dont la forme et le contenu sont fixés, sur décision du directeur général de l'agence.

- Situation de l'établissement
- Plan des bâtiments
- Synthèse des inspections et auto-inspections
- Bilans des contrefaçons

La fiche F traite des items suivants qui permettent de donner une vision d'ensemble sur les activités du site :

- Répartition des fournisseurs en fonction de l'origine et du type de produits
- Répartition de la distribution en fonction du type de destinataires
- Brève description de l'organisation de la gestion de la qualité au sein de l'établissement
- Gestion des locaux (Description des locaux, Ventilation et maîtrise de la température, système de traitement de l'air, climatisation)
- Systèmes informatisés
- Prestataires

Les formulaires d'état annuel sont adressés via la plateforme en ligne démarches simplifiées.

5) Modifications de l'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique

Les activités au sein de l'établissement, l'environnement extérieur, des contraintes économiques ou logistiques peuvent amener l'entreprise titulaire de l'autorisation d'ouverture de l'établissement à effectuer des modifications pouvant inspecter ladite autorisation. Certaines de ces modifications doivent être présentées à l'ANSM pour autorisation et d'autres font uniquement l'objet d'une déclaration immédiate ou encore d'une déclaration dans les états annuels^{xxv}, ¹²². Les listes de modification ainsi que leur régime d'autorisation sont décrites dans une décision du Directeur Général de l'ANSM¹²³ et sont rappelées ci-dessous.

a) Modifications substantielles

Les modifications dites substantielles sont soumises à autorisation de l'ANSM avant leur mise en œuvre. La liste des modifications substantielles est définie par le Code

^{xxv} Article L.5124-3 du Code de la Santé Publique [...]

Toute modification substantielle des éléments de l'autorisation initiale est subordonnée à une autorisation préalable. Un décret en Conseil d'Etat fixe les cas de modification substantielle de l'autorisation initiale. Les autres modifications font l'objet d'une déclaration.

de la Santé Publique à l'Article R.5124-10¹²⁴ et sont les suivantes :

- 1° Une nouvelle activité pharmaceutique au sens de l'article R. 5124-2 ; [...]
- 6° La création de locaux dans lesquels sont réalisées des opérations pharmaceutiques de fabrication, d'importation, de distribution en gros ou de stockage ; [...]
- 8° Les modifications des conditions de stockage des médicaments classés comme stupéfiants pour les distributeurs en gros mentionnés aux 4° à 15° de l'article R. 5124-2 ; [...]

Les demandes de modification sont soumises comme les demandes d'autorisation d'ouverture initiales sur la plateforme démarches simplifiées et font l'objet d'une évaluation limitée à une période de 30 jours. Cette période d'évaluation peut être prolongée de 90 jours en cas de questions des inspecteurs en charge de l'évaluation. Pour les établissements distributeurs, l'autorisation peut être tacite si l'ANSM n'a pas donné de réponse à la fin du délai d'instruction prévu par la loi.

b) Modifications soumises à déclaration

Les modifications soumises à déclaration sont définies par le Code de la Santé Publique à l'Article R.5124-10-1¹²⁵ et sont les suivantes :

- 1° Changement de dénomination sociale de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture ;
- 2° Changement de forme juridique de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture ;
- 3° Transfert du siège social de l'entreprise titulaire d'une autorisation d'ouverture ;
- 4° Nomination d'un nouveau pharmacien responsable ;
- 5° Transfert de propriété ou mise en location-gérance de l'établissement pharmaceutique ;
- 6° Cessation d'une activité ou d'une opération pharmaceutique dans l'établissement pharmaceutique.

Ces modifications sont déclarées a postériori dans le mois suivant leur mise en œuvre sur la plateforme Démarches Simplifiées. L'ANSM peut déclarer son opposition au changement ou modifier l'autorisation d'ouverture dans les 3 mois suivant la déclaration.

c) Autres modifications

Toutes les autres modifications de l'établissement sont déclarées annuellement dans les états annuels dans la section A.2.c de la Fiche A. Cette déclaration sous forme tabulée contient les items suivants :

- Objet de la modification
- Localisation et référence aux plans
- Impact de la modification (modification des flux, capacité de stockage ...)
- Date de mise en œuvre effective

Il convient de fournir une analyse d'impact formalisée et les modalités de gestion de ces impacts.

CONCLUSION

Le Distributeur en Gros à l'Exportation, évolue dans un environnement réglementaire vaste, qui dépasse le champ de la seule réglementation pharmaceutique.

Les démarches nécessaires à l'ouverture de l'établissement pharmaceutique auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament devront être menées de front avec bien d'autres procédures d'enregistrements auprès du Tribunal de Commerce, des Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement ou encore des services des douanes.

Le Code de la Santé Publique énonce qu'une société accueillant un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou qu'un pharmacien doit participer à sa direction. Pour mener à bien ce projet, il devra s'entourer d'une équipe pluridisciplinaire lui permettant de maîtriser tous les aspects financiers, juridiques, logistiques, réglementaires, techniques, informatiques qui vont s'imposer au fur et à mesure du processus d'autorisation.

L'ouverture de l'établissement, malgré les difficultés qu'elle peut comporter n'est qu'un point de départ. La maîtrise de la qualité au sein de l'établissement devra sans cesse être remise en question au travers du processus d'amélioration continue afin de conserver cette autorisation. La réglementation étant en constante évolution, un processus de veille devra être appliqué afin d'anticiper les évolutions réglementaires et de s'adapter aux contraintes qu'elles constituent. L'exemple de la sérialisation, en développement dans la plupart des pays du monde actuellement est un bon exemple des défis qui peuvent se présenter aux entreprises engagées dans la distribution dans un contexte international.

Avec la signature en 2025 d'un nouveau règlement européen venant amender la Directive 2001/83/CE, de nouveaux défis vont se présenter aux établissements distributeurs, notamment avec les nouvelles règles concernant la gestion des ruptures de produits pharmaceutiques, sujet qui prend de plus en plus d'ampleur au niveau français, européen et mondial.

Annexe 1 : Format de l'Annexe 1 d'une autorisation d'ouverture en France

CHAMP DE L'AUTORISATION DE DISTRIBUTION EN GROS - ANNEXE 1 (distributeur)

Nom et adresse de l'établissement :

1. MÉDICAMENTS / MEDICINAL PRODUCTS
1.1 - avec une autorisation de mise sur le marché dans un/des pays de l'Espace Économique Européen/ <i>with a Marketing Authorisation in EEA country(s)</i>
1.2 - sans autorisation de mise sur le marché dans l'Espace Économique Européen et destinés au marché de l'EEE */ <i>without a Marketing Authorisation in the EEA and intended for EEA market*</i>
1.3 - sans autorisation de mise sur le marché dans les pays de l'Espace Économique Européen et destinés à l'exportation/ <i>without a Marketing Authorisation in the EEA and intended for exportation</i>
2. OPÉRATIONS DE DISTRIBUTION EN GROS AUTORISÉES / AUTHORISED WHOLESALE DISTRIBUTION OPERATIONS
2.1 - Acquisition / <i>Procurement</i>
2.2 - Stockage / <i>Holding</i>
2.3 - Approvisionnement / <i>Supply</i>
2.4 - Exportation / <i>Export</i>
2.5 - Autre (s) activité (s) : (à préciser) / <i>Other activities(s): (please specify)</i>
3. MÉDICAMENTS AYANT DES EXIGENCES PARTICULIÈRES / MEDICINAL PRODUCTS WITH ADDITIONAL REQUIREMENTS
3.1 - Produits selon l'article 83 de la directive 2001/83/CE ¹ / <i>Products according to Art. 83 of 2001/83/EC</i>
3.1.1 - Médicaments stupéfiants ou médicaments psychotropes / <i>Narcotic or psychotropic products</i>
3.1.2 - Médicaments dérivés du sang / <i>Medicinal products derived from blood</i>
3.1.3 - Médicaments immunologiques / <i>Immunological medicinal products</i>
3.1.4 - Radiopharmaceutiques (incluant les kits radiopharmaceutiques) / <i>Radiopharmaceuticals (including radionuclide kits)</i>
3.2 - Gaz médicaux / <i>Medicinal gases</i>
3.3 - Produits de la chaîne du froid (nécessitant des conditions de stockage à basse température) / <i>Cold chain products (requiring low temperature handling)</i>
3.4 - Autre (s) produits : (préciser ici) / <i>Other products: (please specify here)</i>

Restrictions ou clarifications liées au champ d'application de l'autorisation de distribution en gros :

.....
Date :

Nom et signature de la personne responsable de l'autorité compétente française (ANSM)

¹Sans préjudice des autres autorisations qui pourraient être requises par la législation nationale

*Article 5 de la directive 2001/83/CE ou article 83 du règlement (CE) N°726/2004

**Annexe 2 : Statut des établissements habilités à distribuer à l'exportation des produits n'ayant pas d'AMM dans l'EEA
(Extrait au 13/05/2019)**

Authorisation Holder	Site Details	Authorisation Number	Authorisation Date	Champ d'application de l'autorisation de distribution	Activités autorisées	Type d'établissement distributeur
ACTIVE REPARTITION	ACTIVE REPARTITION - MARCOUSSIS, Les Masures de Beauvert, MARCOUSSIS, 91460, France	D 16/374	2016-11-14	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Grossiste, distributeur en gros à l'exportation
ALLOGA France	ALLOGA FRANCE, Pôle Jules Verne 20 avenue de l'Etoile du Sud, ZI la Croix de Fer, GLISY, 80440, France	MM 18/100	2018-05-28	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Dépositaire
ALLOGA France	ALLOGA FRANCE, Pôle Jules Verne 20 avenue de l'Etoile du Sud, ZI la Croix de Fer, GLISY, 80440, France	MM 17/193	2017-12-15	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, Distributeur de médicaments expérimentaux
ALLOGA France	ALLOGA FRANCE, ZAC Artoipole 2, 970 allée de Belgique, BP 42042, ARRAS, 62060, France	MM 16/076	2016-03-22	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, Distributeur de médicaments expérimentaux
ALLOGA France	ALLOGA FRANCE - SEICHES SUR LE LOIR, ZA les Mulotières, SEICHES SUR LE LOIR, 49140, France	MM 16/077	2016-03-22	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, Distributeur de médicaments expérimentaux
ALLOGA France	ALLOGA FRANCE, ZAC de Chapotin Sud, CHAPONNAY, 69970, France	MM 17/106	2017-05-18	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation)	Mixte : Exploitant, Dépositaire, Distributeur de médicaments expérimentaux
AMATSIAQUITAINE	AMATSIAQUITAINE, Zone Industrielle d'Artigues, Avenue Gay Lussac, ARTIGUES PRES BORDEAUX, 33370, France	MM 18/179	2018-10-29	1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur de médicaments expérimentaux
ARVATO SERVICES HEALTHCARE FRANCE SAS	ARVATO SERVICES HEALTHCARE FRANCE SAS - TORVILLIERS, Zone d'Activités de Torvilliers, TORVILLIERS, 10440, France	MM 14/518	2014-11-07	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, Distributeur en gros à l'exportation
ARVATO SERVICES HEALTHCARE FRANCE SAS	ARVATO SERVICES HEALTHCARE FRANCE SAS, ZAC du Chêne Fiacre, rue des Temps Modernes,CHANTELOUP EN BRIE, 77600, France	MM 14/517	2014-11-07	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, Distributeur en gros à l'exportation
ASSISTANCE MEDICALE	ASSISTANCE MEDICALE TOIT DU MONDE, 81 avenue du	MD 18/056	2018-03-13	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Etablissement distributeur en

