

*Original version published in English in Annex 9, WHO Technical Report Series, No. TRS 961, 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**

Abréviations

Contexte

Pour comprendre les conventions utilisées

Glossaire

Introduction

Pour comprendre les conventions utilisées

1. Importation
  - 1.1 Manutention portuaire et dédouanement
    - 1.1.1 Port d'entrée
    - 1.1.2 Déchargement
    - 1.1.3 Stockage temporaire au port d'entrée
    - 1.1.4 Dédouanement
2. Sites d'entreposage
  - 2.1 Agencement du site
    - 2.1.1 Dangers naturels
    - 2.1.2 Accès au site
  - 2.2 Sécurité du site
  - 2.3 Propreté du site
3. Entrepôts de stockage
  - 3.1 Normes de construction
  - 3.2 Configuration et aménagement
  - 3.3 Aires de chargement et de réception
    - 3.3.1 Aires de chargement
    - 3.3.2 Aires de réception
  - 3.4 Zones de groupage de marchandises et de quarantaine
    - 3.4.1 Zones de groupage de marchandises
    - 3.4.2 Zone d'attente pour les arrivées de marchandises
    - 3.4.3 Zone de quarantaine
  - 3.5 Contrôle de l'environnement des zones annexes
  - 3.6 Sécurité des bâtiments
    - 3.6.1 Sécurité générale des bâtiments

- 3.6.2 Zones contenant des substances réglementées ou dangereuses
- 3.7 Protection contre l'incendie
  - 3.7.1 Équipements de protection contre l'incendie
  - 3.7.2 Procédures de prévention, de détection et de maîtrise des incendies
- 3.8 Hygiène des bâtiments
  - 3.8.1 Propreté des bâtiments
  - 3.8.2 Lutte contre les nuisibles
- 3.9 Alimentation électrique
  - 3.9.1 Alimentation sans interruption
  - 3.9.2 Plan d'intervention d'urgence en cas de panne électrique
- 3.10 Maintenance des bâtiments
- 4. Stockage à température contrôlée
  - 4.1 Références normatives
  - 4.2 Capacité de stockage des zones à température contrôlée
  - 4.3 Stockage à température contrôlée
  - 4.4 Stockage à température contrôlée pour les produits réglementés ou dangereux
  - 4.5 Contrôle et surveillance de la température et de l'humidité pendant le stockage
    - 4.5.1 Contrôle de la température
    - 4.5.2 Surveillance de la température
    - 4.5.3 Contrôle de l'humidité
    - 4.5.4 Surveillance de l'humidité
  - 4.6 Systèmes d'alarme
    - 4.6.1 Alarmes de température
    - 4.6.2 Alarmes d'humidité
  - 4.7 Qualification des entrepôts à température contrôlée
  - 4.8 Propreté des entrepôts à température contrôlée
  - 4.9 Maintenance des équipements de réfrigération
  - 4.10 Étalonnage et vérification des dispositifs de contrôle et de surveillance
    - 4.10.1 Étalonnage des dispositifs de contrôle et de surveillance de la température
    - 4.10.2 Étalonnage des dispositifs de contrôle et de surveillance de l'humidité
    - 4.10.3 Vérification des équipements d'alarme
- 5. Manutention des matières
  - 5.1 Équipements de manutention de matières
- 6. Transport et livraison
  - 6.1 Références normatives
  - 6.2 Profils de stabilité des produits
  - 6.3 Profilage et qualification des itinéraires de transport
  - 6.4 Transport sous température dirigée
    - 6.4.1 Transport aérien et maritime
    - 6.4.2 Véhicules routiers à température dirigée exploités par des transporteurs agréés
    - 6.4.3 Véhicules routiers à température dirigée en général
    - 6.4.4 Transport des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps qui sont réglementés ou qui ont une forte valeur illicite

- 6.5 Contrôle et surveillance de la température et de l'humidité pendant le transit
    - 6.5.1 Contrôle de la température dans les véhicules routiers à température dirigée
    - 6.5.2 Surveillance de la température dans les véhicules routiers à température dirigée
    - 6.5.3 Surveillance de l'humidité dans les véhicules routiers à température dirigée
    - 6.5.4 Surveillance de la température dans les conteneurs d'expédition passifs et actifs
  - 6.6 Qualification des véhicules routiers à température dirigée
  - 6.7 Étalonnage et vérification des dispositifs de surveillance durant le transport
    - 6.7.1 Étalonnage des dispositifs de contrôle de la température durant le transport
    - 6.7.2 Étalonnage des dispositifs de surveillance de la température durant le transport
    - 6.7.3 Étalonnage des dispositifs de surveillance de l'humidité durant le transport
    - 6.7.4 Vérification des équipements d'alarme durant le transport
  - 6.8 Conteneurs d'expédition
    - 6.8.1 Choix des conteneurs en général
    - 6.8.2 Conteneurs non isothermes
    - 6.8.3 Qualification des conteneurs passifs isothermes
    - 6.8.4 Qualification des conteneurs actifs
  - 6.9 Emballage des conteneurs d'expédition
  - 6.10 Manipulation des produits pendant l'emballage et le transport
  - 6.11 Nettoyage des véhicules routiers et des conteneurs de transport
  - 6.12 Transport des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps qui sont retournés ou rappelés
    - 6.12.1 Transport des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps qui sont retournés
    - 6.12.2 Transport des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps qui sont rappelés
7. Étiquetage
- 7.1 Références normatives
  - 7.2 Étiquetage
    - 7.2.1 Étiquetage en général
    - 7.2.2 Étiquetage des envois par fret aérien
8. Gestion des stocks
- 8.1 Systèmes de contrôle des stocks
    - 8.1.1 Systèmes et procédures généraux de contrôle des stocks
    - 8.1.2 Procédures de contrôle des stocks applicables aux produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps qui sont réglementés ou dangereux
  - 8.2 Entrées de marchandises
    - 8.2.1 Contrôles effectués à l'arrivée des produits
    - 8.2.2 Actions à entreprendre après les contrôles d'arrivée
  - 8.3 Sorties de marchandises (livraisons externes)
    - 8.3.1 Gestion des marchandises en partance
    - 8.3.2 Actions à entreprendre après l'expédition
  - 8.4 Procédures de réclamation sur les produits
  - 8.5 Procédures relatives aux produits suspects
    - 8.5.1 Produits suspects
  - 8.6 Procédures de retour, de rappel, de retrait du marché et d'élimination de produits
    - 8.6.1 Procédures de retour
    - 8.6.2 Procédures de rappel
    - 8.6.3 Procédures d'élimination

## 8.7 Traçabilité ou suivi des stocks

- 9. Procédures générales et gestion des enregistrements
  - 9.1 Situations d'urgence et établissement de plans d'urgence
  - 9.2 Pratiques générales en matière de conservation des enregistrements
    - 9.2.1 Conservation des enregistrements
    - 9.2.2 Contenu des enregistrements
    - 9.2.3 Examen des enregistrements et archivage
  - 9.3 Relevés de température et d'humidité
    - 9.3.1 Relevés de température
    - 9.3.2 Relevés d'humidité
- 10. Gestion environnementale
  - 10.1 Références normatives
  - 10.2 Gestion environnementale des équipements de réfrigération
- 11. Gestion de la qualité
  - 11.1 Références normatives
  - 11.2 Structure organisationnelle
  - 11.3 Systèmes qualité
    - 11.3.1 Système qualité
    - 11.3.2 Auto-inspections
    - 11.3.3 Prestataires soumis à des accords de niveau de service
  - 11.4 Gestion des documents et modes opératoires normalisés
    - 11.4.1 Modes opératoires normalisés
  - 11.5 Contrôle documentaire
- 12. Personnel/formation
  - 12.1 Formation
    - 12.1.1 Formation générale
    - 12.1.2 Formation spécialisée

Principales références bibliographiques

Lectures complémentaires

Composition du groupe de travail

## Abréviations

BPD	bonnes pratiques de distribution
BPF	bonnes pratiques de fabrication
BPS	bonnes pratiques de stockage
CAPA	mesures (procédures) correctives et préventives
CVC	chauffage, ventilation et climatisation (système)
DCVMN	Réseau des fabricants de vaccins des pays en développement
EEFO	<i>earliest-expiry-first-out</i> (premier arrivé à expiration, premier sorti). Utilisé dans ce document comme un équivalent de FEFO, <i>first-in-first-out</i> (premier périmé, premier sorti).
FIFO	premier entré, premier sorti
GPS	géopositionnement par satellite
IATA	<i>International Air Transport Association</i> (Association du transport aérien international)
IFPMA	Fédération internationale de l'industrie du médicament
MON	modes opératoires normalisés
PCCIG	<i>Pharmaceutical Cold Chain Interest Group</i> (Groupe d'intérêt pour la chaîne du froid pharmaceutique)
PDA	<i>Parenteral Drug Association</i> (Association pour les médicaments destinés à l'usage parentéral)
PPSTT	produit pharmaceutique sensible à la température et soumis à des contraintes de temps
QI	qualification des installations
SLA	accord sur la qualité de service
SMS	service de messages courts
UGS	unité de gestion des stocks
UPS	alimentation sans interruption
USP	Pharmacopée des États-Unis

## Contexte

Les présentes lignes directrices définissent les principales exigences en matière de stockage et de distribution en toute sécurité des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps (PPSTT). Elles s'inspirent des réglementations existantes et des recommandations de bonnes pratiques issues d'un large éventail de sources internationales (voir la section Références bibliographiques), tout en reconnaissant le fait que la législation et les réglementations locales continueront à avoir la priorité. Elles s'adressent notamment aux régulateurs, aux logisticiens et aux professionnels de l'industrie pharmaceutique, ainsi qu'aux gouvernements et aux agences internationales.

Ce document a été préparé en étroite consultation avec le groupe de travail de l'OMS sur la surveillance réglementaire de la gestion de la chaîne du froid pharmaceutique, qui a joué un rôle central dans le processus de révision. La liste complète de ses membres est présentée à la fin de cette annexe.

Le but est de faire en sorte que les orientations contenues dans ce document soient directement applicables dans les pays moins avancés ainsi que dans le monde industrialisé. À cet effet, des documents supplémentaires seront élaborés pour montrer comment les exigences peuvent être respectées en pratique, en particulier en situation de ressources limitées. L'expérience acquise dans le cadre des évaluations de la chaîne d'approvisionnement en vaccins dans de nombreux pays moins avancés montre que les critères obligatoires exposés dans le présent document pourront être remplis, et que certains pays sont également en mesure de satisfaire à bon nombre des exigences facultatives.

Ce document est conçu pour donner une vue d'ensemble équilibrée des principaux aspects des bonnes pratiques de stockage et de distribution des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps. À ce titre, il inclut volontairement des références aux exigences que l'on peut trouver dans les guides généraux de bonnes pratiques de fabrication (BPF), de bonnes pratiques de stockage (BPS) et de bonnes pratiques de distribution (BPD). L'objectif n'est pas de supplanter ces sources, mais de s'assurer que le lecteur est conscient de toutes les implications des BPF, des BPS et des BPD pertinentes lorsqu'on les considère dans le contexte particulier et spécialisé de la gestion des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps.

## Pour comprendre les conventions utilisées

Dans les clauses relatives aux exigences, on utilise les conventions suivantes :

- La voix impérative est utilisée pour désigner une exigence obligatoire ou hautement souhaitable. Par exemple : « Assurez-vous que... », « Prévoyez de... » et ainsi de suite.
- Les expressions « dans la mesure du possible » ou « de préférence » sont utilisées pour désigner une exigence facultative, mais souhaitable.
- De nombreuses clauses sont suivies d'une brève explication sur la raison qui motive l'inclusion de la clause.

## Glossaire

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes employés dans ces lignes directrices. Elles peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

### *accord sur la qualité de service (SLA)*

Un accord ou contrat de niveau de service est un accord négocié entre le client et le prestataire de services qui définit leurs attentes communes sur les spécifications relatives aux matières ou à la qualité de service, les responsabilités, les garanties et les mécanismes de communication. Il peut s'agir soit d'un accord juridiquement contraignant, soit d'un accord d'information. Le SLA peut également spécifier le niveau visé ou minimum de performance, d'opération ou de tout autre attribut du service.<sup>1</sup>

### *calage*

Matériau d'emballage en vrac utilisé pour protéger les produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps contre les dommages pendant le transport.

### *capacité de stockage nette*

Volume total disponible pour le stockage des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps, compte tenu du type de système de support de charge employé (palettes sur pieds, rayonnages à palettes réglables ou éléments de rayonnage réglables), modifié par le facteur d'utilisation qui peut être atteint dans le dépôt.

### *contrôle des changements*

Processus et procédures utilisés pour gérer les modifications des systèmes.