TOIT DU MONDE	Maréchal Joffre, NANTERRE, 92000, France					gros à vocation humanitaire
ASSISTANCE PUBLIQUE HOPITAUX DE PARIS (AP-HP)	ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE DE L'AP-HP (ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS) - PARIS, AGEPS, 7 rue du Fer à Moulin, PARIS, 75005, France	MM 14/300	2014-10-06	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation)	Exploitant
ASSOCIATION TULIPE (URGENCE ET SOLIDARITE INTERNATION ALE DES ENTREPRISES DU MEDICAMENT)	ASSOCIATION TULIPE (URGENCE ET SOLIDARITE INTERNATIONALE DES ENTREPRISES DU MEDICAMENT) - AULNAY SOUS BOIS, ZI Garonor Bâtiment 1 Cellules 19 et 20, AULNAY SOUS BOIS, 93618, France	MD 17/102	2017-05-18	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Etablissement distributeur en gros à vocation humanitaire
AYIKA	AYIKA - TOURNEFEUILLE, 3 Impasse Marcel Paul, TOURNEFEUILLE, 31170, France	MM 17/042	2017-03-02	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation)	Mixte : Exploitant, Distributeur en gros à l'exportation
B & O PHARM	B & O PHARM, 500 rue de l'Hers, Zone d'activité de la Masquère, ESCALQUENS, 31750, France	MM 18/080	2018-04-13	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation)	Mixte : Exploitant, Distributeur en gros à l'exportation
BIOCODEX	BIOCODEX - COMPIEGNE, Chemin d'Armancourt, ZAC de Mercières Zone 1, COMPIEGNE, 60200, France	MD 17/135	2017-07-06	1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur de médicaments expérimentaux
CAILLEAU PHARMACEUT IQUE	CAILLEAU PHARMACEUTIQUE - CHEMILLE EN ANJOU, 6 rue de Strasbourg, Zone Anjou Actiparc des 3 Routes Ouest, CHEMILLE EN ANJOU, 49120, France	D 16/279	2016-09-15	1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation)	Distributeur en gros de plantes médicinales
CAP DEPO	CAP DEPO - BOURG ACHARD, allée Delamare Debouteville, ZAC de Quicangrogne Bâtiment 1, BOURG ACHARD, 27310, France	D 13/154	2013-09-17	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, Distributeur de médicaments expérimentaux, Centrale d'achat pharmaceutiqu e
CENTRE SPECIALITES EXPORT PHARMA	CENTRE SPECIALITES EXPORT PHARMA, ZAC du Biopôle Clermont-Limagne, rue Blaise Pascal - Voie C1, Lieu-dit La Montille, SAINT BEAUZIRE, 63360, France	D 19/068	2019-04-03	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation

CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES	CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES, 76-78 avenue du Midi, COURNON D'AUVERGNE, 63800, France	MM 16/129	2016-05-18	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation; distribution en gros de médicaments à base de plantes)	Mixte : Dépositaire; Distributeur en gros à l'exportation; Distributeur de médicaments expérimentaux; Distributeur en gros de plantes médicinales; Exploitant.
CEREPHARM	CEREPHARM - WISSOUS, 1 rue du Vaulorin, WISSOUS, 91320, France	D 17/008	2017-01-16	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
CEREPHARM	CEREPHARM - SAVIGNY LE TEMPLE, 22 rue Alfred de Musset, SAVIGNY LE TEMPLE, 77176, France	D 14/270	2014-05-23	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
COLCA MEDICAL & SCIENTIFIC	COLCA MEDICAL & SCIENTIFIC - GREZIEU LA VARENNE, 1 rue de la Chaudanne, Zone Artisanale les Ferrières, GREZIEU LA VARENNE, 69290, France	MM 18/017	2018-01-17	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, Distributeur de médicaments expérimentaux
COMPTOIR PHARMACEUTIQUE CORSE - COPHAC	COMPTOIR PHARMACEUTIQUE CORSE - COPHAC, Arbucetta, lot n° 22, BIGUGLIA, 20620, France	MD 19/008	2019-01-21	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
CONTINENTAL PHARMACEUTIQUE	Continental Pharmaceutique, Boulevard de l'île aux oiseaux, GRAND COURONNE, 76530, France	D18/124	2018-06-28	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
CONTINENTAL PHARMACEUTIQUE	CONTINENTAL PHARMACEUTIQUE - LE GRAND QUEVILLY, ZAC du Grand-Launay, 8 avenue Paul Delorme, LE GRAND QUEVILLY, 76120, France	MD 17/108	2017-05-19	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE	COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE, Place Lucien Auvert, MELUN, 77020, France	MM 18/010	2018-01-11	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation)	Mixte : Exploitant, Dépositaire, Distributeur en gros à l'exportation, Distributeur en gros de plantes médicinales
CREAPHARM CLINICAL SUPPLIES	CREAPHARM CLINICAL SUPPLIES, avenue Robert Schuman, REIMS, 51100, France	MM 18/135	2018-07-12	1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur de médicaments expérimentaux
CREAPHARM CLINICAL SUPPLIES	CREAPHARM CLINICAL SUPPLIES, ZA Air-Space, avenue de Magudas CS 2007, LE HAILLAN CEDEX, 33187, France	MM 18/134	2018-07-12	1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur de médicaments expérimentaux

D2P PHARMA	D2P PHARMA - BOIS GUILLAUME, ZAC Leader, rue Gustave Eiffel, BOIS GUILLAUME, 76230, France	MD 14/154	2014-06-06	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Grossiste, distributeur en gros à l'exportation
DIRECT	DIRECT - LA GARDE, 130 avenue Marcelin Berthelot, ZI Toulon Est, LA GARDE, 83130, France	MD 17/181	2017-08-18	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
DISTRIMEX	DISTRIMEX - ROGERVILLE, Parc Logistique Pont Normandie, Port Autonome N° 4893, ROGERVILLE, 76700, France	D 16/154- MOD1	2016-11-09	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
E.P. DIS	EP DIS - LE GRAND QUEVILLY, 8 avenue Paul Delorme, ZAC du Grand Launay, LE GRAND QUEVILLY, 76120, France	MD 17/018	2016-01-24	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
ETABLISSEMENT DE RAVITAILLEMENT SANITAIRE DES ARMEES	ETABLISSEMENT DE RAVITAILLEMENT SANITAIRE DES ARMEES - MARSEILLE, Camp de Sainte-Marthe, rue Jean Queillau, MARSEILLE, 13014, France	MD 16/082	2016-03-22	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (ERSA)	Distributeur en gros du service des armées
ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE HUMANITAIRE DE L'ORDRE DE MALTE FRANCE - EPHOM FRANCE	ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE HUMANITAIRE DE L'ORDRE DE MALTE FRANCE - EPHOM FRANCE - BOIS D'ARCY, 1 rue Abel Gance, BOIS D'ARCY, 78390, France	D 13/186	2013-09-11	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Etablissement distributeur en gros à vocation humanitaire
EUR.IM.EX. PHARMA	EUR.IM.EX. PHARMA - ETRELLES, Parc d'Activité d'Etelles Sud-Est, le Piquet, ETRELLES, 35370, France	MD 16/351	2016-11-21	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, distributeur en gros à l'exportation
EUROFINS AMATSI ANALYTICS	AMATSIGROUP, AMATSI, 17 parc des Vautes, SAINT GELY DU FESC, 34980, France	MM 18/097	2018-05-16	1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur de médicaments expérimentaux
EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL	EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL - LENTILLY, 10 rue de l'Aqueduc, ZI du Charpenay, LENTILLY, 69210, France	MM 17/168	2017-07-20	1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur de médicaments expérimentaux
EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL	EUROFINS PHARMA QUALITY CONTROL - LES ULIS, ZI de Courtaboeuf, 9 avenue de Laponie, LES ULIS, 91940, France	MM 17/107	2017-05-30	1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur de médicaments expérimentaux

EUROMEDEX FRANCE	EUROMEDEX FRANCE - SOUFFELWEYERSHEI M, 24 rue des Tuileries, SOUFFELWEYERSHEI M, 67460, France	MD 17/130	2017-06-07	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Grossiste, distributeur en gros à l'exportation
EVOLUPHARM	EVOLUPHARM - AUNEUIL, rue Irène Caron, ZI d'Auneuil, AUNEUIL, 60390, France	MM 18/013	2018-01-11	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation)	Mixte : Exploitant, Dépositaire, Distributeur en gros à l'exportation
GALIEN	GALIEN - GIMONT, ZA les Hauts de Lafourcade, GIMONT, 32200, France	MM 15/160	2015-12-15	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, Distributeur en gros à l'exportation
GPG SAS	GPG SAS - LES ABYMES GUADELOUPE, Parc d'Activités la Providence, Dothémare, LES ABYMES, 97139, France	D 15/108	2015-04-20	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Dépositaire
GROUPE REPARTITION SERVICES (G.R.S.)	GROUPE REPARTITION SERVICES (G.R.S.) - TRAPPES, 2 avenue Le Verrier, avenue Jean- Pierre Timbaud, ZI Trappes, TRAPPES, 78190, France	MD 18/045	2018-03-02	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
INRESA	INRESA, 1 rue Jean Monnet, BARTENHEIM, 68870, France	MM 18/137	2018-07-05	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation)	Mixte : Exploitant, Distributeur en gros à l'exportation
INTERMED EXPORTATIO N	INTERMED EXPORTATION - HYERES, 594 Chemin de la Source, ZI de Saint Martin, HYERES, 83400, France	MD 15/116	2015-04-24	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
INTSEL CHIMOS	INTSEL CHIMOS - SAINT CLOUD, 1 rue Royale, 162 Bureaux de la Colline, SAINT CLOUD, 92210, France	MM 17/140	2017-07-06	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation)	Mixte : Exploitant, Distributeur en gros à l'exportation
LABORATOIR E CEVIDRA	LABORATOIRE CEVIDRA - GRASSE, 45 boulevard Marcel Pagnol, GRASSE, 06130, France	MM 15/379	2016-01-04	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation)	Mixte : Exploitant, Dépositaire, Distributeur en gros à l'exportation
LABORATOIR E CHAUVIN	LABORATOIRE CHAUVIN - AUBENAS, zone Industrielle Ripotier Haut, AUBENAS, 07200, France	MM 16/019	2016-01-15	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
LABORATOIR E D'AROMATHE RAPIE DE PHYTOTHERA PIE ET D'HOMEOPAT HIE	LABORATOIRE D'AROMATHERAPIE DE PHYTOTHERAPIE ET D'HOMEOPATHIE TRADITIONNELLE - LAPHT PHYTOFRANCE - CANDILLARGUES, La	MD 17/043	2017-03-02	1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation)	Distributeur en gros de plantes médicinales

TRADITIONNELLE - LAPHT PHYTOFRANC	Gastade route Départementale 106, CANDILLARGUES, 34130, France					
LABORATOIRES GALDERMA	LABORATOIRES GALDERMA - ALBY SUR CHERAN, ZI Montdésir, ALBY SUR CHERAN, 74540, France	MM 18/037	2018-02-16	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, distributeur en gros à l'exportation
LABORATOIRES IPHYM	LABORATOIRES IPHYM - JONAGE, 2053 avenue Henri Schneider, JONAGE, 69330, France	MM 16/185	2016-10-06	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5	Mixte : Exploitant, Distributeur en gros de plante médicinale
LABORATOIRES LAFRAN	LABORATOIRES LAFRAN, 12 rue Jacquard, ZI La Madeleine, EVREUX, 27000, France	MM 18/140	2018-07-13	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
LABORATOIRES LEO	LABORATOIRES LEO, 39 route de Chartres, VERNOUILLET, 28500, France	MM 18/207	2018-12-13	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
LABOREX SAINT MARTIN	LABOREX SAINT MARTIN - SAINT MARTIN, 16-17 LOTISSEMENT HOPE ESTATE LIEU DIT ESPERANCE, SAINT MARTIN, 97150, France	MD 14/125	2014-05-28	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Grossiste, distributeur en gros à l'exportation
LUCANE PHARMA	LUCANE PHARMA - PARIS, 172 rue de Charonne, PARIS, 75011, France	MM 18/038	2018-02-20	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation)	Mixte : Exploitant, Distributeur en gros à l'exportation
MEDECINS SANS FRONTIERES LOGISTIQUE	MEDECINS SANS FRONTIERES LOGISTIQUE - MERIGNAC, 3 rue du Domaine de la Fontaine, MERIGNAC, 33700, France	MD 17/192	2017-09-06	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Etablissement distributeur en gros à vocation humanitaire
MEDECINS SANS FRONTIERES LOGISTIQUE	MEDECINS SANS FRONTIERES LOGISTIQUE - BLANQUEFORT, 22 rue de Saint Exupéry, Parc d'activités des Lacs, BLANQUEFORT, 33290, France	D 16/153	2016-06-07	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Etablissement distributeur en gros à vocation humanitaire
MEDICAL EXPORT	MEDICAL EXPORT, 4 rue Lamarck, SAINT-BRIEUC, 22000, France	D 18/110	2018-06-04	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
MEDICAL EXPORT	MEDICAL EXPORT - SAINT BRIEUC, 1 impasse Saint-Simon, SAINT BRIEUC, 22000, France	MD 16/328	2016-11-08	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
MEDICAMENTS EXPORT	MEDICAMENTS EXPORT - MERIGNAC, 17 avenue Rudolf Diesel, MERIGNAC, 33700, France	MD 13/189	2013-11-13	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation

MEDICOR	MEDICOR - LOGNES, Parc de Courcerin, allée Lech Walesa Bâtiment D (lot 8), LOGNES, 77185, France	MD 17/205	2017-09-18	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
MEDSUPPLY INTERNATION AL	MEDSUPPLY INTERNATIONAL - COIGNIERES, 29 avenue de la Gare Village Expo 2, Lieu dit les Broderies, COIGNIERES, 78310, France	MM 17/073	2017-05-03	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
MEMO PHARMA EXPORT	MEMO PHARMA EXPORT, 14 avenue de l'Etang, ZI de Fontcouverte, AVIGNON, 84000, France	MD 19/045	2019-03-11	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
MOVIANTO FRANCE	MOVIANTO FRANCE, ZAC des Tulipes Sud, 4 avenue du 21ème siècle, GONESSE, 95500, France	MM 16/127	2016-05-09	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, Distributeur de médicaments expérimentaux
NORCAP	NORCAP - ROUBAIX, 55 avenue Jules Brame, ROUBAIX, 59100, France	MD 17/238	2017-11-15	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Centrale d'achat pharmaceutiqu e, Distributeur en gros à l'exportation
ORPHAN EUROPE	ORPHAN EUROPE - NANTERRE, Eco River Parc, 30 rue des Peupliers, NANTERRE, 92000, France	FD 16/204	2016-07-11	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
PANPHARMA	PANPHARMA, ZI du Clairay, LUITRE, 35133, France	MM 18/113	2018-06-13	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation)	Mixte : Exploitant, Distributeur en gros à l'exportation
PHARMA CDI CERTIFIED DISTRIBUTION INTERNATION AL	PHARMA CDI CERTIFIED DISTRIBUTION INTERNATIONAL - RUNGIS, 8/12 rue des Cévennes, Zone Silic 516, RUNGIS, 94150, France	MD 16/405	2016-12-15	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, distributeur en gros à l'exportation
PHARMA LAB	PHARMA LAB - GONDREVILLE, Zone Internationale d'Activités de Gondreville- Fontenoy, Lieudit Aux Loups, GONDREVILLE, 54840, France	MD 14/46	2014-04-09	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation
PHARMACIE HUMANITAIRE INTERNATION ALE	PHARMACIE HUMANITAIRE INTERNATIONALE - NIMES, 130 et 140 avenue Amédée Bollée, NIMES, 30900, France	MD 16/074	2016-03-17	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Etablissement distributeur en gros à vocation humanitaire
PHARMEL	PHARMEL - EPERNON, 12 rue des Longs Réages, EPERNON, 28230, France	MD 16/051	2016-02-11	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros à l'exportation

PIEX SOCIETE PHARMACEUTIQUE D'IMPORT EXPORT	PIEX SOCIETE PHARMACEUTIQUE D'IMPORT EXPORT - LES ULIS, 3-7 avenue du Cap Horn, LES ULIS, 91940, France	MD 16/397	2016-12-01	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, distributeur en gros à l'exportation
PLANETPHARMA	PLANETPHARMA - GRAND QUEVILLY, ZAC du Grand Launay, 4 avenue Victor Grignard, GRAND QUEVILLY, 76120, France	MD 14/351	2014-07-07	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, Distributeur en gros à l'exportation
RBP PHARMA SAS	RBP PHARMA SAS - SAINT JEAN D'ILLAC, Parc d'Activités Les Cantines, SAINT JEAN D'ILLAC, 33127, France	D 13/195	2013-09-11	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Grossiste répartiteur
RECI PHARM FONTAINE	RECI PHARM FONTAINE - FONTAINE LES DIJON, Rue des Prés Potets, FONTAINE LES DIJON, 21121, France	MM 14/536	2014-12-18	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, Distributeur en gros à l'exportation
ROCHE	ROCHE - ROSNY SOUS BOIS, Avenue Faidherbe, ZAC de la Garenne, ROSNY SOUS BOIS, 93110, France	MM 15/08	2015-01-16	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Distributeur en gros à l'exportation, Distributeur de médicaments expérimentaux
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE - CROISSY BEAUBOURG, 18 rue des Vieilles Vignes, CROISSY BEAUBOURG, 77183, France	MM 15/64	2015-03-11	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, Distributeur en gros à l'exportation
SAS JARMAT - (ADP)	SAS JARMAT - (ADP) - REVENTIN VAUGRIS, ZA DU SALUANT, REVENTIN VAUGRIS, 38121, France	MD 17/219	2017-12-14	1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation)	Distributeur en gros de plantes médicinales
SOCIETE DES GAZ INDUSTRIELS DE LA GUADELOUPE (SOGIG)	SOCIETE DES GAZ INDUSTRIELS DE LA GUADELOUPE (SOGIG) - POINTE A PITRE (GUADELOUPE), Lauricisque ZI Bergevin, BP 411, POINTE A PITRE (GUADELOUPE), 97163, France	MM 17/082	2017-04-26	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4 ; 2.5 (Exploitation)	Mixte : Exploitant, Distributeur en gros de gaz à usage médical
STEF LOGISTIQUE SANTE	STEF LOGISTIQUE SANTE - STRASBOURG, 35 rue de Calais, STRASBOURG, 67100, France	MM 15/274	2015-09-04	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, Distributeur de médicaments expérimentaux
TEDIS	TEDIS - VILLEBON SUR YVETTE, 9 avenue d'Ouessant, VILLEBON SUR YVETTE, 91140, France	MD 16/407-MOD1	2017-06-14	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, distributeur en gros à l'exportation
TEDIS	TEDIS - VILLEBON SUR YVETTE, 9 avenue d'Ouessant, VILLEBON	MD 16/407	2016-12-15	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, distributeur en

	SUR YVETTE, 91140, France					gros à l'exportation
THERADIS PHARMA	THERADIS PHARMA, 41 chemin des Presses, CAGNES SUR MER, 06800, France	MM 18/144	2018-07-18	1.2 ; 1.3	2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur de médicaments expérimentaux
TRIDEM DISTRI	TRIDEM DISTRI, 500 rue de l'Hers, Zone d'Activité Commerciale de la Masquère, ESCALQUENS, 31750, France	MM 19/033	2019-02-07	1.1 ; 1.2 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Mixte : Dépositaire, distributeur en gros à l'exportation et centrale d'achat pharmaceutique
UNIVAR	UNIVAR, Rue Jacquard, Zone Industrielle, GENAY, 69730, France	D 17/161-MOD1	2017-12-27	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros de produits intermédiaires destinés à une transformation ultérieure par un fabricant autorisé
UNIVAR	UNIVAR, Rue Jacquard, Zone Industrielle, GENAY, 69730, France	D 17/161	2017-07-18	1.1 ; 1.3	2.1 ; 2.2 ; 2.3 ; 2.4	Distributeur en gros de produits intermédiaires destinés à une transformation ultérieure par un fabricant autorisé

Annexe 3 : Modèle d'extrait du registre du commerce et des sociétés



Greffes du Tribunal de Commerce de Paris
1 quai de la Corse 75198 Paris Cedex 04

KBIS

EXTRAIT DU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS
au 27 février 2011

IDENTIFICATION

Dénomination Sociale :
Numéro d'identification :
Numéro de gestion :
Date d'immatriculation : 30 mai 2008

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE MORALE

Forme juridique : Société à responsabilité limitée
Au capital de :
Sigle :
Adresse du siège :
Activités principales de la société :
Durée de la société : Jusqu'au 29 mai 2107
Date d'arrêté des comptes : le 31/12
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif :
Publication :

ADMINISTRATION

Gérant

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE ET L'ETABLISSEMENT

Origine du fonds ou de l'activité :
Activité :
Adresse de l'établissement principal :
Début d'exploitation le :
Mode d'exploitation :

FIN DE L'EXTRAIT

Délivré à Paris, le 28 février 2011

Le Greffier,



LEGALE

Greffes du Tribunal de Commerce de Paris DRCS 28/02/2011 14:30:02 Page 1/1 (2) *115809076*

Annexe 4 : Note Technique du Dossier de demande d'autorisation d'ouverture

1



Dossier de demande d'ouverture d'un établissement pharmaceutique distributeur	
<p>Ce dossier de demande d'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique vise à permettre à l'ANSM d'évaluer, y compris en l'absence d'enquête préalable dans les locaux, l'adéquation entre l'organisation mise en place par le demandeur et les exigences réglementaires en vigueur. Il doit démontrer que le demandeur a non seulement une connaissance approfondie de l'activité revendiquée et de ses contraintes (circuit des produits distribués, liens avec les autres intervenants [titulaire d'AMM, fabricant, importateur, distributeur, prestataires, maison-mère, etc.]) mais qu'il a également une parfaite conscience des points critiques de celle-ci et qu'il dispose des moyens adaptés pour les maîtriser.</p> <p>Toutes les rubriques doivent être renseignées et toute absence de réponse doit être justifiée.</p>	
RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS SUR LE DEMANDEUR	
Entreprise/organisme	
• dénomination sociale (conforme au Kbis)	
• forme juridique	
• adresse du siège social	
• n° SIREN (9 chiffres)	
Etablissement objet de la demande	
• adresse de l'établissement	
• n° SIRET (14 chiffres)	
Pharmacien responsable	
• nom et prénom	
• adresse électronique	
• téléphone et téléphone portable	
PIÈCES A FOURNIR	
(cf. décision du directeur général de l'ANSM en vigueur)	
Les pièces concernant l'entreprise : toute pièce justificative de la constitution de la personne morale selon les dispositions légales et réglementaires en vigueur	
<ul style="list-style-type: none">• dans le cas d'une société : un extrait du registre du commerce et des sociétés datant de moins de trois mois et faisant apparaître le pharmacien responsable en qualité de dirigeant de l'entreprise;• dans le cas d'une association : la copie des statuts complets, datés et dûment signés et l'attestation de déclaration à la préfecture ;• dans le cas d'un groupement d'intérêt public, la convention constitutive, ou toute autre pièce justificative de la constitution de la personne morale selon les dispositions légales et réglementaires en vigueur.	
<i>L'extrait du registre du commerce et des sociétés ou l'objet des statuts de l'association ou de l'organisme mentionne au moins la ou les activités pharmaceutiques pour lesquelles une autorisation est demandée.</i>	
Pièces concernant le pharmacien responsable et le pharmacien responsable intérimaire	
<ul style="list-style-type: none">• la copie de la décision intégrale de l'organe social compétent de la personne morale, datée et dûment signée, portant désignation du pharmacien responsable. La décision précise le mandat social du pharmacien responsable et ses pouvoirs qui doivent être conformes aux dispositions des articles R. 5124-34 et R. 5124-36 du CSP	