### *de/à température contrôlée*

Comprend tout environnement dans lequel la température est régulée, activement ou passivement, à un niveau différent de celui du milieu ambiant, dans des limites prédéfinies bien précises.

### *de/à température modifiée*

Comprend tout environnement dans lequel la température se maintient de manière prévisible à un niveau différent de celui du milieu ambiant, mais n'est pas activement ou passivement régulée dans des limites prédéfinies bien précises.

<sup>1</sup> Définition extraite de la réglementation sur le transport des marchandises périssables (*Perishable cargo regulations*) de l'International Air Transport Association (IATA), Chapitre 17, 9<sup>e</sup> éd., juin 2009 (en anglais).

*distribution de température/d'humidité dans l'unité de stockage*

Fourchette et profil des températures et/ou de l'humidité à l'intérieur d'une unité de stockage à température contrôlée en fonctionnement normal.

*distribution externe*

Transport des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps, à travers les différentes étapes de la chaîne d'approvisionnement du client (c'est-à-dire transport depuis le centre de distribution d'un fabricant de produits pharmaceutiques vers des clients commerciaux (y compris grossistes, détaillants et groupements d'achat), jusqu'aux installations cliniques ou directement jusqu'au patient).

*distribution interne*

Transport d'un produit pharmaceutique sensible à la température et soumis à des contraintes de temps à travers la chaîne d'approvisionnement interne d'un fabricant de produits pharmaceutiques (c'est-à-dire tous les déplacements internes : de l'installation de fabrication à l'installation de conditionnement, à l'entrepôt et au centre de distribution).

*équipement de réfrigération*

Le terme « réfrigération » ou « équipement de réfrigération » désigne tout équipement dont le but est d'abaisser la température de l'air et des produits et/ou de réguler l'humidité relative.

*excursion/écart de température*

Événement au cours duquel un produit pharmaceutique sensible à la température et soumis à des contraintes de temps est exposé à une température située hors de la ou des fourchettes prescrites pour le stockage et/ou le transport. La fourchette de température prescrite peut être identique ou différente pour le stockage et le transport ; elle est déterminée par le fabricant du produit, sur la base des données de stabilité.

*facteur d'utilisation*

Pourcentage du volume total disponible pour le stockage des PPSTT qui peut être atteint de manière fiable dans la pratique, en tenant compte des types d'unités de gestion de stock (UGS), des types de systèmes de support de charge et des systèmes de gestion de stock utilisés dans l'entrepôt.

*mode opératoire normalisé (MON)*

Ensemble d'instructions ayant la force d'une directive, couvrant les caractéristiques des opérations qui se prêtent à une procédure définie ou standardisée sans perte d'efficacité.

*nuisibles*

Comprend les oiseaux, les chauves-souris, les rongeurs et les insectes dont la présence incontrôlée nuit à l'hygiène et à la propreté.

*produit pharmaceutique*

Tout produit destiné à l'usage humain, ou produit vétérinaire destiné à être administré à des animaux producteurs de denrées alimentaires, présenté sous sa forme galénique finale, qui est soumis à un contrôle du fait de la législation pharmaceutique de l'État exportateur ou de l'État importateur et qui englobe les produits pour lesquels une ordonnance est requise, les produits qui peuvent être vendus aux patients sans ordonnance, les produits biologiques et les vaccins. Ce terme n'inclut pas, en revanche, les dispositifs médicaux.<sup>2</sup>

*produit pharmaceutique sensible à la température et soumis à des contraintes de temps (PPSTT)*

Tout produit pharmaceutique ou marchandise pharmaceutique qui, lorsqu'il n'est pas stocké ou transporté dans les conditions environnementales prédéfinies et/ou dans les délais prédéfinis, se dégrade au point de ne plus avoir les performances initialement prévues.

*produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps, réglementés ou dangereux*

Produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps (PPSTT) qui ont une forte valeur illicite : poisons, stupéfiants, psychotropes, substances inflammables ou explosives et matières radioactives.

*produit suspect*

Produit pharmaceutique sensible à la température et soumis à des contraintes de temps dont la présentation et/ou la formulation pharmacologique indiquent qu'il n'a pas été fabriqué par la société dont le nom figure sur l'emballage. Produit pharmaceutique sensible à la température et soumis à des contraintes de temps qui présente des signes visibles d'altération ou des signes d'altération de ses propriétés pharmacologiques.

*profil de température de transport*

Variations prévisibles de la température ambiante auxquelles un PPSTT va probablement être exposé pendant tout le temps du transport.

*qualification*

Tests documentés qui démontrent, avec un haut degré d'assurance, qu'un processus spécifique répondra à ses critères d'acceptation prédéterminés.<sup>3</sup>

*qualification des installations*

Processus d'obtention de preuves documentées selon lesquelles les équipements ont été fournis et installés conformément à leurs spécifications et attestant qu'ils fonctionnent dans les limites prédéterminées dans la mesure où ils sont utilisés conformément à leur mode opératoire.

---

<sup>2</sup> Définition extraite de *Revision of WHO good distribution practices for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fourth report.* Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO Technical Report Series, No. 957), Annex 5

<sup>3</sup> Définition extraite du rapport technique N° 39, 2007, de la Parenteral Drug Association (PDA) (en anglais).

#### *systèmes actifs*

Systèmes à alimentation active utilisant l'électricité ou une autre source de combustible pour maintenir un environnement à température contrôlée à l'intérieur d'une enceinte isolée sous régulation thermostatique (par exemple, chambres froides, réfrigérateurs, camions à température contrôlée, conteneurs maritimes et aériens frigorifiques).

#### *systèmes passifs*

Systèmes qui maintiennent un environnement à température contrôlée à l'intérieur d'une enceinte isolée, avec ou sans régulation thermostatique, au moyen d'une quantité finie de réfrigérant préconditionné sous forme de blocs de gel réfrigérés ou congelés, de matériaux à changement de phase, de glace carbonique ou autres.

#### *température de stockage*

Fourchette de températures mentionnée sur l'étiquette d'un produit pharmaceutique sensible à la température et soumis à des contraintes de temps, ainsi que sur les documents réglementaires qui l'accompagnent, pour un stockage à long terme.

#### *transporteur agréé*

Fournisseur de services de distribution.

#### *validation*

Tests documentés effectués dans des conditions hautement contrôlées, démontrant que des processus, des méthodes et des systèmes produisent de façon constante des résultats répondant à des critères d'acceptation prédéterminés.<sup>4</sup>

## 1. Importation

### 1.1 Manutention portuaire et dédouanement

#### 1.1.1 *Port d'entrée*

Importez les PPSTT en passant par un port d'entrée qui est équipé pour traiter ce genre de produits. Si cela n'est pas possible, assurez-vous que des dispositions ont bien été prises pour assurer le niveau de protection et de sécurité nécessaire.

*Raison* : Limiter le plus possible le risque de dommages.

#### 1.1.2 *Déchargement*

Dès que possible après l'arrivée, sortez les cargaisons de PPSTT du quai ou de l'aire de trafic de l'aéroport pour les installer dans un lieu d'entreposage à température contrôlée sûr et approprié.

---

<sup>4</sup> Définition extraite du rapport technique N° 39, 2007, de la PDA.

*Raison* : Limiter le plus possible le risque de vol et éviter l'exposition à des conditions ambiantes défavorables.

### 1.1.3 **Stockage temporaire au port d'entrée**

Stockez les cargaisons de PPSTT dans un entrepôt sûr, dans les conditions recommandées par le fabricant du produit, jusqu'à ce que l'autorisation d'enlèvement des cargaisons ait été délivrée par les douanes.<sup>5</sup>

*Raison* : Éviter tout risque de vol ou de dommages lors d'un stockage temporaire.

### 1.1.4 **Dédouanement**

Élaborez des procédures et des protocoles d'accord pour que les envois de produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps soient dédouanés le plus rapidement possible. Cette opération peut être facilitée par une procédure de pré-dédouanement effectuée par l'agence sanitaire locale, l'agent de dédouanement ou le transitaire en collaboration avec les douanes. Le processus de dédouanement peut également être mené par le personnel des douanes, assisté par du personnel ayant reçu une formation pharmaceutique appropriée, en particulier lorsque le dédouanement implique d'ouvrir et de refermer un conditionnement à température contrôlée.

*Raison* : Éviter les retards lors du dédouanement qui pourraient provoquer des excursions de température et faire courir des risques aux produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps.

## 2. **Sites d'entreposage**

### 2.1 **Agencement du site**

#### 2.1.1 **Dangers naturels**

Choisissez et/ou aménagez des sites de stockage de façon à minimiser les risques liés aux dangers naturels tels que les inondations, les glissements de terrain et les tremblements de terre, ainsi que les conditions météorologiques extrêmes telles que les ouragans et les tornades.

*Raison* : Se protéger contre la perte de produits pharmaceutiques précieux, assurer un approvisionnement continu sur le marché pour les patients, et protéger le personnel travaillant dans le dépôt.

#### 2.1.2 **Accès au site**

Prévoyez un accès carrossable aux entrepôts de stockage, suffisamment grand pour accueillir les plus gros véhicules fréquentant le site, y compris les véhicules d'urgence.

*Raison* : Faciliter le fonctionnement de l'établissement.

---

<sup>5</sup> Dans certaines situations, des dispositions peuvent être prises pour que les formalités officielles de dédouanement aient lieu en dehors du port d'entrée – par exemple, dans un entrepôt national de vaccins. Dans les cas où le port d'entrée n'est pas équipé d'installations frigorifiques appropriées, cela peut réduire le risque d'excursions de température.

## 2.2 Sécurité du site

Prévoyez un périmètre de protection pour garantir la sécurité des terrains et des bâtiments de stockage contre les risques envisagés.

*Raison* : Protéger contre le vandalisme, le vol et autres incursions illégales. Les dispositions prises en matière de sûreté et de sécurité doivent être adaptées à la configuration du site et à la valeur des marchandises qui y sont stockées.

## 2.3 Propreté du site

Assurez-vous que le site reste exempt de poussières, de saletés, de déchets et de débris accumulés. Veillez à ce que la lutte contre les nuisibles reste efficace dans la zone du site. Collectez les déchets dans des conteneurs fermés spécifiques et faites en sorte qu'ils soient évacués en toute sécurité, à intervalles fréquents.

*Raison* : Contribuer à protéger les entrepôts de stockage contre la pénétration de poussières, de saletés et de nuisibles.

# 3. Entrepôts de stockage

## 3.1 Normes de construction

Construisez ou faites l'acquisition d'entrepôts de stockage qui sont :

- spécialement conçus pour le stockage des PPSTT, ou parfaitement adaptés à cet effet,
- conçus pour convenir au climat dominant, en exploitant au maximum le chauffage, le refroidissement et la ventilation passifs,
- conçus et équipés pour minimiser la consommation d'électricité et d'autres sources de combustible,
- construits à l'aide de matériaux et de finitions qui sont robustes, faciles à nettoyer et qui sont choisis pour limiter les opérations de maintenance sur le long terme,
- construits à l'aide de matériaux et de technologies de construction disponibles localement, et
- construits pour minimiser les cachettes et les lieux de nidification des nuisibles.

*Raisons* : Le stockage dans des entrepôts inadaptés et mal conçus fait courir des risques aux produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps et augmente les coûts de stockage. Les entrepôts construits à l'aide de matériaux et de technologies inappropriés sont difficiles à exploiter et à entretenir en situation de ressources limitées.

## 3.2 Configuration et aménagement

Veillez à ce que les entrepôts de stockage soient bien aménagés et contiennent toutes les zones de stockage, les aires de groupage de réception et d'expédition des marchandises et les zones de services et de bureaux nécessaires au fonctionnement efficace du dépôt de PPSTT.

### 3.3 Aires de chargement et de réception

#### 3.3.1 Aires de chargement

Assurez-vous que les aires de réception et d'expédition sont conçues pour éviter tout conflit entre les marchandises entrantes et sortantes et sont protégées de la lumière directe du soleil, de la poussière, de la saleté, de la pluie, de la neige et du vent, ainsi que des extrêmes de chaleur, de froid et de rayonnement solaire qui pourraient endommager les produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps, et que des mesures sont prises pour minimiser l'activité des nuisibles dans ces zones.

*Raison* : Protection contre les dommages et préservation de la qualité des produits.

#### 3.3.2 Aires de réception

Installez dans les zones de réception l'équipement approprié pour nettoyer les conteneurs de transport réutilisables, après que leur contenu a été déchargé et avant qu'ils soient stockés en vue d'être réutilisés.

*Raison* : Protéger les PPSTT sortants contre la contamination.

### 3.4 Zones de groupage de marchandises et de quarantaine

#### 3.4.1 Zones de groupage de marchandises

Prévoyez un espace suffisant pour recevoir, grouper et emballer les PPSTT destinés à être expédiés, dans des conditions de température modifiée. De préférence, ces zones doivent être physiquement proches de la zone de stockage à température contrôlée.

*Raison* : Protection des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps lors de leur arrivée, de l'assemblage des commandes, et de l'expédition.

#### 3.4.2 Zone d'attente pour les arrivées de marchandises

Prévoyez une zone d'attente à température contrôlée pour les PPSTT entrants, en attendant leur acceptation dans la zone de stockage principale. La zone d'attente peut être une zone physiquement séparée, ou peut être établie à l'aide d'un système d'information sur le contrôle des stocks approprié, ou par un dispositif combiné. Lorsque des marchandises sont détenues sous douane dans l'entrepôt, en attendant le dédouanement, elles doivent être physiquement séparées et sécurisées.

*Raison* : Les articles entrants peuvent nécessiter une inspection et/ou une autorisation réglementaire, y compris des tests de laboratoire.

#### 3.4.3 Zone de quarantaine

Prévoyez une zone de quarantaine pour l'isolement des marchandises retournées, défectueuses, rappelées ou encore retirées, en attendant qu'une décision soit prise par la personne ou le service qualifié concernant leur élimination ou leur réintégration dans le stock. Les matières qui sont placées dans les zones de quarantaine doivent être clairement identifiées comme telles avec leur statut.

— avec un contrôle de la température, pour les articles retournés destinés à être remis en stock,

- avec un contrôle de la température, pour les articles rappelés destinés à subir des tests,
- sans contrôle de la température, pour les articles en attente d'élimination.

La zone de quarantaine peut être une zone physiquement séparée, ou elle peut être établie à l'aide d'un système d'information sur le contrôle des stocks approprié, ou par un dispositif combiné.

*Raison* : Les articles destinés à être remis en stock, à subir des tests ou à être éliminés doivent être conservés séparément pour éviter tout risque d'utilisation inappropriée.

### 3.5 **Contrôle de l'environnement des zones annexes**

Veillez, si possible, à ce que les zones annexes où les produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps sont conservés temporairement lors de leur arrivée, ou lors de l'assemblage des commandes ou de l'expédition, soient :

- maintenues dans la plage de température qui est spécifiée pour les marchandises manipulées,
- maintenues dans la plage d'humidité qui est spécifiée pour les marchandises qui sont défavorablement affectées par une humidité relative élevée et qui ne sont pas suffisamment protégées par leur emballage,<sup>6</sup>
- protégées d'une exposition excessive à la lumière directe du soleil,
- protégées des intempéries,
- protégées contre l'accumulation de poussière, de saleté et de déchets,
- ventilées de manière adéquate,
- suffisamment éclairées pour que les opérations puissent être effectuées avec précision et en toute sécurité,
- surveillées pendant les périodes où les produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps sont manipulés (voir 4.5.1-4.5.4).

*Raison* : Protection des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps lors de l'arrivée, l'assemblage des commandes, ou l'expédition.

### 3.6 **Sécurité des bâtiments**

#### 3.6.1 **Sécurité générale des bâtiments**

Veillez à ce que les bâtiments utilisés pour stocker les produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps offrent une sécurité suffisante pour empêcher tout accès non autorisé et pour empêcher le détournement des marchandises.

*Raison* : Protéger contre le vandalisme, le vol et autres incursions illégales. Les dispositions prises en matière de sûreté et de sécurité doivent être adaptées à la configuration du site et à la valeur des marchandises qui y sont stockées.

#### 3.6.2 **Zones contenant des substances réglementées ou dangereuses**

Assurez-vous que toutes les zones qui sont utilisées pour stocker des PPSTT réglementés ou dangereux sont :

---

<sup>6</sup> Un contrôle actif de l'environnement peut ne pas être nécessaire dans les zones annexes si tous les produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps sont conservés dans des emballages à température contrôlée et/ou des emballages protégeant de l'humidité lorsqu'ils passent dans ces zones.

- des lieux réservés à cet effet, fermés à clé de manière sécurisée et conformes à toutes les exigences législatives et réglementaires applicables dans le pays où se trouve le dépôt,
- accessibles uniquement au personnel autorisé,
- protégées par des systèmes automatiques d'alarme en cas d'intrusion et/ou d'incendie et de fumée, et/ou de capteurs chimiques et/ou radiologiques, adaptés au(x) type(s) de produits stockés,<sup>7</sup>
- conçues pour être à l'épreuve des explosions, dans le cas où des PPSTT explosifs sont stockés,<sup>8</sup> et
- surveillées en permanence par du personnel de sécurité.

*Raison* : Protection des biens et de la vie.

### 3.7 Protection contre l'incendie

#### 3.7.1 Équipements de protection contre l'incendie

Installez des équipements appropriés de détection et de lutte contre l'incendie, y compris des bouches d'incendie, dans toutes les zones de stockage de produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps, et assurez-vous que :

- les systèmes et les équipements correspondent à la classe d'occupation et aux modalités de stockage des produits et sont approuvés par l'autorité locale en matière d'incendie, et
- les équipements sont régulièrement entretenus conformément aux recommandations de leurs fabricants et aux réglementations locales.

*Raison* : Protection des biens et de la vie.

#### 3.7.2 Procédures de prévention, de détection et de maîtrise des incendies

Suivez les modes opératoires normalisés (MON) relatifs à la prévention, à la détection et à la maîtrise des incendies. Formez le personnel et effectuez régulièrement des exercices d'alerte incendie. Interdisez de fumer dans toutes les zones.

*Raison* : Protection des biens et de la vie.

### 3.8 Hygiène des bâtiments

#### 3.8.1 Propreté des bâtiments

Mettez en place un programme de nettoyage pour toutes les zones :

- ne laissez pas s'accumuler la poussière, la saleté et les déchets, notamment les déchets d'emballages,
- prenez des précautions contre les déversements ou la casse, et la contamination croisée,

<sup>7</sup> Des systèmes d'extinction (têtes de gicleur automatique) installés par zone sont recommandés pour maîtriser les incendies et pour situer les endroits où les produits sont endommagés en cas d'activation des systèmes.

<sup>8</sup> Les entrepôts anti-explosion doivent avoir un toit ou un mur antidéflagration. De préférence, les substances explosives seront stockées dans un bâtiment indépendant, bien séparé de l'entrepôt principal.

- collectez les déchets dans des conteneurs fermés spécifiques et faites en sorte qu'ils soient évacués en toute sécurité, à intervalles fréquents,
- n'autorisez pas la consommation d'aliments ou de boissons ailleurs que dans les zones réservées à cet effet, et
- tenez des registres de nettoyage pour prouver le respect des obligations en la matière.

*Raison* : Protection contre les dommages et contre la contamination des PPSTT, et réduction du risque d'infestation de nuisibles.

### 3.8.2 **Lutte contre les nuisibles**

Mettez en place un programme visant à faire en sorte que toutes les zones demeurent exemptes de nuisibles. Ce programme doit englober les aires de réception et de chargement closes. Tenez des registres destinés à attester de la conformité à un programme solide de lutte contre les nuisibles.

*Raison* : Protection contre les dommages et contre la contamination des PPSTT.

## 3.9 **Alimentation électrique**

### 3.9.1 **Alimentation sans interruption**

Dans la mesure du possible, et si nécessaire,<sup>9</sup> veillez à ce que tous les équipements de contrôle de la température utilisés pour le stockage des PPSTT (c'est-à-dire les réfrigérateurs, les congélateurs, les systèmes de gestion du bâtiment, les systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation (CVC), les compresseurs, les unités de traitement de l'air, les systèmes de surveillance, les alarmes et l'équipement informatique connexe) soient connectés à un système d'alimentation électrique sans interruption (système UPS, couramment appelé onduleur). Lorsqu'un générateur et l'équipement de contrôle associé sont utilisés, ils doivent :

- être capables de gérer la charge de démarrage combinée de tous les équipements de contrôle et de surveillance de la température connectés,<sup>10</sup>
- ne pas dépasser les paramètres définis de l'alimentation secteur,
- être équipés d'un dispositif de démarrage automatique en cas de panne de secteur et d'un dispositif d'arrêt automatique lorsque le courant est rétabli, et
- avoir une capacité de réservoir adéquate et assez de carburant pour continuer à fonctionner en cas de panne de courant prolongée.

Testez et entretenez régulièrement les équipements UPS (onduleurs) et les générateurs. Tenez des registres pour prouver le respect des obligations en la matière.

*Raison* : Prévention des pertes.

<sup>9</sup> Les systèmes d'alimentation sans interruption (systèmes UPS, ou onduleurs) peuvent être inutiles dans les pays où l'approvisionnement en électricité est très fiable. Dans les petits entrepôts des pays où l'électricité n'est disponible que pendant une durée limitée chaque jour, ou est totalement absente, une alternative à l'UPS consiste à utiliser des équipements de réfrigération ayant une capacité de maintien du froid prolongée, par exemple, des réfrigérateurs à garniture de glace, ou des réfrigérateurs fonctionnant au gaz, au kérosène ou à l'énergie solaire.

<sup>10</sup> La puissance installée du système UPS peut être minimisée en équipant celui-ci de contrôles électroniques qui réduisent les charges de démarrage du compresseur.

### 3.9.2 **Plan d'intervention d'urgence en cas de panne électrique**

Élaborez et maintenez un plan d'urgence pour protéger les PPSTT en cas de panne de courant qui fait courir des risques aux produits. D'autres systèmes de refroidissement d'urgence (par exemple, l'azote liquide ou la glace carbonique) sont acceptables.

*Raison* : Prévention des pertes.

### 3.10 **Maintenance des bâtiments**

Mettez en œuvre un plan de maintenance préventive programmée afin de garantir le bon entretien des entrepôts de stockage et de leurs infrastructures et services. Tenez des registres pour démontrer la conformité au programme.

*Raison* : S'assurer que les entrepôts de stockage continuent de protéger les produits stockés contre les dommages.

## 4. **Stockage à température contrôlée**

### 4.1 **Références normatives**

- EN 60068-3 parties 5, 6, 7 et 11 : *Essais d'environnement. Guide. Confirmation des performances des chambres d'essai en température*
- International Air Transport Association (IATA) *Perishable cargo regulations chapter 17*. 10th ed, July 2010
- USP <1079> *Good storage and shipping practices*
- USP <1118> *Monitoring devices — time, temperature and humidity*

### 4.2 **Capacité de stockage des zones à température contrôlée**

Assurez-vous que la capacité de stockage nette des entrepôts à température contrôlée est suffisante pour accueillir les pics de volume des stocks de PPSTT accompagnés de leurs éléments associés destinés à les protéger en température pendant le transit (autrement dit les blocs réfrigérants, les sachets glaçons souples ou couvertures hypothermiques souples type « Flexible ice blanket », les blocs de gel réfrigérés, les matériaux à changement de phase et les emballages isothermes, s'ils sont conservés), dans les bonnes conditions de température et d'une manière permettant d'effectuer des opérations de gestion de stock efficaces et appropriées.

*Raison* : Éviter les risques liés au surstockage et faire en sorte de pouvoir adopter de bonnes pratiques d'entreposage (c'est-à-dire premier entré, premier sorti (FIFO) ou premier arrivé à expiration, premier sorti (EEFO)). Le surstockage rend la méthode FIFO ou EEFO difficile ou impossible à mettre en œuvre, et gêne l'inventaire physique précis des stocks.

### 4.3 **Stockage à température contrôlée**

Veillez à ce que les produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps soient stockés dans des chambres à température contrôlée, des chambres froides, des chambres de congélation, des réfrigérateurs et des congélateurs qui répondent aux exigences suivantes.

*Les chambres à température contrôlée, les chambres froides et les chambres de congélation doivent être :*

- capables de maintenir la plage de température définie par les points de consigne du système sur toute la plage des températures ambiantes annuelles rencontrées sur le lieu de l'entrepôt,
- de préférence équipées d'un circuit de dégivrage automatique qui a un effet minime sur la température à l'intérieur de l'unité pendant le cycle de dégivrage et qui maintient la température dans les limites spécifiées pendant cette période,
- équipées d'un circuit de protection contre les basses températures dans les climats froids où il existe un risque de dépassement du point bas de la température de consigne pour les PPSTT qui sont endommagés par l'exposition aux basses températures,
- connectées à un onduleur comme décrit dans la clause 3.9.1,
- équipées d'un système étalonné pour la surveillance continue de la température, avec des capteurs placés aux endroits qui connaissent les plus grandes fluctuations de température et des extrêmes de température,
- de préférence équipées de dispositifs de surveillance continue de l'humidité avec des capteurs placés aux endroits représentant les extrêmes d'humidité,
- équipées d'alarmes pour signaler les excursions de température et/ou les anomalies de réfrigération,
- munies de portes verrouillables, ou d'un système de contrôle d'accès, si nécessaire ; les serrures doivent être dotées d'un dispositif de sécurité afin que les portes puissent être ouvertes librement de l'intérieur, et
- qualifiées de la manière définie dans la clause 4.7.