<ul style="list-style-type: none"> la copie d'un certificat d'inscription ou de radiation ou une lettre de validation d'expérience ayant été délivré(s) par l'Ordre des pharmaciens (sections C, A ou E) ; ces documents doivent permettre de justifier que le pharmacien responsable dispose de l'expérience prévue aux articles R. 5124-16 à 18 du code de la santé publique
<ul style="list-style-type: none"> l'engagement signé du pharmacien responsable à disposer d'un pharmacien responsable intérimaire au plus tard à l'ouverture effective de l'établissement pharmaceutique
<p>Pièces concernant l'établissement pharmaceutique</p>
<p><i>Le dossier doit définir clairement et précisément le périmètre de l'établissement pharmaceutique (pour lequel la réglementation s'applique), en particulier s'il n'est pas confondu avec le périmètre du site occupé par l'entreprise.</i></p> <p><i>Le dossier doit pouvoir démontrer que les principes des BPDG concernant les locaux s'appliquent, en particulier :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> les locaux concernés par les activités pharmaceutiques doivent être conçus et agencés de façon à permettre la bonne réalisation des opérations ; il doit exister une adéquation entre les surfaces des locaux affectés aux zones d'activité (réception, stockage, préparation de commande, expédition, etc.) et le volume global d'activité envisagé. <p><i>Un établissement pharmaceutique doit, en outre, avoir une complète indépendance vis-à-vis de son environnement proche ; dans le cas où il serait implanté dans les mêmes bâtiments que d'autres sociétés, les moyens assurant la séparation doivent être décrits dans le dossier.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> l'engagement signé du pharmacien responsable confirmant que les locaux concernés par la demande seront occupés légalement et à quel titre (propriété, location, mise à disposition, etc.), et précisant, si l'entreprise n'est pas propriétaire, la durée légale pendant laquelle elle disposera de ces locaux
<p><i>Préciser l'adresse exacte des locaux, en cohérence avec tous les autres documents du dossier.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> l'organigramme projeté reflétant l'organisation pharmaceutique de l'établissement, sur lequel figureront les postes clés (préciser s'ils sont occupés par des pharmaciens) et les liens hiérarchiques et fonctionnels
<ul style="list-style-type: none"> un document officiel justifiant l'adresse physique de l'établissement
<p><i>Extrait LBis, extrait Kbis, document de la mairie, avis de situation de l'INSEE, etc.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> un document officiel justifiant le numéro de SIRET, dès son attribution
<p><i>Il convient de s'assurer de la cohérence des adresses de l'établissement citées dans l'ensemble des rubriques du dossier de demande.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> la description de l'établissement présentant l'emplacement du site et son environnement, ses interfaces avec la (les) société(s) voisine(s), sa superficie, le type de bâtiments
<p><i>Cette description permet :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> de situer l'établissement dans son environnement immédiat (voisinage : nom et activité) et au sein du bâtiment (immeuble, entrepôt, etc.) dans lequel il est implanté, d'identifier les risques potentiels, par exemple proximité d'activités industrielles classées notamment SEVESO (dans ce cas, les mesures prises pour maîtriser les risques doivent être décrites), d'apprécier l'interface avec la (les) société(s) voisine(s) et donc de démontrer l'autonomie nécessaire de l'établissement pharmaceutique. <p><i>Cette description peut s'accompagner de photographies des locaux.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> le plan de situation permettant de situer l'établissement par rapport à son environnement immédiat sur lequel figureront les voies de chemin de fer, les voies publiques, les points d'eau, canaux et cours d'eau
<p><i>Le plan de situation accompagne la description de l'établissement (une vue satellite avec les indications lisibles des rues peut convenir).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> le plan de masse indiquant tous les bâtiments de l'établissement avec leur affectation, et dans le cas de bâtiments partagés, les interfaces avec les autres sociétés
<p><i>Le plan de masse est distinct du plan de situation ; il mentionne les limites de l'établissement (périmètre pharmaceutique) et permet de visualiser toutes les ouvertures et les interfaces avec l'extérieur ; il comporte une échelle, une légende et il est orienté.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> un plan coté des locaux précisant notamment toutes les ouvertures et accès et la localisation des contrôles d'accès, les lieux d'exercice des opérations pharmaceutiques, et le cas échéant, les locaux affectés à d'autres activités
<p><i>Pour toutes les activités, les plans fournis doivent être lisibles, comporter une légende, faire apparaître toutes les ouvertures et préciser leur nature (portes, fenêtres, issues de secours), indiquer le bureau du pharmacien responsable ou du pharmacien délégué. Ils doivent en outre refléter l'agencement prévu au moment de l'ouverture effective.</i></p> <p><i>Les divers flux doivent être clairement identifiables.</i></p> <p><i>En cas de partage de bâtiment, les interfaces avec les sociétés voisines [zones potentiellement communes telles que les zones d'accueil, certains locaux sociaux (salle de repos, cafétéria), etc.] doivent également être bien identifiées.</i></p> <p><i>Doivent apparaître sur les plans, clairement identifiés les lieux d'exercice des opérations pharmaceutiques de distribution (réception, stockage, préparation de commande, expédition, etc.) et les zones spécifiques (produits défectueux, produits retournés ou rappelés, zones à température dirigée, stupéfiants, etc.).</i></p> <p><i>Les plans doivent être en cohérence avec la note technique.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> un ou plusieurs plans précisant les flux des personnes, des produits pharmaceutiques

<ul style="list-style-type: none"> • un plan précisant l'implantation des équipements principaux • date d'ouverture envisagée de l'établissement et, s'il y a lieu, le calendrier de réalisation des travaux ; le planning comprend notamment les phases de qualification et de validation (locaux, équipements, système informatisé, etc.)
<p><i>L'ouverture d'un établissement pharmaceutique est soumise à autorisation préalable. Le dépôt de la demande doit être compatible avec le délai d'instruction de 90 jours qui n'est ouvert qu'à la réception d'un dossier recevable, il est à noter que la date d'ouverture envisagée doit prendre en compte les délais appropriés nécessaires pour que l'établissement soit organisé et puisse fonctionner dans le respect de la réglementation. Concernant les validations/qualifications, les principaux éléments des plans directeurs doivent être fournis.</i></p>
<p>Note technique</p>
<p>Ce document doit être rempli intégralement et en respectant l'ordre défini. Préciser « non applicable » le cas échéant.</p>
<p><i>Cette note est importante car elle doit permettre d'évaluer le degré d'organisation et de maîtrise de l'activité au regard des exigences des bonnes pratiques au travers du système qualité et du système documentaire correspondant.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • modalités de mise en œuvre des opérations pharmaceutiques réalisées dans l'établissement
<p><i>Si l'activité fait l'objet d'une sous-traitance, les éléments spécifiques sont également à décrire dans le paragraphe dédié.</i></p>
<p>Approvisionnement</p>
<p>Qualification des fournisseurs (modalités de qualification et de son suivi, cas de disqualification)</p>
<p>Réception des produits (modalités, localisation, personnel, horaires/fréquence)</p>
<p>Stockage</p>
<p>Volumes</p>
<p>Types [température dirigée, sécurisation renforcée, systèmes automatisés, etc.]</p>
<p>Qualification des équipements</p>
<p>Destinataires</p>
<p>Types de destinataires</p>
<p>Qualification des destinataires (modalités de qualification et de son suivi, cas de disqualification)</p>
<p>Commandes</p>
<p>Réception et prise en charge de l'ordre de commande</p>
<p>Préparation de commande (modalités)</p>
<p>Expéditions</p>
<p>Transport</p>
<p>Exportation</p>
<p>Gestion des produits particuliers (stupéfiants et psychotropes, médicaments dérivés du sang, médicaments immunologiques, médicaments radiopharmaceutiques, gaz médicaux, plantes médicinales, médicaments nécessitant des conditions particulières de conservation)</p>

Gestion des retours de médicaments (retours clients)
Conditions de reprise en fonction des catégories de produits
Personnel
Contrôle pharmaceutique
Devenir des produits retournés
Gestion des rappels ou retraits de lots (interaction avec tous les acteurs de la chaîne pharmaceutique)
Présenter de façon détaillée les opérations suivantes :
Interactions avec le fabricant pour la gestion des réclamations qualité
Modalités de suivi des lots (dossier de distribution, liste des destinataires, liens avec le/les dépositaire(s) le cas échéant)
Modalités de retrait des lots
Gestion des réclamations (logistiques et commerciales)
Réclamations logistiques
Réclamations commerciales
Destruction de produits
Modalités
Fréquence
Lutte contre la falsification
Mesures préventives en vue de la détection
Formation du personnel
Information des autorités et du titulaire des autorisations de mise sur le marché et/ou de l'exploitant
Investigations
• description du système qualité pharmaceutique pour les points suivants :
Personnel (formation, qualification, délégation pharmaceutique, astreinte pharmaceutique)
Gestion de la documentation (liste des procédures)
Gestion des anomalies

Auto-inspection
Gestion du risque qualité
• conditions de sécurisation des locaux et de la documentation pharmaceutique
<i>Décrire le système :</i>
<ul style="list-style-type: none"> • de contrôle d'accès à l'établissement en général (badge, octroi des droits d'accès...); • de protection contre les risques d'intrusion par des personnes non autorisées pendant et hors des jours et heures ouvrables (gardiennage, vidéosurveillance, alarmes...); • de contrôle des lieux et conditions de stockage et d'archivage de la documentation pharmaceutique; • de sauvegarde informatique, ainsi que les modalités de protection des supports physiques et les modalités de restauration.
• circuit d'approvisionnement et de distribution des produits concernés par l'activité pharmaceutique de l'établissement
<i>Décrire les circuits des produits depuis le fabricant et/ou le dépositaire jusqu'aux clients (grossiste-répartiteur, distributeur en gros à l'exportation, autre distributeur, pharmacies à usage intérieur, officines, etc.) et les modalités de traçabilité des lots en amont et en aval (en explicitant les aspects liés à la sérialisation). Cette description s'accompagne d'un logigramme.</i>
• catégories des produits distribués
• moyens de transport et de livraison des produits concernés par l'activité pharmaceutique y compris les conditions de sous-traitance du transport
<i>Décrire les mesures prévues pour que le transport et la livraison des médicaments s'effectuent dans des conditions garantissant leur bonne conservation, leur intégrité et leur sécurité.</i>
• opérations pharmaceutiques sous-traitées et les conditions de cette sous-traitance
<i>Présenter un tableau reprenant pour chaque sous-traitant / donneur d'ordre, prestataires de services, les opérations sous-traitées, la date du contrat/cahier des charges et la date de l'audit réalisé ou planifié.</i>
• dispositions prises pour réguler et suivre la température des locaux de stockage
• le cas échéant, la liste des équipements essentiels nécessaires à l'exercice des opérations envisagées
<i>Répertorier, suivant l'activité, les principaux équipements, les chambres froides, les chambres fortes, les automates, convoyeurs, véhicules de livraison, etc. Ces éléments peuvent être présentés sous forme de tableaux qui précisent également leur localisation.</i>
• description synthétique du système d'information incluant l'infrastructure matérielle et logicielle ainsi que les modalités de sauvegarde et de sécurisation
<i>Concernant les équipements informatiques, les informations attendues permettent de comprendre la structure du système (serveur, réseau, y compris la description du rattachement avec la maison mère le cas échéant, la localisation du service informatique [groupe, interne, sous-traitance]), les logiciels utilisés, le hardware [ordinateurs, PDA (personal digital assistant)], la maintenance du système, etc.</i>
Structure du système d'information
Equipements (hardware) et localisation
Logiciels
Décrire les modalités de protection ainsi que l'accessibilité et l'exactitude des données au sein des systèmes informatisés

Réalisation de sauvegardes régulières et capacité de restauration des données contrôlées
Modalités relatives au mode dégradé en cas de défaillance ou d'arrêt du système
Gestion des droits dans le système d'information
<ul style="list-style-type: none"> éléments permettant de justifier que les ressources et les moyens mis en œuvre (personnel, locaux, équipement, etc.) seront adaptés à une activité réalisée dans le respect des référentiels en vigueur
<i>Mettre ces éléments en perspective pour justifier le caractère adapté des moyens. Exemple le nombre d'employés affectés aux différentes opérations pharmaceutiques, leurs compétences et/ou leur formation, la surface des locaux, les outils informatiques, etc. au regard du volume d'activité prévu (exemple volume de produits à distribuer ou le nombre de clients).</i>
<i>Pour les dépositaires</i>
<ul style="list-style-type: none"> nom de l'entreprise et adresse du ou des établissements pharmaceutiques donneurs d'ordre du dépositaire
<i>Pour les grossistes-répartiteurs ; indiquer le territoire par département</i>
<ul style="list-style-type: none"> territoire de répartition envisagé du grossiste-répartiteur et les moyens mis en œuvre pour assurer le respect des dispositions de l'article R. 5124-59 du code de la santé publique, au regard notamment de ce territoire
<i>Pour les centrales d'achat pharmaceutique</i>
<ul style="list-style-type: none"> type de donneurs d'ordre (structures mentionnées à l'article D.5125-24-16 du code de la santé publique, pharmacies d'officine ou en son nom et pour son compte)
<ul style="list-style-type: none"> le cas échéant, le nom et l'adresse de la structure mentionnée à l'article D.5125-24-16 du code de la santé publique, donneur d'ordre de la centrale d'achat pharmaceutique

Annexe 5 : Formulaire de demande d'autorisation d'importation



Réf : JUREG_I MEM_FOR03

Direction Réglementation et Déontologie Pôle Importation, exportation et qualification des produits de santé 143-147 boulevard Anatole France – 93285 Saint-Denis Cedex – www.ansm.sante.fr importation-medicaments@ansm.sante.fr Autorisation d'importation	Consultez l'aide au remplissage sur le site ansm
---	--

Articles L. 5124-13, R. 5121-108, R. 5121-109, R. 5121-111 et R. 5121-112 du Code de la Santé

Publique

<p>1. DESIGNATION DES MEDICAMENTS</p> <p>DENOMINATION : Nom de Marque : DCI ou à défaut dénomination commune : ou, à défaut, numéro de code : COMPOSITION (qualitative et quantitative en substance(s) active(s)) : FORME PHARMACEUTIQUE : CLASSE thérapeutique ou pharmacologique : ORIGINE : Biologique <input type="checkbox"/> Chimique <input type="checkbox"/> QUANTITES IMPORTEES : - nombre d'unités : - ou quantité globale envisagée :</p>	<p>2. EXPEDITEUR ETRANGER Nom (Raison sociale)-Adresse-Pays</p> <p>3. SITE DE FABRICATION DU MEDICAMENT (Pays d'origine) Nom (Raison sociale)-Adresse-Pays</p> <p>4. RESPONSABLE de L'IMPORTATION Nom (Raison sociale)-Adresse-Pays-Téléphone</p> <p>Statut : Etablissement pharmaceutique <input type="checkbox"/> Pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé <input type="checkbox"/> Autre statut <input type="checkbox"/></p>
---	--

OBJECTIFS DE L'IMPORTATION (cocher une ou plusieurs cases) :

UTILISATION CHEZ L'HOMME	AUTRES UTILISATIONS
Recherche impliquant la personne humaine (essai clinique) <input type="checkbox"/> . Préciser les pays : . Numéro EudraCT ou code interne : . Autorisation Accès Compassionnel AAC (constitution de stock de médicament) <input type="checkbox"/> Commercialisation en France <input type="checkbox"/> Commercialisation à l'export <input type="checkbox"/> . Préciser les pays : Opérations pharmaceutiques réalisées par le responsable de l'importation : Fabrication <input type="checkbox"/> Conditionnement / étiquetage <input type="checkbox"/> Contrôle <input type="checkbox"/> Certification de lot / Libération <input type="checkbox"/> Stockage <input type="checkbox"/> Autre cas (préciser) : <input type="checkbox"/>	Expérimentation animale <input type="checkbox"/> . Préciser la ou les espèces : Analyse <input type="checkbox"/> Retour de médicaments expérimentaux pour destruction <input type="checkbox"/> Investigation dans le cadre de réclamation patient <input type="checkbox"/> Autre cas (préciser) <input type="checkbox"/>

AUTORISATION VALABLE POUR :

- une seule opération dans un délai de 3 mois.
 -opération(s) dans un délai demois (durée maximale 12 mois) et pour le/les objectif(s) d'importation déclaré(s) ci-dessus.
- Dans le cas de plusieurs opérations, remplir un tableau d'imputation (un modèle est proposé sur internet, voir aussi aide au remplissage)

Cadre réservé à l'ANSM : DATE, SIGNATURE et observations particulières
--

Annexe 6 : Formulaire de Déclaration d'Exportation



Nouvelle Ref ANSM :
JUREG_IMEM_FOR04

Déclaration d'exportation initiale (DEI) / <i>Initial export statement (IES)</i>	
Déclaration d'exportation complémentaire (DEC) / <i>Additional export statement (AES)</i>	
à la DE initiale du / / <i>to the IES from</i>	et aux DEC du / / <i>and to the AES from</i>

(Articles L.5124-11 et R.5121-135 du Code de la Santé Publique)

<p>Le déclarant, Laboratoire / <i>[nom]</i> <i>Exporting laboratory, [name]</i> <i>[adresse/address]</i></p> <p>N° d'autorisation d'ouverture de l'établissement en vigueur :</p> <p>Tel : (33)</p> <p><i>e-mail</i> :</p>	
<p>Je soussigné [nom du PR, PRI, <i>PhD</i>] / <i>I, the undersigned [name of HP]</i></p> <p><i>e-mail</i> :</p> <p>Inscrit à la section B de l'Ordre des pharmaciens sous le n° / <i>Registered to the section B under number</i>,</p> <p>Déclare l'exportation du médicament (nom, dosage, forme) / <i>Hereby declare that we export the product (name, dosage, form)</i></p> <p>sous les conditions suivantes / <i>under following conditions</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exactitude et exhaustivité des informations contenues dans les tableaux ci-joints / <i>Accuracy and completeness of the data set out in the tables attached</i> - Raisons pour lesquelles l'AMM n'est pas disponible en France / <i>Reasons why the Marketing Authorization is not available in France</i> <p>- Les informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques concernant notamment les méthodes de fabrication et de contrôle, ainsi que les informations cliniques, dont je dispose, permettent de garantir la qualité du médicament, d'apprécier les risques liés à son utilisation / <i>The chemical, pharmaceutical and biological information (especially the methods of manufacturing and control) and the clinical data guarantee the quality of the product as well as to handle the risks linked to its use</i></p> <p>- Toute modification de la présente déclaration fera l'objet d'une déclaration d'exportation complémentaire auprès de l'ANSM / <i>Any modification regarding the export statement will be submitted by an additional export statement to the ANSM</i></p> <p>- M'engage à informer les autorités sanitaires importatrices de toute modification du rapport bénéfice/risque et/ou de restrictions d'utilisation liées aux principes actifs entrant dans la composition du médicament à exporter / <i>I undertake to inform the importing Health Authorities about any modification regarding the risk/benefit balance and/or any restriction use in the active ingredient(s) of the pharmaceutical medicines</i></p> <p>- M'engage à exporter dans les 24 mois le médicament dans les pays pour lesquels la DE/DEC m'est accordée et uniquement dans ces pays / <i>I declare that I will export in the following 24 months the medicinal product for which an export statement is granted to these countries and exclusively to these countries.</i></p>	
<p>Le Pharmacien Responsable / intérimaire / délégué du laboratoire déclarant / <i>The Head Pharmacist</i></p>	<p>ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé www.ansm.sante.fr Direction Réglementation et Déontologie Pôle Importation, exportation et qualification des produits de santé 143-147 boulevard Anatole France – 93285 Saint-Denis Cedex – <i>e-mail</i> : exportation-medicaments@ansm.sante.fr Tel : (33) 1 55 87 36 35 ou (33) 1 55 87 36 34</p>
Date _____ [paraphe]	Date _____ [paraphe]

médicament (nom, dosage, forme) :

Déclaration d'exportation initiale (DEI) / Initial export statement (IES)

Déclaration d'exportation complémentaire (DEC) / Additional export statement (AES)

Dénomination Name of the product	Conditionnement Packaging	Pays importateur et adresse e-mail Importing country and e-mail	Statut dans le pays importateur. Status in the importing country. Enregistré / Renouvellement Registered/renew Autres cas (préciser) Other cases (if appropriate complete please)
		e-mail AS :	<input type="checkbox"/>
		e-mail AS :	<input type="checkbox"/>
		e-mail AS :	<input type="checkbox"/>
		e-mail AS :	<input type="checkbox"/>
		e-mail AS :	<input type="checkbox"/>
		e-mail AS :	<input type="checkbox"/>
Le Pharmacien Responsable/Intérimaire/délégué du laboratoire déclarant /The Head Pharmacist Date Signature + tampon du signataire	ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé Direction Réglementation et Dérégulation Pôle Importation, exportation et qualification des produits de santé Date Signature + tampon du signataire		

Copier et remplir cette page autant de fois que nécessaire pour l'exportation vers plusieurs pays ; repaginer