*Les réfrigérateurs et les congélateurs doivent être :*

- conçus spécialement pour l'entreposage des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps ; les unités de type domestique ne sont acceptables que si elles ont été testées de façon indépendante et jugées conformes aux exigences de contrôle de la température d'une norme reconnue pour les réfrigérateurs et congélateurs à usage pharmaceutique,<sup>11</sup>
- capables de maintenir la plage de température spécifiée par le fabricant de PPSTT sur toute la plage des températures ambiantes annuelles rencontrées sur le site de stockage,
- équipés de dispositifs étalonnés pour la surveillance de la température, qui sont en adéquation avec le niveau de risque, mais de préférence capables d'un enregistrement en continu et dont le ou les capteurs sont situés en un ou plusieurs points du compartiment de stockage qui représentent le plus fidèlement le profil de température de l'équipement en fonctionnement normal,
- de préférence équipés d'alarmes pour signaler les excursions de température et/ou les anomalies de réfrigération,
- munis de portes ou de couvercles verrouillables, ou d'un système de contrôle d'accès, si nécessaire, et
- qualifiés et/ou testés de la manière définie dans la clause 4.7.

---

<sup>11</sup> Par exemple, les normes de performance, de qualité et de sécurité (PQS) de l'OMS pour les réfrigérateurs et les congélateurs sont disponibles à l'adresse suivante :  
[https://apps.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/pqs\\_catalogue/categorypage.aspx?id\\_cat=17](https://apps.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pqs_catalogue/categorypage.aspx?id_cat=17)

*Raison* : Maintenir les températures de stockage des PPSTT mentionnées sur l'étiquette pendant le stockage à long terme.

#### 4.4 **Stockage à température contrôlée pour les produits réglementés ou dangereux**

Veillez à ce que les PPSTT réglementés ou dangereux soient stockés de façon sécuritaire :

- Prévoyez pour ces PPSTT des chambres à température contrôlée, des chambres froides, des chambres de congélation, des réfrigérateurs et des congélateurs qui leur soient spécialement réservés, dans des zones sécurisées distinctes, comme décrit dans la clause 3.6.2.
- Une autre possibilité existe, mais seulement si elle est acceptable pour l'autorité de réglementation : elle consiste à entreposer les stocks en vrac de PPSTT à forte valeur illicite dans une section fermée à clé d'une zone de stockage générale à température contrôlée.

*Raison* : Protéger cette catégorie de PPSTT contre le vol et l'usage abusif, et protéger les travailleurs et les zones de stockage générales en cas d'accident impliquant des substances dangereuses.

#### 4.5 **Contrôle et surveillance de la température et de l'humidité pendant le stockage**

##### 4.5.1 **Contrôle de la température**

Prévoyez des systèmes thermostatiques de contrôle de la température pour l'ensemble des chambres à température contrôlée, chambres froides, chambres de congélation, réfrigérateurs et congélateurs, utilisés pour stocker les PPSTT. Respectez les exigences minimales suivantes :

- système capable de maintenir en permanence la température de l'air dans les limites des points de consigne dans tout le volume de stockage validé,
- capteurs de contrôle précis à  $\pm 0,5$  °C ou mieux,
- capteurs de contrôle étalonnés comme décrit dans la clause 4.10.1,
- capteurs de contrôle situés dans les zones où sont attendues les plus grandes fluctuations de température, afin de maximiser le volume de stockage sûr disponible,
- capteurs de contrôle positionnés aux points chauds et froids déterminés par l'exercice de cartographie des températures, même s'ils sont perturbés par l'ouverture de la porte, à moins qu'il soit recommandé de ne pas stocker les produits dans ces zones, et
- capteurs de contrôle indépendants du système de surveillance de la température.

##### 4.5.2 **Surveillance de la température**

Prévoyez des systèmes et des dispositifs de surveillance de la température de l'air pour l'ensemble des chambres à température contrôlée, chambres froides, chambres de congélation, réfrigérateurs et congélateurs, utilisés pour stocker les PPSTT. Respectez les exigences minimales suivantes :

*Exigences générales*

- Capteurs de surveillance précis à  $\pm 0,5$  °C ou mieux pour les appareils électroniques et à  $\pm 1$  °C ou mieux pour les thermomètres à alcool, à gaz bimétallique ou à tension de vapeur.

- Capteurs de surveillance étalonnés comme décrit dans la clause 4.10.1.
- Capteurs de surveillance situés dans les zones où sont attendues les plus grandes fluctuations de température à l'intérieur du volume de stockage qualifié et/ou testé tel que défini dans la clause 4.7.
- Capteurs de surveillance positionnés de manière à être le moins possible perturbés par des événements transitoires tels que l'ouverture d'une porte.
- Dispositifs de surveillance de la température, tracés de température ou enregistrements électroniques de la température vérifiés manuellement au moins deux fois par jour, le matin et le soir, sept jours sur sept, y compris les jours fériés.

*Chambres à température contrôlée, chambres froides et chambres de congélation*

- Enregistrement de la température assuré avec une fréquence minimale d'enregistrement de six fois par heure pour chaque position de capteur de surveillance.
- Documentation fournie pour chaque position de capteur de surveillance, qui peut être conservée et consultée.
- Fonctionnement autonome en cas de panne de courant.<sup>12</sup>

*Réfrigérateurs et congélateurs*

- De préférence, connectez les réfrigérateurs et les congélateurs à un système de surveillance multipoint avec une fréquence d'enregistrement minimale de six fois par heure pour chaque position de capteur qui peut fonctionner de manière autonome en cas de panne de courant.
- Vous pouvez également utiliser des dispositifs portables de surveillance de la température alimentés par batterie, avec une fréquence d'enregistrement minimale de six fois par heure.
- L'option la moins recommandée est un thermomètre ou un thermomètre à maxima/minima.
- Obtenez des informations documentées pour chaque appareil, qui peuvent être conservées et consultées.

*Raisons* : Maintenir les températures des PPSTT indiquées sur l'étiquette pendant le stockage à long terme. Les thermomètres ne fournissent que des informations limitées et discontinues sur la température. C'est pourquoi il est préférable d'utiliser des dispositifs d'enregistrement continu.

#### 4.5.3 **Contrôle de l'humidité**

Prévoyez un contrôle de l'humidité dans les chambres à température contrôlée qui sont utilisées pour stocker les PPSTT qui sont défavorablement affectés par une humidité relative élevée et qui ne sont pas suffisamment protégés par leur emballage. Ces produits sont généralement étiquetés « à conserver dans un endroit sec », ou portent une mention similaire, et nécessitent un environnement à humidité contrôlée.

---

<sup>12</sup>En l'absence d'onduleur (UPS), la durée d'autonomie de l'appareil doit correspondre à la durée maximale des coupures de courant prévisibles.

#### 4.5.4 **Surveillance de l'humidité**

Prévoyez des systèmes et des dispositifs de surveillance de l'humidité dans les chambres à température contrôlée utilisées pour stocker les PPSTT qui nécessitent un environnement à humidité contrôlée. Respectez les exigences minimales suivantes :

- capteurs précis à  $\pm 5$  % d'humidité relative,
- capteurs étalonnés conformément à la clause 4.10.2,
- capteurs placés de manière à surveiller les niveaux d'humidité les plus défavorables (scénario représentant le pire cas) à l'intérieur du volume de stockage qualifié défini dans la clause 4.7,
- capteurs positionnés de manière à être le moins possible perturbés par des événements transitoires tels que l'ouverture d'une porte,
- enregistrement de l'humidité assuré avec une fréquence minimale d'enregistrement de six fois par heure pour chaque position de capteur,
- documentation fournie pour chaque position de capteur, qui peut être conservée et consultée, et
- fonctionnement autonome en cas de panne de courant.<sup>13</sup>

*Raison* : Maintenir les conditions d'humidité des PPSTT indiquées sur l'étiquette pendant le stockage à long terme.

#### 4.6 **Systèmes d'alarme**

##### 4.6.1 **Alarmes de température**

Prévoyez des systèmes d'alarme de température pour les chambres à température contrôlée, les chambres froides, les chambres de congélation, les réfrigérateurs et les congélateurs, utilisés pour stocker les PPSTT. Respectez les exigences minimales suivantes :

###### *Exigences générales*

- Capteurs précis à  $\pm 0,5$  °C.
- Capteurs étalonnés comme décrit dans la clause 4.10.1.
- Capteurs placés de manière à surveiller les températures les plus défavorables (scénario représentant le pire cas) à l'intérieur du volume de stockage validé défini dans la clause 4.7 ; lorsque le système d'alarme n'est pas intégré au système de surveillance de la température, les capteurs doivent être situés à proximité des capteurs de surveillance de la température.
- Capteurs positionnés de manière à être le moins possible perturbés par des événements transitoires tels que l'ouverture d'une porte,

###### *Chambres à température contrôlée, chambres froides et chambres de congélation*

- Seuils d'alarme hauts/bas réglés pour déclencher une ou plusieurs alarmes lumineuses judicieusement situées.
- De préférence, il devrait également y avoir une ou plusieurs alarmes sonores judicieusement situées en plus des alarmes lumineuses.

---

<sup>13</sup>En l'absence d'onduleur (UPS), la durée d'autonomie de l'appareil doit correspondre à la durée maximale des coupures de courant prévisibles.

- Il est préférable de disposer d'un système d'alerte par appels téléphoniques ou SMS automatiques pour avertir le personnel de garde lorsqu'une alarme est déclenchée en dehors des heures de travail.

*Réfrigérateurs et congélateurs*

- Il est préférable de disposer d'un système d'alarme lumineux et/ou sonore ; celui-ci peut être intégré à un dispositif portable de surveillance continue de la température.

*Raison* : Prévention des pertes.

#### 4.6.2 Alarmes d'humidité

Prévoyez des systèmes d'alarme d'humidité pour les chambres à température contrôlée utilisées pour stocker les PPSTT qui nécessitent un environnement à humidité contrôlée. Respectez les exigences minimales suivantes :

- capteurs précis à  $\pm 5$  % d'humidité relative,
- capteurs étalonnés comme décrit dans la clause 4.10.2,
- capteurs placés de manière à surveiller les taux d'humidité les plus défavorables (scénario représentant le pire cas) à l'intérieur du volume de stockage validé défini dans la clause 4.7 ; lorsque le système d'alarme n'est pas intégré au système de surveillance de l'humidité, les capteurs doivent être situés à proximité des capteurs de surveillance de l'humidité,
- capteurs positionnés de manière à être le moins possible perturbés par des événements transitoires tels que l'ouverture d'une porte,
- seuils d'alarme hauts/bas réglés pour déclencher une ou plusieurs alarmes lumineuses judicieusement situées,
- de préférence, il devrait également y avoir une ou plusieurs alarmes sonores judicieusement situées en plus des alarmes lumineuses, et
- de préférence, il devrait y avoir un système d'alerte par appels téléphoniques ou SMS automatiques pour avertir le personnel de garde lorsqu'une alarme est déclenchée en dehors des heures de travail.

*Raison* : Prévention des pertes.

#### 4.7 Qualification des entrepôts à température contrôlée

Qualifiez les nouvelles zones de stockage à température contrôlée et les nouveaux équipements de réfrigération avant leur mise en service. La procédure de qualification doit :

- mettre en évidence le profil de température de l'air dans l'ensemble de la zone de stockage ou de l'armoire de l'équipement, à vide et dans un état de charge normal,
- définir les zones qui ne doivent pas être utilisées pour le stockage des PPSTT (par exemple, les zones à proximité immédiate des serpentins de refroidissement, des courants d'air froid ou des sources de chaleur), et
- mettre en évidence le temps qu'il faut pour que les températures dépassent les limites désignées en cas de panne de courant.

Documentez intégralement la qualification initiale. Effectuez des exercices de qualification supplémentaires chaque fois que des modifications sont apportées à la zone de stockage qui sont susceptibles d'augmenter la charge ou d'affecter la circulation de l'air, ou lorsque des modifications sont apportées à l'équipement de réfrigération, telles qu'un changement du point de consigne.

Déterminez s'il est nécessaire de procéder à une requalification chaque fois que la surveillance de la température et/ou de l'humidité montre une fluctuation inexplicée supérieure à la normale.

Il se peut que la qualification ne soit pas requise pour les équipements qui ne nécessitent que peu ou pas de montage ou de mise en service sur site, tels que les réfrigérateurs et congélateurs à vaccins qui ont été testés de manière indépendante et jugés adaptés au stockage des PPSTT. Des essais indépendants doivent être effectués entre les points de consigne haut et bas choisis et dans les conditions de température ambiante auxquelles l'équipement sera exposé en fonctionnement. Les équipements préqualifiés de ce type doivent être correctement installés dans chaque endroit conformément à des directives écrites.