Annexe 7 : Cartographie des processus et des opérations pharmaceutiques

A	B	C	D	E	F
N°	Cible Grosiste-partenaire (GR) et/ou Distributeur (Dp)	Processus (opérations et support)	Opérations pharmaceutiques	Principaux risques ou points critiques	Conséquences potentielles
1	GR - Dép	APPROVISIONNEMENTS	Approvisionnement auprès de fournisseurs qualifiés (Cf. Eudra GMP)	Approvisionnement auprès de fournisseurs non autorisés	Distribution de produits possiblement non conformes ou falsifiés
2		RECEPTION	Intégrité des opérations de réception		
3	Dép	RECEPTION	Conformité de la livraison	Origine des produits livrés, contrefaçon et falsification Absence de scellés sur les camions de livraison	Distribution de produits possiblement non conformes. Distribution de produits possiblement falsifiés
4	GR - Dép	RECEPTION	Contrôle des colis réceptionnés	Absence ou insuffisance des contrôles	Colis endommagés sans déclenchement de litige Colis mal réceptionnés (mauvais destinataire)
5	GR - Dép	RECEPTION	Contrôle des produits (marchandises) quantité/qualité/priorité	Absence ou insuffisance des contrôles	Anomalie de quantité ou de qualité non détectée. Mise en stock de produits non conformes
6	GR - Dép	RECEPTION	Contrôle des TC des produits thermosensibles (+2°C - +8°C) réceptionnés	Non-conformité de la TC	Mise en stock de produits thermosensibles non conformes
7	GR - Dép	RECEPTION	Enregistrement traçabilité	Absence d'enregistrements	Difficultés pour suivre des lots et des péremptions des produits
8		STOCKAGE	Intégrité des opérations de gestion des stocks et rangement		
9	GR - Dép	STOCKAGE Gestion des stocks	Gestion des péremptions	Absence de retrait des périmés	vente produit périmé
10	GR - Dép	STOCKAGE Gestion des stocks	Réalisation des inventaires, investigation et justification des écarts d'inventaire significatifs	Constat d'écart de stock Absence d'analyse de cause et d'investigation des produits en écart significatif	Écart de stock non corrigé et/ou non justifié. Détournement de produit non identifié
11	GR - Dép	STOCKAGE Gestion des stocks	Contrôler le stock des médicaments stupéfiants et autres produits sensibles	Constat d'écart de stock Absence d'analyse de cause et d'investigation des produits en écart significatif	Écart de stock non corrigé et/ou non justifié. Détournement de produit non identifié
12	Dép	STOCKAGE Gestion des stocks	Gestion de la quarantaine	Mise en distributeur de produits non-conformes	Distribution de produits possiblement non conformes
13	GR - Dép	STOCKAGE Rangement	Gestion des conditions de conservation des produits	Conditions de conservation non conformes au BCP	Produit altéré
14	GR - Dép	STOCKAGE Rangement	Rangement des produits réceptionnés. Réapprovisionnement des emplacements de picking à partir des réserves	Non respect du FEFO Produits mal rangés	Péremption des produits en rayon Produits "égarés, non retrouvés"
15		PREPARATION COMMANDES	Intégrité des opérations de préparation de commande		
16	GR - Dép	PREPARATION COMMANDES	Préparation de commandes (tous produits, y compris stupéfiants)	Erreur quantité/produit	Réclamation client
17	GR - Dép	PREPARATION COMMANDES	Préparation de commandes produits thermosensibles (+2°C - +8°C)	Non respect des conditions de préparation définies	Conditions de conservation non conformes (dans l'emballage isotherme)
18	GR - Dép	PREPARATION COMMANDES	Enregistrement traçabilité en sortie	Absence d'enregistrement ou enregistrement erroné	Information de traçabilité non conforme
19	GR - Dép	PREPARATION COMMANDES	Gestion des non conformités	Absence de prise en compte des non conformités	Servir un produit non conforme
20		LIVRAISON	Intégrité des opérations de livraison de commande		
21	GR - Dép	LIVRAISON	Mise à disposition du bon de traçabilité à l'assemblage	Bon de traçabilité non distribué	Écart au référentiel
22	GR - Dép	LIVRAISON	Assemblage et chargement	Erreur d'assemblage ou de chargement (regroupement, substit...)	Produit non reçu par le client

A	B	C	D	E	F
N°	Cible Généraliste/paritaire (SA) et/ou Dépositaire (Dsp)	Processus (opérationnels et supports)	Opérations pharmaceutiques	Principaux risques ou point critiques	Conséquences potentielles
23	Dsp	LIVRAISON	Documents de transport (Bordereau de livraison ...)	Documents de transport non transmis	Ecart au référentiel
24	Dsp	LIVRAISON	Chargement véhicule température dirigée	Chargement de la commande dans le mauvais compartiment	Distribution de produits possiblement non conformes
25	GR	LIVRAISON	Livraison des bacs	Incident pendant la livraison (technique, circulation...) ou erreur de livraison	Retard de livraison. Produit non livré au bon destinataire
26	Dsp	LIVRAISON	Point de livraison	Erreur de livraison Livraison à un destinataire non autorisé	Distribution de produits pharmaceutiques hors circuit légal
27	GR	LIVRAISON	Vérification du lieu de dépôt des marchandises	Dépôt des marchandises dans un lieu non sécurisé et accessible à des tiers	Vol ou détérioration de marchandises livrées
28	Dsp	LIVRAISON	Distribution de médicaments hors de France	Non maîtrise des destinataires et produits autorisés par pays	Envoi d'un produit non autorisé dans le pays concerné ou à un destinataire non autorisé
29	GR	LIVRAISON	Récupération et stockage des cartons Cyclamed identifiés en provenance des officines	Boîte non fermée à clé (cadenas) Récupération de cartons Cyclamed non identifiés	Vol de carton Cyclamed
30	Dsp	LIVRAISON ESSAI CLINIQUE et ATU	Distribution de produits à des destinataires spécifiquement autorisés	Erreur d'adressage de la distribution nominative	Non disponibilité pour le patient. Impact sur les protocoles essais cliniques
31		RETOURS	Intégrité des opérations de traitement des retours clients		
32	GR - Dsp	RETOURS	Contrôle de la provenance de produits	Absence d'identification de l'origine des retours	Remise en circulation de produits non-conformes Remise en circulation de produits falsifiés
33	GR - Dsp	RETOURS	Examen des produits retournés et évaluation du devenir du produit	Absence ou insuffisance des contrôles Méconnaissance des critères de contrôle	Remise en circulation de produits non-conformes
34	GR	RETOURS	Validation pharmaceutique des retours litigieux	Absence de décision ou mauvaise décision	Remise en stock de produits non conformes
35	GR - Dsp	RETOURS	Saisie informatique du retour Enregistrement du lot retourné	Erreur de destination du produit Erreur dans les données de traçabilité	Réclamation client Anomalie de stock
36	GR - Dsp	RETOURS	Validation du pharmacien, préalable au rangement des produits repris et remis en stock	Absence de décision ou mauvaise décision	Remise en stock de produits non conformes
37	GR - Dsp	DESTRUCTION	Isolément des produits à détruire Destruction des médicaments en fonction du type de produit	Absence de zonage clairement identifié Absence de certificat de destruction	Revente de produits non conformes
38		RAPPEL DE LOTS	Intégrité des opérations de traitement des rappels de lots		
39	GR - Dsp	RAPPEL DE LOTS	Communication du rappel de lot et blocages conservatoires dans les services et renseignements du SI	Défaillance de la communication et de l'information relative à un rappel	Réception, stockage préparation et livraison d'un produit retiré du marché
40	GR - Dsp	RAPPEL DE LOTS	Retrait des produits rappelés du stock vendable	Absence de contrôle des stocks, des réserves et stocks en attente de rangement	Livraison d'un produit retiré du marché
41	GR - Dsp	RAPPEL DE LOTS	Bilan du rappel	Retrait incomplet	Livraison d'un produit retiré du marché
42	GR - Dsp	RAPPEL DE LOTS	Traitement des retraits de lots stocks clients	Retour tardif (hors délais) des produits rappelés	Pas de prise en charge administrative du retour Le produit n'est plus reprenable par le fournisseur
43	Dsp	RAPPEL DE LOTS	Test de rappel de lot	Perte de traçabilité	Rappel de lot incomplet, balance d'impact erroné

A	B	C	D	E	F
N°	Cible Grossiste-partenaire (GR) et/ou Distributeur (Dp)	Processus (opérationnels et supports)	Opérations pharmaceutiques	Principaux risques ou point critiques	Conséquences potentielles
44		FABRICATION limitée au CONDITIONNEMENT SECONDAIRE	Intégrité des opérations de retraitement des conditionnements secondaires		
45	Dp	RETRAITEMENT, CONDITIONNEMENT SECONDAIRE	Impression de données de traçabilité erronée (Lot - péremption - datamatrix)	Perte de traçabilité Rappel de lot	Distribution de produits possiblement falsifiés Rappel de lot
46	Dp	RETRAITEMENT, CONDITIONNEMENT SECONDAIRE	Opération de fabrication limitée au conditionnement secondaires	Contamination croisée Mix-up	Distribution de produits potentiellement non-conformes
47	Dp	RETRAITEMENT, CONDITIONNEMENT SECONDAIRE	Constitution du cahier des charges et du dossier de lot de conditionnement secondaire	Erreur de conditionnement	Produits non conformes réglementairement
48	Dp	RETRAITEMENT, CONDITIONNEMENT SECONDAIRE	Contrôle et libération des dossiers de lot de conditionnement secondaires	Dossier incomplet ou inexact	Non libération des produits
49		PILOTAGE PHARMA	Intégrité des opérations administratives pharmaceutiques		
50	GR - Dp	SURVEILLANCE DES VENTES	Analyse des données (ventes anormales et ventes inhabituelles)	Non détection de ventes anormales ou inhabituelles	Poursuite du mésusage / détournement
51	GR - Dp	SURVEILLANCE DES VENTES	Alerter les clients des achats anormaux et/ou élevés	Absence d'alerte ou de signalement auprès des officines concernées	Poursuite du mésusage / détournement
52	GR - Dp	SURVEILLANCE DES VENTES	Alerter les autorités de santé en cas de signalement sans suite ou sans explication	Absence d'alerte des autorités	Poursuite du mésusage / détournement
53	GR	RESPECT DES OSP (Obligation de Service Public)	Participer à l'astreinte inter-entreprises WE et JF	Absence de réponse lors d'un appel en période d'astreinte	Pas de réponse au besoin de traitement d'une urgence sanitaire
54	GR	RESPECT DES OSP	S'assurer d'une couverture de stock suffisante (15 jours pour les médicaments)	Couverture de stock insuffisante (<15 jours)	Risque de rupture en cas d'augmentation sensible des ventes
55	GR	RESPECT DES OSP	S'assurer du référencement des 3/10ème des spécialités	Référéncement insuffisant (<3/10ème)	Collection insuffisante pour satisfaire les besoins de la clientèle
56	GR - Dp	QUALIFICATION DES DESTINATAIRES	S'assurer que le destinataire est autorisé (qualifié - annuaire ordinar...)	Livraison de clients non autorisés	Distribution de produits pharmaceutiques hors circuit légal
57	GR - Dp	QUALIFICATION DES DESTINATAIRES	Re-qualification périodique des destinataires	Changement de statut d'un client en dehors des dates de requalification Absence ou insuffisance des contrôles	Distribution à une officine ayant perdu sa licence ou à un ayant droit suspendu
58	GR - Dp	RESPONSABILITE PHARMACEUTIQUE	Se faire remplacer lors des absences (congrès, maladies...)	Défaut de remplacement pharmaceutique	Absence de contrôles et de décisions pharmaceutiques
59	GR - Dp	RESPONSABILITE PHARMACEUTIQUE	Être présent ou joignable lors de la réalisation d'opérations pharmaceutiques	Absence de décision pharmaceutique pour un évènement hors procédure	Risque de non-conformité pharmaceutique
60	GR - Dp	RESPONSABILITE PHARMACEUTIQUE	Edition du registre des stupéfiants	Edition non réalisée	Non présentation si demande
61	GR - Dp	RESPONSABILITE PHARMACEUTIQUE	Suivi des enregistrements de TC	Enregistrement et suivi non réalisés	Non respect des conditions de conservation Défaut de conformité
62	GR - Dp	RESPONSABILITE PHARMACEUTIQUE	Gestion des excursions de TC	Absence de traitement des anomalies	Non respect des conditions de conservation Défaut de conformité
63	GR	RESPONSABILITE PHARMACEUTIQUE	Edition du registre des médicaments dérivés du sang	Edition non réalisée	Risque de perte des données de traçabilité
64	GR - Dp	RESPONSABILITE PHARMACEUTIQUE	Gestion des auto-inspections	Absence d'auto-inspection	Pratiques qui s'éloignent du référentiel
65	GR - Dp	RESPONSABILITE PHARMACEUTIQUE	Gestion des réclamations liées à des défauts de qualité produit (vigilances)	Défauts susceptibles d'avoir une incidence sur la santé non signalés aux fournisseurs et autorités de santé	Produits non conformes maintenus en distribution