*Raison* : S'assurer que les températures des PPSTT indiquées sur l'étiquette peuvent être maintenues pendant le stockage à long terme et que l'établissement peut démontrer aux autorités de réglementation et aux autres parties intéressées qu'il a fait preuve d'une diligence raisonnable.

#### 4.8 **Propreté des entrepôts à température contrôlée**

Mettez en œuvre un programme de nettoyage et de décontamination pour toutes les chambres à température contrôlée :

- Veillez à ce que les zones au sol soient entièrement accessibles pour le nettoyage. Ne stockez pas les marchandises à même le sol.
- N'autorisez pas le stockage de produits non pharmaceutiques, à l'exception des articles liés au transport tels que les blocs rigides ou souples d'eau congelée ou de gel réfrigérant, et autres.
- Ne laissez pas s'accumuler la poussière, la saleté et les déchets, notamment les déchets d'emballages,
- Prenez des précautions contre les déversements ou la casse, et la contamination croisée,
- Ne laissez pas s'accumuler le givre et la glace, en particulier la glace contaminée par des produits répandus.
- Collectez les déchets dans des conteneurs fermés spécifiques et faites en sorte qu'ils soient évacués en toute sécurité, à intervalles fréquents.

Tenez des registres de nettoyage pour prouver le respect des obligations en la matière.

*Raison* : Protection contre les dommages et la contamination des PPSTT et contre les dangers encourus par les travailleurs, dus aux déversements ou à la casse.

#### 4.9 **Maintenance des équipements de réfrigération**

Mettez en œuvre un programme de maintenance pour l'ensemble des chambres à température contrôlée, chambres froides, chambres de congélation, réfrigérateurs et congélateurs :

- Effectuez un entretien préventif régulier et planifié de tous les équipements de contrôle de la température.

- Prenez des dispositions pour faire en sorte que la maintenance d'urgence soit effectuée dans un délai qui ne fait pas courir aux PPSTT le risque d'être endommagés.
- Assurez-vous qu'il existe un plan d'intervention d'urgence pour que les produits stockés dans un équipement non fonctionnel soient déplacés vers un endroit sûr avant d'être endommagés, si jamais l'équipement ne peut pas être réparé en temps voulu.

Tenez des registres pour prouver le respect des obligations en la matière.

*Raison* : Prévention des pertes.

#### 4.10 **Étalonnage et vérification des dispositifs de contrôle et de surveillance**

##### 4.10.1 **Étalonnage des dispositifs de contrôle et de surveillance de la température**

Étalonnez les appareils par rapport à un étalon de référence certifié et traçable, au moins une fois par an sauf indication contraire justifiée. L'étalonnage doit garantir l'exactitude des mesures réalisées par l'appareil sur toute la plage de température sur laquelle l'appareil est destiné à être utilisé. Les appareils à usage unique qui sont fournis avec un certificat d'étalonnage du fabricant n'ont pas besoin d'être réétalonnés.

##### 4.10.2 **Étalonnage des dispositifs de contrôle et de surveillance de l'humidité**

Étalonnez les appareils par rapport à un étalon de référence certifié et traçable au moins une fois par an sauf indication contraire justifiée. Les appareils à usage unique qui sont fournis avec un certificat d'étalonnage du fabricant n'ont pas besoin d'être réétalonnés.

##### 4.10.3 **Vérification des équipements d'alarme**

Vérifiez la bonne marche des alarmes de température et d'humidité au minimum tous les six mois aux points de consigne désignés.

Tenez des registres pour prouver le respect des obligations en la matière.

*Raison* : S'assurer que les températures de stockage des PPSTT indiquées sur l'étiquette et que la régulation du taux d'humidité peuvent être maintenues pendant le stockage à long terme, et que l'établissement peut démontrer aux autorités de réglementation et aux autres parties intéressées qu'il a fait preuve d'une diligence raisonnable.

### 5. **Manutention des matières**

#### 5.1 **Équipements de manutention de matières**

S'il est prévu d'utiliser des matériels de manutention motorisés dans des chambres à température contrôlée, des chambres froides ou des chambres de congélation, choisissez des matériels qui détiennent une certification leur permettant d'être utilisés en toute sécurité en espace confiné.

*Raison* : Protection des personnels.

## 6. Transport et livraison

### 6.1 Références normatives

- Directive 94/62/CE. *Directive du Parlement européen et du Conseil, du 20 décembre 1994, relative aux emballages et aux déchets d'emballages. 1994*
- EN 13428:2004. *Emballage. Exigences spécifiques à la fabrication et la composition. Prévention par la réduction à la source.*
- EN 13430:2004. *Emballage. Exigences relatives aux emballages valorisables par recyclage matière.*
- EN 13431:2004. *Emballage. Exigences relatives aux emballages valorisables énergétiquement, incluant la spécification d'une valeur calorifique inférieure minimale.*
- EN 13432:2000. *Emballage. Exigences relatives aux emballages valorisables par compostage et biodégradation. Programme d'essai et critères d'évaluation de l'acceptation finale des emballages.*
- IATA. *Perishable Cargo Regulations [Réglementation sur le transport du fret périssable], Chapter 17, 9th Edition, July 2009.*
- *Isothermal and refrigerating containers for health products — Thermal performance qualification method.*
- ISTA — 5B : *Focused Simulation Guide for Thermal Performance Testing of Temperature Controlled Transport Packaging.*
- ISTA — 7D : *Thermal Controlled Transport Packaging for Parcel Delivery System Shipment. Basic Requirements: atmospheric conditioning, vibration and shock testing.*
- WHO Technical Report Series, No. 937, 2006. Annex 5: *Good distribution practices for pharmaceutical products.*

### 6.2 Profils de stabilité des produits

Transportez les PPSTT de façon à ce que les températures de transport répondent aux exigences réglementaires locales sur les sites d'expédition et de réception et/ou de manière à ce que les excursions de température au-dessus ou au-dessous de la plage de température de stockage indiquée sur l'étiquette par le fabricant ne nuisent pas à la qualité du produit. Les données sur la stabilité du produit doivent mettre en évidence la durée de l'excursion de température acceptable pendant le transport.

*Raison* : Protection des PPSTT contre la dégradation.

### 6.3 Profilage et qualification des itinéraires de transport

Établissez le profil des itinéraires de transport et qualifiez ceux-ci :

- Sélectionnez les méthodes les plus appropriées pour protéger les PPSTT contre les conditions de température et d'humidité ambiantes prévisibles tout au long de l'année.
- Utilisez les méthodes appropriées, notamment les normes publiées, les données météorologiques, les essais en laboratoire et les essais sur le terrain pour sélectionner l'équipement de transport et le conteneur d'expédition appropriés.

*Raison* : S'assurer que les PPSTT peuvent être transportés en toute sécurité dans les limites du profil de température de transport défini pour chaque produit, et que le respect des obligations en la matière peut être prouvé aux autorités de réglementation et aux autres parties intéressées.

#### 6.4 **Transport sous température dirigée**

##### 6.4.1 **Transport aérien et maritime**

Assurez-vous que tout transporteur engagé pour transporter des PPSTT par voie aérienne ou maritime opère selon les termes d'un accord formel sur la qualité de service (SLA) établi entre les parties. Le transporteur doit se voir confier la responsabilité de maintenir les températures de chargement dans les limites du profil de température de transport défini pour chaque produit.

*Raison* : Faire en sorte que le transporteur se voit confier la responsabilité de maintenir les températures de chargement dans les limites du profil de température de transport défini pour chaque produit, et pouvoir prouver le respect des obligations en la matière à l'organisation contractante, aux autorités de réglementation et aux autres parties intéressées.

##### **Véhicules routiers à température dirigée exploités par des transporteurs agréés**

Le contrôle de la température dans les véhicules exploités par un transporteur agréé doit être qualifié, et les détails et responsabilités liés à ce processus doivent être précisés dans un accord formel sur la qualité de service établi entre les parties.

*Raison* : Faire en sorte que le transporteur se voit confier la responsabilité de maintenir les températures de chargement dans les limites du profil de température de transport défini pour chaque produit, et pouvoir prouver le respect des obligations en la matière à l'organisation contractante, aux autorités de réglementation et aux autres parties intéressées.

##### 6.4.2 **Véhicules routiers à température dirigée en général**

Veillez à ce que les véhicules routiers à température dirigée utilisés pour le transport des PPSTT soient :

- capables de maintenir la plage de température définie par les points de consigne du système sur toute la plage des températures ambiantes annuelles rencontrées sur les itinéraires de distribution connus et lorsque le véhicule roule, ou est garé avec le moteur principal arrêté,
- équipés d'un circuit de protection contre les basses températures dans les climats froids où il existe un risque de dépassement du point bas de la température de consigne pour les PPSTT qui sont endommagés par l'exposition aux basses températures,
- équipés de dispositifs de surveillance de la température étalonnés, avec des capteurs positionnés aux endroits représentant les extrêmes d'humidité,
- équipés d'alarmes pour alerter le conducteur en cas d'excursions de température et/ou de défaillance du groupe frigorifique,
- munis de portes dotées de scellés de sécurité et/ou de serrures de sécurité qui protègent contre tout accès non autorisé pendant le transit,

- qualifiés de la manière définie dans la clause 6.6, et
- régulièrement étalonnés et entretenus, avec les enregistrements conservés pour démontrer la conformité.

*Raison* : S'assurer que les PPSTT peuvent être transportés en toute sécurité dans les limites du profil de température de transport défini pour chaque produit, et que le respect des obligations en la matière peut être prouvé aux autorités de réglementation et aux autres parties intéressées.

#### 6.4.3 **Transport des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps qui sont réglementés ou qui ont une forte valeur illicite**

Assurez-vous que les PPSTT réglementés et que les PPSTT à forte valeur illicite sont transportés de la manière suivante :

- Les pratiques de transport sont conformes à toutes les législations et réglementations locales pertinentes.
- Les véhicules sont équipés de portes verrouillables et d'une alarme anti-intrusion.
- Les véhicules utilisent des scellés de sécurité indicatifs uniques, tels que des scellés métalliques à câble avec des identifiants uniques qui sont inviolables, pour assurer une protection contre tout accès non autorisé pendant le transport.<sup>14</sup>
- Les chauffeurs engagés pour les livraisons possèdent une attestation ou habilitation de sécurité.
- Toutes les livraisons sont documentées et suivies.
- Des registres d'expédition et d'arrivée signés sont conservés.
- Les cargaisons sont équipées de matériels de sécurité adaptés au produit transporté et au risque de sécurité évalué, tels que des dispositifs de géolocalisation par satellite (GPS) situés dans le véhicule et/ou cachés dans le produit.
- Les chauffeurs sont informés de la nature périssable du produit et de la durée maximale acceptable du transport.

*Raison* : Prévenir le vol et le détournement de cette catégorie de PPSTT et assurer la sécurité et la sûreté du conducteur.

### 6.5 **Contrôle et surveillance de la température et de l'humidité pendant le transit**

#### 6.5.1 **Contrôle de la température dans les véhicules routiers à température dirigée**

Prévoyez des systèmes thermostatiques de contrôle de la température pour tous les véhicules à température dirigée utilisés pour transporter les PPSTT. Respectez les exigences minimales suivantes :

- système capable de maintenir en permanence la température de l'air dans les limites des points de consigne dans tout le volume de stockage validé défini dans la clause 6.6,
- capteurs de contrôle précis à  $\pm 0,5$  °C,
- capteurs de contrôle étalonnés comme décrit dans la clause 6.7.1,

<sup>14</sup> Se référer à l'ISO/PAS 17712 : *Réceptacles de fret – Joints mécaniques*.

- capteurs de contrôle placés de manière à surveiller les températures les plus défavorables (scénario représentant le pire cas) afin d'augmenter au maximum le volume de stockage sûr disponible,
- capteurs de contrôle positionnés dans le flux d'air de retour, et
- capteurs de contrôle indépendants du système de surveillance de la température.

#### 6.5.2 **Surveillance de la température dans les véhicules routiers à température dirigée**

Prévoyez des systèmes et des dispositifs de surveillance de la température de l'air pour les véhicules utilisés pour transporter les PPSTT. Respectez les exigences minimales suivantes :

- capteurs de surveillance précis à  $\pm 0,5$  °C,
- capteurs de surveillance étalonnés comme décrit dans la clause 6.7.2,
- capteurs de surveillance placés de manière à surveiller les températures les plus défavorables (scénario représentant le pire cas) à l'intérieur de la zone de stockage qualifiée définie dans la clause 6.6,
- capteurs de surveillance positionnés de façon à surveiller les positions les plus défavorables (scénario représentant le pire cas),
- enregistrement de la température assuré avec une fréquence minimale d'enregistrement de six fois par heure pour chaque position de capteur,<sup>15</sup> et
- capacité de fournir une documentation qui peut être conservée et consultée.

Établissez des spécifications de température de transit et documentez les températures régnant pendant le transit pour chaque envoi interne et externe.

#### 6.5.3 **Surveillance de l'humidité dans les véhicules routiers à température dirigée**

Prévoyez de préférence des systèmes et des dispositifs de surveillance de l'humidité pour les véhicules à température dirigée qui sont utilisés pour transporter les PPSTT qui nécessitent un environnement à humidité contrôlée. Les systèmes et les dispositifs doivent être conformes aux exigences minimales suivantes :

- capteurs précis à  $\pm 5$  % d'humidité relative,
- capteurs étalonnés comme décrit dans la clause 6.7.3,
- capteurs placés de manière à surveiller les niveaux d'humidité les plus défavorables (scénario représentant le pire cas) à l'intérieur de la zone de stockage qualifiée définie dans la clause 6.6,
- capteurs positionnés de manière à être le moins possible perturbés par des événements transitoires tels que l'ouverture d'une porte,
- enregistrement de l'humidité assuré avec une fréquence minimale d'enregistrement de six fois par heure pour chaque position de capteur, et
- capacité de fournir une documentation qui peut être conservée et consultée.

Établissez des spécifications d'humidité de transit et documentez les conditions d'humidité régnant pendant le transit pour les envois internes et externes si nécessaire.

---

<sup>15</sup>La fréquence d'enregistrement doit tenir compte de la capacité de stockage de l'enregistreur de données et de la durée de transport prévue.

#### 6.5.4 **Surveillance de la température dans les conteneurs d'expédition passifs et actifs**

Utilisez des indicateurs de gel chimiques ou électroniques, des enregistreurs électroniques (avec ou sans alarmes) et/ou d'autres indicateurs appropriés afin de surveiller l'exposition à la chaleur et/ou à l'humidité pendant la distribution interne. De préférence, réservez l'usage de ces dispositifs à la distribution externe. Surveillez et consignez l'état des indicateurs à l'arrivée.

*Raison* : S'assurer que les PPSTT peuvent être transportés en toute sécurité dans les limites du profil de température de transport défini pour chaque produit, et que le respect des obligations en la matière peut être prouvé aux autorités de réglementation et aux autres parties intéressées.

#### 6.6 **Qualification des véhicules routiers à température dirigée**

Dans le cas où les véhicules à température dirigée sont en propriété ou en gestion directe, qualifiez chaque véhicule avant sa mise en service, dans la mesure du possible. La procédure de qualification doit :

- démontrer que la distribution de la température de l'air est maintenue dans les limites spécifiées dans l'ensemble du compartiment à température contrôlée, tant pour la température de l'air que pour celle du produit, pour les configurations de chargements couramment utilisées et aux températures ambiantes extrêmes prévisibles en fonctionnement normal sur des itinéraires connus,
- mettre en évidence la distribution de l'humidité dans l'ensemble du compartiment à température contrôlée pour les configurations de chargements couramment utilisées, en cas de transport de produits qui nécessitent un environnement à humidité contrôlée,
- définir les espaces dans la zone de charge utile du véhicule qui ne doivent pas être remplis avec des PPSTT (par exemple, les zones à proximité des serpentins de refroidissement ou des flux d'air froid),
- mettre en évidence le temps qu'il faut pour que les températures dépassent la limite maximale désignée si jamais l'unité de contrôle de la température tombe en panne, et
- documenter l'exercice de qualification.

Une autre approche consiste à effectuer une qualification initiale complète sur chaque type de remorque/unité de réfrigération, combinée à une qualification d'installation (QI) pour chaque modèle lorsqu'un nouveau véhicule est mis en service.

Effectuez des exercices de qualification supplémentaires chaque fois que des modifications importantes sont apportées au véhicule. Déterminez s'il est nécessaire de procéder à une requalification chaque fois que la surveillance de la température et/ou de l'humidité montre une fluctuation inexplicée supérieure à la normale.

*Raison* : S'assurer que les PPSTT peuvent être transportés en toute sécurité dans les limites du profil de température de transport défini pour chaque produit, et que le respect des obligations en la matière peut être prouvé aux autorités de réglementation et aux autres parties intéressées.

## 6.7 **Étalonnage et vérification des dispositifs de surveillance durant le transport**

### 6.7.1 **Étalonnage des dispositifs de contrôle de la température durant le transport**

Étalonnez les appareils par rapport à un étalon de référence certifié et traçable, au moins une fois par an, sauf indication contraire justifiée.

### 6.7.2 **Étalonnage des dispositifs de surveillance de la température durant le transport**

Étalonnez les appareils par rapport à un étalon de référence certifié et traçable, au moins une fois par an, sauf indication contraire justifiée.

### 6.7.3 **Étalonnage des dispositifs de surveillance de l'humidité durant le transport**

Étalonnez les appareils par rapport à un étalon de référence certifié et traçable, au moins une fois par an sauf indication contraire justifiée.

### 6.7.4 **Vérification des équipements d'alarme durant le transport**

Vérifiez la bonne marche des alarmes de température et d'humidité aux points de consigne désignés. Vérifiez la bonne marche des systèmes d'alarme de sécurité. Effectuez ces vérifications au moins une fois par an, sauf indication contraire justifiée.

Tenez des registres pour prouver le respect des obligations en la matière.

*Raison* : S'assurer que les PPSTT peuvent être transportés en toute sécurité dans les limites du profil de température de transport défini pour chaque produit, et que le respect des obligations en la matière peut être prouvé aux autorités de réglementation et aux autres parties intéressées.

## 6.8 **Conteneurs d'expédition**

### 6.8.1 **Choix des conteneurs en général**

Choisissez des conteneurs d'expédition qui :

- sont conformes aux normes nationales et internationales applicables correspondant au type de produit et à l'itinéraire et au(x) mode(s) de transport choisis,
- protègent le personnel et le grand public des dangers liés aux déversements, aux fuites ou à une pression interne excessive,
- protègent le produit transporté des dommages mécaniques et de la gamme des températures ambiantes prévisibles qui seront rencontrées pendant le transit, et
- peuvent être fermés de manière à permettre au destinataire de l'envoi d'établir que le produit n'a pas été altéré pendant le transport.

*Raison* : Assurance de la qualité et sécurité.

### 6.8.2 **Conteneurs non isothermes**

Assurez-vous que les conteneurs non isothermes sont correctement utilisés, d'une manière qui protège leur contenu :

- faites en sorte que les conteneurs non isothermes soient transportés dans un environnement à température contrôlée qualifié, tel qu'un véhicule à température dirigée active ou passive,
- veillez à ce que le système de transport soit capable de maintenir la température des PPSTT dans les limites du profil de stabilité du produit comme indiqué par le fabricant du produit et/ou de maintenir les PPSTT dans les conditions de température en transit spécifiées par les autorités de réglementation à la fois sur les lieux d'envoi et de réception.

*Raison* : Assurance de la qualité et sécurité.

### 6.8.3 **Qualification des conteneurs passifs isothermes**

Qualifiez les conteneurs passifs isothermes, y compris tous les emballages auxiliaires nécessaires tels que les stabilisateurs de température, la glace carbonique, les blocs rigides ou souples d'eau congelée ou de gel réfrigérant, les briquettes d'eau fraîche ou les briquettes réchauffées, les cloisons, le papier bulle et les matériaux de calage :

- assurez-vous que le système d'emballage qualifié est capable de maintenir les PPSTT dans la plage de température nécessaire pour respecter le profil de stabilité du produit comme indiqué par le fabricant du produit. La qualification du conteneur doit inclure des informations complètes sur l'assemblage de l'emballage, le mode de conditionnement thermique et le volume d'expédition minimum et maximum, le poids et la masse thermique qui peuvent être logés sans danger dans le conteneur. La qualification doit également inclure le positionnement correct des contrôleurs de température dans le cas où on en utilise,
- tenez compte de l'itinéraire de transport et du profil des températures ambiantes prévisibles pendant toute la durée du transport, mesuré du point de départ au point d'arrivée dans l'entrepôt à température contrôlée du destinataire.

*Raison* : S'assurer que les PPSTT peuvent être transportés en toute sécurité dans les limites du profil de température de transport défini pour chaque produit, et que le respect des obligations en la matière peut être prouvé aux autorités de réglementation et aux autres parties intéressées.

### 6.8.4 **Qualification des conteneurs actifs**

Qualifiez les conteneurs actifs :

- assurez-vous que le conteneur est capable de maintenir les PPSTT dans la plage de température nécessaire pour respecter le profil de stabilité du produit comme indiqué par le fabricant du produit,
- tenez compte de l'itinéraire de transport et du profil des températures ambiantes prévisibles pendant toute la durée du transport, mesuré du point de départ au point d'arrivée dans l'entrepôt à température contrôlée du destinataire.

*Raison* : S'assurer que les PPSTT peuvent être transportés en toute sécurité dans les limites du profil de température de transport défini pour chaque produit, et que le respect des obligations en la matière peut être prouvé aux autorités de réglementation et aux autres parties intéressées.

## 6.9 Emballage des conteneurs d'expédition

Emballez les conteneurs d'expédition de PPSTT de façon à :

- respecter la configuration spécifiée exacte afin de garantir le maintien de la bonne plage de température pour les PPSTT,
- minimiser le risque de vol et de fraude et assurer au destinataire que les marchandises n'ont pas été altérées pendant leur transit, par exemple grâce à l'utilisation de conteneurs fermés à clé, ou de palettes à emballage rétractable,
- limiter le plus possible le risque de dommages mécaniques pendant le transport,
- protéger les produits sensibles au gel contre les températures inférieures à 0 °C lorsque des briquettes congelées sont utilisées,
- protéger les produits contre la lumière, l'humidité et la contamination ou contre l'attaque par des micro-organismes et des nuisibles,
- protéger les produits contre les effets négatifs de la glace carbonique quand elle est utilisée comme réfrigérant,
- étiqueter clairement les conteneurs afin de faire apparaître la fourchette correcte de température de transport et d'indiquer l'orientation correcte pour la manutention, et
- s'assurer que les colis contenant des marchandises dangereuses (y compris la glace carbonique) sont étiquetés conformément aux réglementations et exigences applicables en matière de transport.

*Raison* : Avoir l'assurance que les conteneurs d'expédition sont systématiquement utilisés de la manière définie au cours du processus de qualification des conteneurs et que cela peut être démontré aux autorités de réglementation et aux autres parties intéressées.

## 6.10 Manipulation des produits pendant l'emballage et le transport

Manipulez correctement les PPSTT pendant l'emballage et le transport :

- emballez les PPSTT dans une zone spécialement réservée au groupage et à l'emballage de ces produits, comme spécifié dans la clause 3.3.1,
- prenez des précautions contre les déversements ou la casse, la contamination et la contamination croisée,
- livrez les PPSTT aux destinataires extérieurs par le(s) mode(s) de transport le(s) plus approprié(s) disponible(s) afin de minimiser le temps de livraison, et
- veillez à ce que les patients qui reçoivent ou se font livrer des PPSTT bénéficient de conseils clairs sur la façon de stocker correctement chaque produit avant de l'utiliser.

*Raison* : Maintenir la qualité des PPSTT au cours du transport.

## 6.11 Nettoyage des véhicules routiers et des conteneurs de transport

Mettez en œuvre un programme de nettoyage et de décontamination de tous les véhicules routiers et de tous les conteneurs d'expédition réutilisables employés pour le transport des PPSTT :

- assurez-vous que toutes les surfaces intérieures des compartiments de chargement sont régulièrement nettoyées,

- ne laissez pas la poussière, la saleté et les déchets, notamment les déchets d'emballages, s'accumuler dans les compartiments de chargement, ou dans les conteneurs d'expédition réutilisables,
- prenez des précautions contre les déversements ou la casse, et la contamination croisée,
- ne laissez pas le givre et la glace s'accumuler dans les véhicules frigorifiques, en particulier la glace contaminée par des produits répandus ; et
- collectez les déchets dans des conteneurs fermés spécifiques et faites en sorte qu'ils soient évacués en toute sécurité, à intervalles fréquents.

Tenez des registres de nettoyage pour les véhicules et pour les conteneurs d'expédition réutilisables afin de prouver le respect des obligations en la matière.

*Raison* : Protection contre les dommages et la contamination des PPSTT et contre les dangers encourus par les travailleurs dus aux déversements ou à la casse.

## 6.12 **Transport des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps qui sont retournés ou rappelés**

### 6.12.1 **Transport des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps qui sont retournés**

Assurez-vous que les PPSTT retournés sont transportés dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la livraison initiale :

- l'expéditeur et le destinataire doivent collaborer de manière à ce que le produit soit maintenu dans la plage de température nécessaire pour respecter le profil de stabilité du produit déclaré par le fabricant,
- tenez compte du profil des températures ambiantes prévisibles pendant toute la durée du transport, mesuré du point de départ au point de retour, et
- mettez en quarantaine les PPSTT retournés dans un lieu d'entreposage à température contrôlée en attendant que le service de contrôle de la qualité ou qu'une personne qualifiée prenne la décision d'éliminer le produit ou de le remettre en stock.