A	B	C	D	E	F
N°	Cible Grossiste-distributeur (GD) et/ou Dépositaire (Dp)	Processus (opérationnels et supports)	Opérations pharmaceutiques	Principaux risques ou points critiques	Conséquences potentielles
66	GR - Ddp	RESPONSABILITE PHARMACEUTIQUE	Gestion des réclamations liées à des anomalies du process de distribution	Défaut d'analyse des réclamations clients sur les erreurs de préparation (produit ou quantité) ou erreur de livraison	Produits distribués au mauvais endroit Retards de mise à disposition des produits Réclamations répétées
67	GR - Ddp	RESPONSABILITE PHARMACEUTIQUE	Gestion des risques Identification et maîtrise des processus essentiels	Risques majeurs non identifiés ou non minorés Maîtrise insuffisante des points critiques des processus essentiels	Non conformité en raison d'une maîtrise des risques insuffisante Dysfonctionnements ou difficultés pouvant être majeurs en raison d'une maîtrise insuffisante
68	GR - Ddp	RESPONSABILITE PHARMACEUTIQUE	(Re-) Qualification des équipements essentiels Approbation pharmaceutique du rapport de qualification	Équipement inapproprié	Anomalies et dysfonctionnements (stockage et distribution)
69	GR - Ddp	RESPONSABILITE PHARMACEUTIQUE	Analyse et archivage des données de métrologies disponibles	Déposition inadéquates des marchandises dans les locaux et les enceintes	Stockage non adapté aux conditions prévues par le RCP du produit
70	GR - Ddp	RESPONSABILITE PHARMACEUTIQUE	Vérification du fonctionnement de certaines applications à impact pharmaceutique en local	Application qui ne fonctionne pas Application qui a une résultante défectueuse	Application non opérationnelle générant une anomalie de fonctionnement des processus
71	Ddp	RESPONSABILITE PHARMACEUTIQUE	Détection de possibles effets indésirables	Absence d'enregistrement et/ou de signalement aux Autorités et au titulaire d'AMM des éventuels effets indésirables signalés	Effets indésirables connus et non signalés
72	GR - Ddp	ACTIVITES EXTERNALISEES	Approbation des contrats et/ou cahier des charges de sous-traitance	Cahier des charges pharmaceutique non validé par le pharmacien	Contrat ou prestation non conformes aux exigences des BPD
73	GR - Ddp	ACTIVITES EXTERNALISEES	Évaluation des prestataires (notamment audits)	Absence d'évaluation	Contrat ou prestation non conformes aux exigences des BPD
74	GR - Ddp	INFRASTRUCTURES	Sécurisation des locaux et notamment du local des produits stupéfiants	Sécurité insuffisante	Vol, disparition de produits
75	GR - Ddp	INFRASTRUCTURES	Sanitation et nettoyage des locaux	Présence de poussière et de nuisibles	Produits non conformes
76	GR - Ddp	FORMATION	Organisation et réalisation (dont évaluation) des formations BPD pour le personnel de l'établissement	Personnel insuffisamment ou non formé aux BPD	Pratiques qui s'éloignent du référentiel
77	GR - Ddp	SYSTÈME QUALITE	Contribution au pilotage du système de management de la qualité (amélioration continue, rituels et revues de Direction, suivi des indicateurs KPI, maîtrise des changements, gestion des déviations (CAPA), auto-inspections, gestion du système documentaire...)	Pas de prise en compte des dysfonctionnements, réclamations...	Absence d'actions d'amélioration

BILAN	Nombre Risques Nuls	Nombre Risques Faibles	Nombre Risques Moyens	Nombre Risques Forts
Total				
Nombre item - Sous contrôle par l'établissement				
%				
Nombre item - Plan d'Action requis par l'établissement				
%				

Annexe 8 : Exemple de lettre de voiture

LETTRE DE VOITURE TRANSPORTS DE LOTS		TRANSPORTEUR (cachet de l'entreprise) VOTRE ENTREPRISE ADRESSE, RUE CODE POSTAL VILLE TÉL. 00 00 00 00 00 • FAX 00 00 00 00 00 SAS au capital de 100 000 E 000 000 000 00000 - RCS Ville - APE 0000 X N° Identifiant TVA : FR 00 000 000 000		N°	
<small>VENTILATION DES FEUILLETS DE LA LIASSE</small> 1-VERT EXPÉDITEUR après chargement 2-JAUNE DESTINATAIRE 3-BLEU FACTURATION 4-ROSE ENTREPRISE après mention de décharge 5-BLANC SOUCHE				<input type="checkbox"/> NATIONALE <input type="checkbox"/> INTERNATIONALE	
Document établi le :		RÉFÉRENCE TRANSPORTEUR			
N° de commande ou devis accepté :		IMMATRICULATION			
DONNEUR D'ORDRE (client ou commissaire)		Véhicule(s) - Moteur		Remorque(s) - Semi-remorque(s)	
Raison sociale :					
Localité :		Distance :			
Dépt :		Instructions du transporteur au(x) conducteurs) <small>(itinéraire sommaire, heure et lieu de début de mission et prise d'ordre éventuelle en cours de mission)</small>			
N° de commande :					
Autres références :					
MARCHANDISES					
Nombre	Nature de la marchandise			Poids/volume/mètre linéaire déclaré par le remettant	
.....	
.....	
.....	
.....	
MARCHANDISES DANGEREUSES <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <small>L'expédition contient des matières dangereuses selon RTMDR/ADR Déclaration jointe obligatoire</small> TRANSPORT SOUS TEMPÉRATURE DIRIGÉE <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON			DOCUMENTS ANNEXES ET/OU PRÉCISIONS COMPLÉMENTAIRES		
PALETTES					
Chargées chez l'expéditeur	Rendues à l'expéditeur	Livrées au destinataire	Rendues par le destinataire	Non rendues à reprendre	TYPE : 80/100 <input type="checkbox"/> 100/200 <input type="checkbox"/> Europe <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Autres supports : Rollés <input type="checkbox"/> Bacs <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Origine <input type="checkbox"/> Restitution finale
CHARGEMENT			DÉCHARGEMENT		
Raison sociale :			Raison sociale :		
Adresse :			Adresse :		
Ville : Dépt :			Ville : Dépt :		
Références :			Références :		
Date et heure d'arrivée au lieu de chargement le à h.....			Date et heure d'arrivée au lieu de déchargement le à h.....		
Date et heure de départ du véhicule chargé libéré : le à h.....			Date et heure de départ du véhicule chargé libéré : le à h.....		
Date et heure d'arrivée au lieu de déchargement demandées par le remettant le à h.....			Observations particulières ou réserves		
Observations particulières ou réserves				
Nom du conducteur Nom de l'expéditeur (1)			Nom du conducteur Nom du destinataire		
signature			signature		
PRESTATIONS ANNEXES (2) EXÉCUTÉES AU CHARGEMENT			PRESTATIONS ANNEXES (2) EXÉCUTÉES AU DÉCHARGEMENT		
.....				
NON CONVENUES (3)			NON CONVENUES (3)		
.....				
Nom du demandeur (1)			Nom du demandeur (1)		
signature			signature		

(1) Le refus non motivé de signature engage la responsabilité du remettant ou du destinataire (Loi n°95-96 du 1/2/95 - art.26) - (2) Autres que la conduite du véhicule, la préparation de celui-ci aux opérations de chargement et déchargement et la mise en œuvre des matériels spécialisés attachés au véhicule. - (3) Prestations annexes susceptibles d'engager la responsabilité de l'entreprise bénéficiaire. (Loi n°95-96 du 1/2/95 - art.27).

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des autres produits de santé

BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

CCI : Chambre de Commerce et d'Industrie

CLV : Certificat de Livre Vente

CM : Certificat Médicament

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

CSP : Code de la Santé Publique

DEI : Déclaration d'Exportation Initiale

DEC : Déclaration d'Exportation Complémentaire

DGE : Distributeur en Gros à l'Exportation

DME : Distributeur de Médicaments Expérimentaux

DREAL : Direction Régionale de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement

EEA : *European Economic Area* (EEE : Espace Economique Européen)

EMVS : *European Medicines Verification System*

FEFO : *First expired, first out* (Premier expiré, premier expédié)

ICPE : Installations Classées pour la Protection de l'Environnement

ICH : *International Conference of Harmonisation*

ISO : *International Standardization Organization*

JORF : Journal Officiel de la République Française

OMS : Organisation Mondiale de la Santé (*WHO : World Health Organisation*)

RCS : Registre du Commerce et des Sociétés

RFID : *Radio-Frequency IDentification* (Radio-Identification)

Bibliographie

¹ Code de la Santé Publique – Article L.5121-5

² Site internet de l'ICH : [ICH Official web site : ICH](#)

³ Directive 2001/83/CE – Article 1

⁴ Directive 2001/83/CE – Considérant 36

⁵ Code de la Santé Publique – Article L.5124-1

⁶ Directive 2001/83/CE – Article 77

⁷ Code de la Santé Publique – Article L.5124-3

⁸ Directive 2001/83/CE – Articles 79 et 80

⁹ Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une agence européenne des médicaments

¹⁰ Directive 2001/83/CE - Article 76

¹¹ Directive 2001/83/CE - Article 54bis

¹² Code de la Santé Publique - Article R.5124-60-1

¹³ Code de la Santé Publique - Article R.5124-48-2

¹⁴ Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés

¹⁵ Règlement délégué (UE) 2016/161 de la Commission du 2 octobre 2015 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain

¹⁶ Directive 2001/83/CE - Article 81

¹⁷ Règlement (UE) 2022/123 du Parlement européen et du Conseil, daté du 25 janvier 2022, concerne un rôle renforcé de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et la gestion de celles-ci en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux

¹⁸ European Shortages Monitoring Platform (ESMP) Essentials: Industry and Network Reporting Requirements - Published in July 2024

¹⁹ EMA/528805/2023 - 6 December 2023 - Union list of critical medicines - version 1

EMA/432940/2023 - 29 June 2023- Methodology to identify critical medicines for the “Union List of critical medicines”

²⁰ Code de la Santé Publique - Article R.5124-48-1

²¹ Code de la Santé Publique - Article R.5124-2

²² Code de la Santé Publique - Article R.5124-59

²³ Directive 2001/83/CE - Article 77

²⁴ Directive 2001/83/CE - Article 82 / Code de la Santé Publique - Article R.5124-58

²⁵ Code de la Santé Publique - Article R.5124-48

²⁶ Directive 2001/83/CE - Articles 79

²⁷ 54th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - WHO Technical Report Series 1025 - [Annex 7 - TRS 1025 - Good storage and distribution practices for medical products](#)

²⁸ Directive 2001/83/CE – Articles 77

²⁹ Directive 2001/83/CE – Articles 111

³⁰ Code de la Santé Publique - Article L.1421-2

³¹ Code de la Santé Publique - Article L.5412-1

³² Code de la Santé Publique - Article L.5421-7

³³ Code de la Santé Publique - Article L.5421-10

³⁴ Code de la Santé Publique - Article L.5311-1

³⁵ Code de la Santé Publique - Article L.5312-4-1

³⁶ Code de la Santé Publique - Article L.5421-8

³⁷ Annexe 1 des lignes directrices relatives à la détermination des sanctions financières Critères de pondération applicables aux manquements à la réglementation des médicaments (à l'exclusion des manquements à la réglementation des ruptures de stock de médicaments prévus en annexe 3 des présentes lignes directrices)

³⁸ Site internet du CNOP : [Les chambres de discipline | CNOP \(ordre.pharmacien.fr\)](#)

³⁹ Site internet du CNOP : [Code de déontologie commenté](#)

⁴⁰ Code de la Santé Publique - Article L.4234-6

⁴¹ Site internet de l'ANSM : [Consulter les injonctions](#)

⁴² Site internet de l'ANSM : [Consulter les décisions de police sanitaire](#)

⁴³ Code de la Santé Publique - Article R.5124-2

⁴⁴ Code de la Santé Publique - Article R.5124-4

⁴⁵ EudraGMP database:

<https://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/view/wda/searchWDA.xhtml>