*Raison* : Avoir l'assurance que les PPSTT retournés et rappelés sont maintenus dans les limites du profil de température de transport correct afin de pouvoir être remis en stock en toute sécurité si une décision en ce sens est prise.

### 6.12.2 **Transport des produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps qui sont rappelés**

Assurez-vous que les PPSTT rappelés sont :

- identifiés aux fins de leur élimination, en étant signalés comme « rappelés » ou « retirés »,
- réacheminés depuis les locaux du destinataire et mis en quarantaine dans des conditions sécurisées en attendant une décision finale concernant leur élimination, comme décrit dans la clause 8.6.3.

## 7. **Étiquetage**

### 7.1 **Références normatives**

- *IATA Perishable Cargo Regulations Chapter 17, 9th Edition, July 2009. Clauses 17.10.5 et 17.10.6.*

## 7.2 Étiquetage

### 7.2.1 Étiquetage en général

Étiquetez les conteneurs d'expédition interne et de distribution externe contenant des PPSTT comme suit :

- identifiez le produit conformément à toutes les exigences d'étiquetage nationales et internationales applicables en fonction du contenu du conteneur, de l'itinéraire et du ou des modes de transport,
- identifiez les produits dangereux conformément aux conventions nationales et internationales qui s'appliquent en matière d'étiquetage, et
- indiquez les plages de température et d'humidité appropriées dans lesquelles le produit doit être transporté et/ou stocké.

### 7.2.2 Étiquetage des envois par fret aérien

Lorsque les PPSTT doivent être expédiés par fret aérien, le ou les colis doivent être étiquetés à l'aide du symbole standard de l'Association du transport aérien international (IATA) indiquant que le produit est sensible au temps et à la température, conformément aux conditions énoncées au chapitre 17 de la réglementation de l'IATA sur le transport des marchandises périssables. Apposez l'étiquette sur la surface extérieure des colis d'expédition individuels, des suremballages ou des conteneurs de vrac.

*Raison* : Avoir l'assurance que les produits sont manipulés correctement et en toute sécurité à tous les points de la chaîne d'approvisionnement.

## 8. Gestion des stocks

### 8.1 Systèmes de contrôle des stocks

#### 8.1.1 Systèmes et procédures généraux de contrôle des stocks

Les systèmes et procédures de contrôle des stocks de PPSTT répondent aux exigences minimales suivantes :

- ne permettre l'accès qu'aux personnes autorisées,
- enregistrer toutes les réceptions et expéditions,
- enregistrer les numéros de lot et les dates de péremption,
- enregistrer les produits périmés ou dont la date de péremption est proche,
- enregistrer le statut des produits (c'est-à-dire libérés, en quarantaine, en attente, refusés),
- enregistrer tous les retours, rappels, retraits et éliminations de produits, ainsi que les produits endommagés,
- gérer la sortie des produits dans l'ordre EEFO, et
- effectuer des inventaires physiques réguliers et rapprocher les registres de stock avec le comptage physique réel. Enquêtez sur les écarts de stock et faites-en rapport conformément aux procédures convenues. De préférence, les comptages physiques seront effectués au moins deux fois par an.

*Raison* : Garantir la tenue de registres de stock exacts et complets à tout moment.

### 8.1.2 **Procédures de contrôle des stocks applicables aux produits pharmaceutiques sensibles à la température et soumis à des contraintes de temps qui sont réglementés ou dangereux**

En plus des exigences énoncées dans la clause 8.1.1, mettez en œuvre les procédures suivantes :

- Instituez un processus de vérification des clients pour garantir que tous les destinataires de ces produits sont bien autorisés à les recevoir.
- Tenez des registres de stock qui identifient spécialement les produits de ces catégories.
- Effectuez des audits réguliers et mettez les rapports d'audit à la disposition des autorités responsables.
- Respectez toutes les procédures de conservation des enregistrements spécifiées dans la législation et la réglementation locales. Conservez les enregistrements des transactions et des livraisons de produits, au moins pendant la durée minimale requise par la réglementation locale.

*Raison* : Garantir la tenue de registres de stock exacts et complets à tout moment, et répondre aux exigences des autorités de réglementation.

## 8.2 **Entrées de marchandises**

### 8.2.1 **Contrôles effectués à l'arrivée des produits**

Vérifiez et enregistrez les éléments suivants pour tous les PPSTT entrants :

- dénomination du produit, code d'article (identifiant), dosage et numéro de lot,
- quantité reçue par rapport à celle commandée,
- nom et adresse du site fournisseur,
- inspectez les conteneurs pour vérifier qu'ils n'ont pas été altérés, endommagés ou contaminés,
- examinez les dates de péremption – acceptez les produits dont la date de péremption est proche seulement si un accord préalable a été conclu avec le fournisseur ; n'acceptez pas les produits périmés ou les produits dont la date de péremption est si proche que cette date risque de survenir avant que ces produits soient utilisés par le consommateur,
- retards rencontrés pendant le transport,
- état de tout dispositif d'enregistrement de la température et/ou indicateur de temps/température qui accompagnent les produits, et
- vérifiez que les conditions de stockage et de transport requises ont été maintenues.

### 8.2.2 **Actions à entreprendre après les contrôles d'arrivée**

- Saisissez les informations relatives aux produits, notamment la dénomination/le numéro du produit, la concentration, les numéros de lot, les quantités reçues, les dates de péremption et le statut d'acceptation, dans le système d'enregistrement des stocks.
- Les marchandises contrôlées seront stockées à la température et dans les conditions de sécurité appropriées aussitôt après leur réception.
- Mettez en quarantaine les produits défectueux ou potentiellement défectueux, les produits dont les documents d'accompagnement sont incomplets ou manquants, les produits qui ont subi des écarts de température inacceptables pendant le transport, ou les produits soupçonnés d'être des contrefaçons. Ne libérez pas les produits tant que les contrôles ne se sont pas achevés de manière satisfaisante.

Tous les écarts de température inacceptables doivent être évalués pour déterminer leur effet sur le produit.

- Signalez tout défaut au dépôt d'approvisionnement ou au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
- Ne faites aucun transfert dans le stock vendable avant que toutes les procédures applicables pour déterminer le sort du produit se soient achevées.

*Raison* : Avoir l'assurance que les PPSTT qui arrivent sont dans un état acceptable, qu'ils sont enregistrés avec précision et stockés correctement et que les envois défectueux et/ou incorrects font l'objet d'un suivi auprès du fournisseur.

### 8.3 **Sorties de marchandises (livraisons externes)**

#### 8.3.1 **Gestion des marchandises en partance**

Appliquez les procédures relatives aux marchandises en partance pour faire en sorte que :

- La conformité des véhicules de transport, y compris la conformité avec les accords sur la qualité de service ou les accords d'assurance qualité, est vérifiée avant le chargement des marchandises.
- Les produits périmés ne sont jamais mis en circulation.
- Les produits dont la date de péremption est proche ne sont pas mis en circulation, sauf si le destinataire accepte qu'ils puissent être consommés avant qu'ils atteignent leur date de péremption.
- Les produits sont distribués dans un ordre qui respecte strictement la règle du « premier périmé, premier sorti » (EEFO), sauf si un indicateur d'exposition temps-température adapté au produit, tel qu'une pastille de contrôle de vaccin, démontre qu'un lot devrait être distribué avant son ordre de sortie selon la règle EEFO.
- Les informations relatives aux dispositifs de surveillance de la température emballés avec les distributions externes sont enregistrées.
- Les informations relatives aux produits sortants, notamment la dénomination/le numéro du produit, la concentration, les numéros de lot, les dates de péremption et les quantités distribuées, sont saisies dans le système d'enregistrement des stocks.

#### 8.3.2 **Actions à entreprendre après l'expédition**

Surveillez les PPSTT après leur expédition afin de :

- suivre la trace des produits jusqu'à leur destination prévue,
- enregistrer le statut d'arrivée des marchandises et en conserver les enregistrements pour preuve. Un rapport de livraison approprié établi par le transporteur est une alternative acceptable, et
- prendre les mesures appropriées en cas de retours, de rappels ou de réclamations.

*Raison* : S'assurer que les PPSTT en partance sont dans un état acceptable, que les stocks bientôt périmés ne s'accumulent pas dans le dépôt et que des preuves sont conservées pour démontrer que les quantités correctes sont distribuées et reçues en bon état.

### 8.4 **Procédures de réclamation sur les produits**

Gérez les réclamations sur les produits comme suit :

- Si un défaut est découvert ou suspecté dans un produit d'un lot de PPSTT, coopérez avec l'autorité de réglementation pour déterminer si d'autres lots sont concernés par ce défaut, et rappelez les produits si l'autorité de réglementation l'exige.
- Lorsque les réclamations ou les défauts concernent un produit ou son emballage, notifiez immédiatement le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du produit.
- Lorsque les réclamations ou les défauts résultent d'erreurs ou d'omissions au sein de l'organisation, évaluez immédiatement les causes et prenez des mesures correctives pour éviter leur réapparition.
- Enregistrez toutes les réclamations et les mesures correctives prises. Surveillez et analysez les tendances dans les registres de réclamations.

*Raison* : Protection du grand public et de la réputation de l'organisme fournisseur.

## 8.5 Procédures relatives aux produits suspects

### 8.5.1 Produits suspects

Mettez en place des systèmes pour identifier et gérer les produits suspects détectés dans la chaîne d'approvisionnement, comme suit :

- Séparez physiquement tout PPSTT suspect détecté dans la chaîne d'approvisionnement et stockez-le de manière sécurisée jusqu'à ce que les enquêtes judiciaires soient terminées.
- Étiquetez-le clairement avec la mention « Ne pas utiliser » ou une phrase similaire,
- Notifiez immédiatement l'autorité ou les autorités de réglementation et toute autre autorité compétente, ainsi que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du produit.
- Coopérez avec les autorités de réglementation pour les aider à enquêter sur l'origine des produits suspects et mettez en œuvre la ou les mesures correctives appropriées.
- Documentez le processus de prise de décision concernant l'élimination ou le retour des PPSTT déclassés ou défectueux, et mettez ces documents à la disposition des autorités compétentes.

*Raison* : Protection du grand public, protection des fournisseurs et des fabricants légitimes, et conformité aux exigences réglementaires.

## 8.6 Procédures de retour, de rappel, de retrait du marché et d'élimination de produits

### 8.6.1 Procédures de retour

Gérez les retours de produits comme suit :

- Mettez en quarantaine les PPSTT retournés, dans une zone appropriée à température contrôlée et dans les conditions de sécurité applicables au type de produit.
- Ne les réintégrez pas au stock vendable à moins que les conditions de température auxquelles ils ont été exposés pendant le stockage et le transport, après leur expédition depuis le site de distribution, aient été entièrement vérifiées et documentées, y compris le trajet retour sur le site de distribution.

- Le cas échéant, obtenez un avis écrit du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant le traitement et/ou l'élimination du PPSTT retourné.
- Si le stock retourné est remis en circulation, distribuez-le dans l'ordre « premier périmé, premier sorti » (EEFO) ou conformément à l'état d'exposition de tout dispositif indicateur de temps-température monté sur le produit.
- Mettez en quarantaine les PPSTT retournés qui ont été exposés à des températures de stockage et/ou de transport inacceptables et signalez-les aux fins de leur élimination.
- Conservez des enregistrements de tous les PPSTT retournés.

*Raison* : Protection du grand public.

### 8.6.2 **Procédures de rappel**

Gérez les rappels de produits comme suit :

- Effectuez les rappels de PPSTT urgents et non urgents conformément à un plan d'intervention d'urgence convenu.
- Notifiez l'autorité ou les autorités de réglementation locales.
- Notifiez les autorités homologues étrangères dans le cas où le produit a été exporté.
- Notifiez tous les clients concernés, le cas échéant.
- Mettez en quarantaine tout le stock restant de PPSTT rappelés et marquez ce stock comme devant faire l'objet d'une enquête plus approfondie avant d'être éliminé.
- Conservez des enregistrements de tous les rappels de PPSTT, y compris le rapprochement de la quantité vendue, de la quantité retournée, de la quantité restante ou de la quantité consommée.

*Raison* : Protection du grand public et conformité aux exigences réglementaires.