⁴⁶ Code de la Santé Publique - Article R.5124-5

⁴⁷ Décision est la Décision du 01 octobre 2019 relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'Article R.5124-2 du Code de la Santé Publique, à l'exception des établissements relevant du ministère chargé des armées

⁴⁸ Code de la Santé Publique - Article L.5124-2

⁴⁹ Code de la Santé Publique - Article R.5124-35

⁵⁰ Directive 2001/83/CE - Article 79

⁵¹ Code de la Santé Publique - Article R.5124-18

⁵² Code de la Santé Publique - Article L.5124-2

⁵³ Code de la Santé Publique - Article R.5124-19

⁵⁴ Doctrine présence et permanence pharmaceutique – ANSM/CNOP (septembre 2022)

⁵⁵ Code de la Santé Publique - Article R.5124-36

⁵⁶ Code de la Santé Publique - Article R.5124-23

⁵⁷ Code de la Santé Publique - Article R.5124-30

⁵⁸ Code de la Santé Publique - Article R.5124-46

⁵⁹ Site internet Géorisques : <https://www.georisques.gouv.fr/>

⁶⁰ Code de l'environnement - Article L.511-1

⁶¹ Code de l'environnement - Article L.511-2

⁶² Code de l'environnement - Article L.511-9

⁶³ Déclaration - [GUNenv - Guide teleprocedure D-ICPE.pdf \(developpement-durable.gouv.fr\)](#)

Enregistrement - [GUNenv - Guide teleprocedure D-ICPE.pdf \(developpement-durable.gouv.fr\)](#)

Autorisation - [Guide teleprocedure.pdf \(developpement-durable.gouv.fr\)](#)

⁶⁴ Code de l'environnement - Article L.514-9

⁶⁵ Arrêté du 29/05/00 relatif aux prescriptions générales applicables aux installations classées pour la protection de l'environnement soumises à déclaration sous la rubrique n° 2925 "accumulateurs (ateliers de charge d')

⁶⁶ Décret n° 2017-26 du 12/01/17 relatif aux infrastructures de recharge pour véhicules électriques et portant diverses mesures de transposition de la directive 2014/94/UE du

Parlement européen et du Conseil du 22 octobre 2014 sur le déploiement d'une infrastructure pour carburants alternatifs.

⁶⁷ Bonnes Pratiques de Distribution en Gros - Section 5.2 - Qualification des fournisseurs

⁶⁸ Bonnes Pratiques de Distribution en Gros - Section 5.4 - Réception des médicaments

⁶⁹ Règlement délégué (UE) 2016/161 - Articles 10 et 11

⁷⁰ Bonnes Pratiques de Distribution en Gros - Section 5.5 - Stockage

⁷¹ Bonnes Pratiques de Distribution en Gros - Section 5.3 - Qualification des destinataires

⁷² Bonnes Pratiques de Distribution en Gros - Section 5.7 - Sélection

⁷³ *Technical Report Series, no. 1044 - 20 April 2022 - Annex 8: Points to consider for setting the remaining shelf-life of medical products upon delivery (WHO)*

⁷⁴ Règlement Délégué 2016 :161 - Article 22

⁷⁵ Medicines Barcoding and Serialization Guideline - National Health Regulatory Authority (NHRA) - Kingdom of Bahrain - May 2019 - Version 1.2

⁷⁶ Bonnes Pratiques de Distribution en Gros - Chapitre 9 - Transport

⁷⁷ Site internet des douanes françaises : douane.gouv.fr - Les nouvelles règles Incoterms® 2020 et la valeur en douane

⁷⁸ Norme ISO 9001:2015 : Systèmes de management de la qualité - Exigences

⁷⁹ Bonnes Pratiques de Distribution en Gros - Section 6.3 - Retours des médicaments

⁸⁰ Bonnes Pratiques de Distribution en Gros - Section 6.5 - Rappel ou retrait du marché de médicaments

⁸¹ Bonnes Pratiques de Distribution en Gros - Section 5.6 - Destruction des médicaments

⁸² [Trackdéchets | La traçabilité des déchets en toute sécurité \(beta.gouv.fr\)](#)

⁸³ Décision de la Commission du 18 décembre 2014 modifiant la décision 2000/532/CE établissant la liste des déchets, conformément à la directive 2008/98/CE du Parlement européen et du Conseil

⁸⁴ Règlement Délégué 2016/161 - Articles 22 et 23

⁸⁵ Code de la Santé Publique - Article R.5124-36

⁸⁶ Bonnes Pratiques de Distribution en Gros - Chapitre 4 - Documentation

⁸⁷ ISO 19011:2018(fr) : Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management

⁸⁸ Bonnes Pratiques de Distribution en Gros - Section 1.5 - Gestion du risque qualité

⁸⁹ Ligne directrice ICH Q9 : Gestion du risque qualité

⁹⁰ Doctrine présence et permanence pharmaceutique – ANSM/CNOP (septembre 2022)

⁹¹ LES ESSENTIELS DE LA SECTION C - NUMÉRO 1 - Septembre 2017 : Établissements pharmaceutiques de la distribution en gros, Vos opérations sont-elles sous contrôle pharmaceutique ? Cartographie des processus et des opérations pharmaceutiques

⁹² Bonnes Pratiques de Distribution en Gros - Chapitre 9 - Transport

⁹³ Bonnes Pratiques de Distribution en Gros - Section 1.3 - Gestion des activités externalisées

⁹⁴ Bonnes Pratiques de Distribution en Gros - Chapitre 7 - Activités externalisées

⁹⁵ *Forty-fifth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations - WHO Technical Report Series 961 - 13 April 2011 - Annexe 9 - Orientations types pour le stockage et le transport des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps*

⁹⁶ Norme FDX 15 140 - Mesure de l'humidité de l'air - Enceintes climatiques et thermostatiques - Caractérisation et vérification

⁹⁷ *WHO Technical Report Series, No. 1010, 2018 - 10 October 2018 - Annex 8: Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products*

⁹⁸ Site internet de l'ANSM – Plateforme démarches simplifiées
<https://www.demarches-simplifiees.fr/commencer/ansm-pharma-ao-demandeouverturedistri-v1>

⁹⁹ Notice explicative ANSM – février 2023 : Utilisation de l'application demarches-simplifiees.fr

¹⁰⁰ Directive 2001/83/CE – Articles 78

¹⁰¹ Code de la Santé Publique - Article R.5124-9

¹⁰² Code de la Santé Publique - Article R.5124-11

¹⁰³ Directive 2001/83/CE - Article 111(6)

¹⁰⁴ Directive 2001/83/CE - Article 51

¹⁰⁵ Bonnes Pratiques de Fabrication - Annexe XVI - Certification par une personne qualifiée et libération des lots

-
- ¹⁰⁶ Bonnes Pratiques de Fabrication - Annexe XXI - Importation des médicaments
- ¹⁰⁷ Code de la Santé Publique - Article R.5121-108
- ¹⁰⁸ Code de la Santé Publique - Article R.5121-114
- ¹⁰⁹ Code de la Santé Publique - Article R.5121-111
- ¹¹⁰ Code de la Santé Publique - Article R.5121-113
- ¹¹¹ Bonnes Pratiques de Fabrication - Annexe XXI - Importation des médicaments
- ¹¹² Site internet des douanes françaises : <https://www.douane.gouv.fr/fiche/regime-particulier-lentrepot-douanier>
- ¹¹³ Avis aux demandeurs relatif aux déclarations d'exportation de médicaments à usage humain (mise à jour 2023)
- ¹¹⁴ Code de la Santé Publique - Article L.5124-11
- ¹¹⁵ Code de la Santé Publique - Article R.5121-133
- ¹¹⁶ Code de la Santé Publique - Article R.5121-135
- ¹¹⁷ Site internet de l'ANSM : plateforme Impexweb [Access Manager \(sante.fr\)](https://www.sante.fr/impexweb)
- ¹¹⁸ Site internet de la Chambre de Commerce et d'Industrie (CCI) de Paris : <https://www.entreprises.cci-paris-idf.fr>
- ¹¹⁹ AVIS AUX DEMANDEURS RELATIF AUX CERTIFICATS D'EXPORTATION DE MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN - Département des Facilitations du Commerce Extérieur - Direction Générale Adjointe - CCI International Service des certificats de libre vente - Chambre de Commerce et d'Industrie de Région Paris Ile-de-France
- ¹²⁰ Code de la Santé Publique - Article R.5124-46
- ¹²¹ Décision du 7 août 2023 prise en application de l'article R. 5124-46 du Code de la Santé Publique fixant la forme et le contenu de l'état des établissements pharmaceutiques visés aux 1° à 15° de l'article R.5124-2 du même code
- ¹²² Code de la Santé Publique - Article L.5124-3
- ¹²³ Décision est la Décision du 01 octobre 2019 relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'Article R.5124-2 du Code de la Santé Publique, à l'exception des établissements relevant du ministère chargé des armées – Article 4, 5, 9, 10, 11, 12
- ¹²⁴ Code de la Santé Publique - Article R.5124-10
- ¹²⁵ Code de la Santé Publique - Article R.5124-10-1

Table des figures

FIGURE 1: DEFINITION DES ACTIVITES DE DISTRIBUTION SELON LES BPDG	9
FIGURE 2: FLUX DES PRODUITS FABRIQUES AU SEIN DE L'EEE OU IMPORTES DEPUIS UN PAYS TIERS	10
FIGURE 3: CONDITIONS DE CONSERVATION DES MEDICAMENTS SELON LES BONNES PRATIQUES DE STOCKAGE ET DE DISTRIBUTION (OMS)	16
FIGURE 4: SCHEMA DE LA PROCEDURE DISCIPLINAIRE AUPRES DU CNOP	23
FIGURE 5: DIAGRAMME REPRESENTANT LES ETABLISSEMENTS AUTORISES A DISTRIBUER DES PRODUITS SANS AMM AU SEIN DE L'EEE A L'EXPORTATION EN FONCTION DE LEUR STATUT D'ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE	30
FIGURE 6: EXEMPLE DE TICKET D'ENREGISTREMENT DE TEMPERATURE D'UN TRANSPORT EN TEMPERATURE DIRIGEE ET D'UN ENREGISTREUR DE TEMPERATURE	44
FIGURE 7: REPARTITION DES COUTS ET DES RISQUES ENTRE ACHETEUR ET LE VENDEUR EN FONCTION DE L'INCOTERM	50
FIGURE 8: EXEMPLE D'ENVIROTAINER ET DE CAISSE ISOTHERME	52
FIGURE 9 : APERÇU D'UN PROCEDE DE GESTION DU RISQUE QUALITE CLASSIQUE	60

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024/2025

Nom : LAURENT

Prénom : Julien

Titre de la thèse :

**REGLEMENTATION APPLICABLE AUX ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES
DISTRIBUTEURS EN FRANCE : LE CAS DE L'OUVERTURE D'UN ETABLISSEMENT
DISTRIBUTEUR EN GROS A L'EXPORTATION**

Mots-clés :

Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG), Directive 2001/83/CE, Code de la Santé Publique, Distributeur en Gros à l'exportation, Exportation, Autorisation d'ouverture, Etablissement pharmaceutique

Résumé :

Cette thèse est une analyse de la réglementation européenne et française opposable aux établissements pharmaceutiques distributeurs installés en France. Cette analyse porte plus spécifiquement sur la préparation, la rédaction, la soumission et l'évaluation des demandes d'autorisation d'ouverture des établissements pharmaceutiques Distributeurs en Gros à l'Exportation (Article R.5124-2 7° du Code de la Santé Publique).

Membres du jury :

Président : Eric SERGHERAERT, Professeur des Universités

Assesseur : Clément DUBOS, Senior Global Product Regulatory Manager, Novartis

Membre extérieur : Baptiste LAGERSIE, Pharmacien Assurance Qualité, LFB