### 8.6.3 **Procédures d'élimination**

Gérez les produits en attente d'une commission d'enquête ou d'une élimination comme suit :

- Assurez-vous que les PPSTT refusés et/ou rappelés ou retirés ne peuvent pas être utilisés, ni libérés ou causer la contamination d'autres produits. Stockez-les séparément des autres produits, conformément aux réglementations locales, en attendant la destruction ou le retour au fournisseur.
- Éliminez en toute sécurité les produits refusés et/ou rappelés/retirés conformément aux réglementations locales, y compris, le cas échéant, les réglementations relatives à l'élimination des médicaments dangereux ou réglementés.
- Conservez des enregistrements des produits éliminés.

*Raison* : Protection du grand public et de l'environnement.

### 8.7 **Traçabilité ou suivi des stocks**

Veillez à ce que les registres de stock et de distribution permettent d'assurer la traçabilité, ou le suivi des stocks, des PPSTT depuis le point d'approvisionnement jusqu'à l'utilisateur final ou le patient.

La traçabilité doit inclure des enregistrements de l'exposition en température du produit pendant l'expédition interne et le stockage. Ces enregistrements devraient contenir les informations suivantes :

- pour les marchandises entrantes : l'état des indicateurs de transport utilisés (s'il y a lieu), l'état des indicateurs temps-température adaptés au produit (s'il y a lieu), ainsi que l'état physique des marchandises et le moment où elles ont été réceptionnées,
- pour les marchandises sortantes : le type d'indicateurs de transport utilisés (s'il y a lieu), l'état des indicateurs temps-température adaptés au produit (s'il y a lieu), ainsi que l'état physique des marchandises et le moment où elles ont été expédiées,

Surveillez et enregistrez les écarts, et enquêtez sur ceux-ci.

*Raison* : Démontrer que les PPSTT ont été correctement distribués, faciliter les rappels de produits et détecter les vols et les fraudes.

## 9. Procédures générales et gestion des enregistrements

### 9.1 Situations d'urgence et établissement de plans d'urgence

Prenez des dispositions d'urgence pour le stockage sécurisé des PPSTT en cas d'urgences, notamment, mais sans s'y limiter :

- les coupures de courant prolongées,
- la panne d'un équipement, et
- la panne d'un véhicule pendant qu'il transporte des PPSTT.

Préparez des plans d'action pour gérer les produits ayant subi des écarts de température.

Assurez-vous que le personnel responsable connaît, et a mis en pratique régulièrement, les mesures appropriées à prendre face à des scénarios d'urgence identifiés.

*Raison* : Prévention des pertes.

### 9.2 Pratiques générales en matière de conservation des enregistrements

#### 9.2.1 Conservation des enregistrements

Conservez des enregistrements complets et veillez à ce qu'ils soient présentés d'une manière ordonnée et faciles à contrôler.

Les enregistrements papier doivent :

- être rangés et conservés de manière à rester accessibles et facilement récupérables,
- être étiquetés, datés et classés de façon à pouvoir être retrouvés facilement,
- être protégés contre toute détérioration ou perte dues aux incendies, aux inondations ou à d'autres dangers,
- être gardés en sécurité et protégés contre tout accès non autorisé, et
- être signés et datés par des personnes autorisées, et ne pas être modifiés sans une autorisation en bonne et due forme.

Les enregistrements informatiques doivent :

- être classés de manière logique afin d’être facilement retrouvés et récupérés,
- être gardés en sécurité et protégés contre tout accès non autorisé,
- si possible, être signés manuellement, datés et scannés ou, en cas d’archivage électronique, datés, cryptés et assortis d’une somme de contrôle,<sup>16</sup>
- être régulièrement sauvegardés et archivés sur des supports qui sont indépendants du ou des systèmes informatiques dans lesquels sont conservés les enregistrements. Les supports de sauvegarde peuvent être un serveur sécurisé distinct, un disque dur distinct, une mémoire flash ou tout autre support numérique adapté à l’échelle de l’opération.

### 9.2.2 **Contenu des enregistrements**

Assurez-vous que les données de traçabilité suivantes sont enregistrées pour chaque numéro de lot de PPSTT, selon le cas :

- l’état du produit à l’arrivée,
- les relevés de température et d’humidité, y compris les relevés des excursions en dehors des conditions spécifiées pour les températures de stockage et/ou de transit, indiquées sur l’étiquette,
- les transactions générales relatives aux stocks de PPSTT, y compris les registres d’achat et de vente,
- les audits sur les médicaments réglementés,
- les audits relatifs aux produits à forte valeur illicite,
- les audits relatifs aux produits dangereux,
- le suivi des stocks,
- les rapports sur les retours, les rappels, les retraits et les éliminations, le cas échéant,
- les rapports relatifs aux réclamations sur les produits, le cas échéant, et
- les rapports sur les produits contrefaits, le cas échéant.

Conservez tous les enregistrements conformément à la législation et à la réglementation locales en vigueur.

### 9.2.3 **Examen des enregistrements et archivage**

Assurez-vous que les enregistrements sont examinés et approuvés régulièrement par un membre désigné de l’équipe de gestion de la qualité. Assurez-vous que les enregistrements sont accessibles aux utilisateurs finaux, à l’autorité de réglementation et aux autres parties intéressées pour examen. Conservez les enregistrements pendant la durée minimale requise par la législation locale, mais pas moins de trois ans.

*Raison* : Contrôle de qualité interne, transparence et inspection externe par les autorités de réglementation et autres parties intéressées.

---

<sup>16</sup> Les enregistrements électroniques provenant des enregistreurs de données sont généralement cryptés et protégés par des sommes de contrôle. Cela garantit la conformité à la réglementation finale de la Food & Drug Administration (FDA), Title 21 CFR Part 11: Electronic Records ; Electronic Signatures; Final Rule (1997).

### 9.3 Relevés de température et d'humidité

#### 9.3.1 Relevés de température

Surveillez et enregistrez les températures de stockage dans l'ensemble des chambres à température contrôlée, chambres froides, chambres de congélation, réfrigérateurs et congélateurs, comme suit :

- Vérifiez et enregistrez les températures au moins deux fois par jour – le matin et le soir – et de préférence en continu.
- Examinez les relevés de température tous les mois, et prenez des mesures pour rectifier les excursions systématiques.
- Gardez systématiquement les relevés de température pour chaque environnement de stockage ou pièce d'équipement afin d'assurer la traçabilité. Conservez les relevés pendant au moins un an après la fin de la durée de conservation du matériau ou du produit stocké, ou aussi longtemps que l'exige la législation nationale.

#### 9.3.2 Relevés d'humidité

En cas de stockage de produits qui sont défavorablement affectés par une humidité relative élevée (voir la clause 4.5.3), surveillez et enregistrez les taux d'humidité dans toutes les chambres à température contrôlée comme suit :

- Enregistrez le taux d'humidité au moins deux fois par 24 heures ou, de préférence, en continu.
- Vérifiez les relevés d'humidité chaque jour.
- Examinez les relevés d'humidité tous les mois, et prenez des mesures pour rectifier les excursions systématiques.
- Gardez systématiquement les relevés d'humidité pour chaque chambre à température contrôlée afin d'assurer la traçabilité. Conservez les relevés pendant au moins un an après la fin de la durée de conservation du matériau ou du produit stocké, ou aussi longtemps que l'exige la législation nationale.

*Raison :* Assurance qualité interne et disponibilité des relevés pour examen par les autorités de réglementation et autres parties intéressées.

## 10. Gestion environnementale

### 10.1 Références normatives

- ISO 14001 : 2004. *Systèmes de management environnemental – Exigences et lignes directrices pour son utilisation.*
- *Protocole de Montréal relatif aux substances qui appauvrissent la couche d'ozone.* PNUE, 2000.

### 10.2 Gestion environnementale des équipements de réfrigération

Veillez à ce que tous les nouveaux équipements de réfrigération destinés au stockage et au transport dans des conditions de température contrôlée soient dotés des spécifications requises pour :

- utiliser des réfrigérants conformes au Protocole de Montréal,
- minimiser ou éliminer l'utilisation de réfrigérants à fort potentiel de réchauffement planétaire (PRP), et
- minimiser les émissions de CO<sub>2</sub> pendant leur fonctionnement.

Sélectionnez les équipements de manière à minimiser leur impact environnemental sur toute leur durée de vie et adoptez les bonnes pratiques pour éviter les fuites de réfrigérant dans l'environnement lors de l'installation, de la maintenance et de la mise hors service des équipements de réfrigération.

*Raison* : Conformité aux protocoles et accords internationaux sur le changement climatique et la protection de l'environnement.

## 11. Gestion de la qualité

### 11.1 Références normatives

- ICH 2005. *Ligne directrice tripartite harmonisée de l'ICH : Gestion des risques liés à la qualité Q9*
- ISO 9000:2005. *Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire*
- ISO 9001:2008. *Systèmes de management de la qualité – Exigences*
- ISO 9004:2000. *Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances*
- ISO 10005:2005. *Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour les plans qualité*
- ISO 19011:2002. *Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management de la qualité et/ou de management environnemental*

### 11.2 STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

Instaurez, documentez et maintenez une structure organisationnelle pour les opérations de stockage, d'expédition et de distribution des PPSTT qui identifie clairement toutes les responsabilités clés en matière de gestion, ainsi que le personnel qui en est responsable.

*Raison* : Gestion de la qualité.

### 11.3 Systèmes qualité

#### 11.3.1 Système qualité

Instaurez, documentez et maintenez un système qualité pour la gestion des PPSTT, incluant les éléments suivants, le cas échéant :

- système(s) qualité standard et procédures d'audit associées,
- procédures et spécifications écrites,
- programme de conservation, d'archivage et de destruction des enregistrements,
- gestion des risques,

- programme d'étalonnage,
- programme de stabilité,
- programme de qualification et de validation,
- programme d'enquête sur les écarts et les causes racines,
- procédures pour les actions correctives et préventives (CAPA),
- programme de formation,
- évaluation périodique des processus à température contrôlée,
- programme de contrôle des changements,
- programme de maintenance,
- contrôles de gestion,
- politiques de retour et de rappel/retrait des produits, y compris les rappels d'urgence,
- politiques de réclamation sur les produits,
- programme de destruction des matières,
- programme d'entreposage et de stockage,
- programme d'expédition et de distribution,
- systèmes de notification pour les organismes de réglementation, les commissions de la santé et les ministères de la santé, et
- programme d'auto-inspection et amélioration continue de la qualité.

Procédez à des examens annuels du système de gestion de la qualité pour s'assurer qu'il reste approprié, pertinent et efficace.

*Raison* : Assurance de la qualité.

#### 11.3.2 **Auto-inspections**

Effectuez des auto-inspections régulières pour garantir une conformité permanente aux normes de gestion de la qualité, BPS et BPD ; consignez les résultats, assurez le suivi des actions correctives nécessaires pour rectifier les domaines de non-conformité et documentez les changements apportés.

#### 11.3.3 **Prestataires soumis à des accords sur la qualité de service**

Veillez à ce que chaque prestataire avec lequel il existe un SLA fournisse des preuves périodiques de sa conformité aux normes des BPS et/ou BPD intégrées dans le SLA.

*Raison* : Démontrer la conformité aux normes de gestion de la qualité applicables.

### 11.4 **Gestion des documents et modes opératoires normalisés**

#### 11.4.1 **Modes opératoires normalisés**

Élaborez et maintenez des modes opératoires normalisés (MON) couvrant les bonnes pratiques de stockage, d'expédition interne et de distribution externe des PPSTT, incluant, mais sans s'y limiter, les thèmes suivants :

- la sûreté, y compris la gestion des PPSTT réglementés ou dangereux,
- la manipulation sans danger des PPSTT,
- la surveillance de la température,
- l'étalonnage des dispositifs de surveillance de la température et de l'humidité et des systèmes d'alarme,
- les procédures de qualification et de validation, notamment la cartographie des températures,
- la maintenance des équipements à température contrôlée,
- le nettoyage des bâtiments et la lutte contre les nuisibles,
- la maintenance des bâtiments,
- les procédures et registres d'arrivée (réception) de produits,
- les procédures de stockage et d'entreposage des stocks (rangement, réapprovisionnement, traitement des commandes, emballage),
- les procédures et registres de contrôle des stocks,
- les procédures et registres de distribution,
- la gestion des excursions de température,
- les procédures et registres de retour et de rappel/retrait de produits,
- les procédures et registres de réclamation sur les produits,
- l'élimination sans risque des produits endommagés, périmés et mis en quarantaine, et des enregistrements associés qui ne sont plus exigibles,
- l'emballage et le conditionnement à température contrôlée et la qualification des itinéraires,
- l'exploitation de véhicules à température dirigée, y compris la gestion des serrures et scellés de sécurité,
- les procédures d'intervention en cas d'urgence, et
- la gestion environnementale.

Assurez-vous que tous les documents sont clairs et sans ambiguïté et que des procédures de contrôle des changements documentaires sont en place comme spécifié dans la clause 11.5.

*Raison* : Gestion de la qualité et formation du personnel.

#### 11.5 **Contrôle documentaire**

Veillez à ce que tous les manuels qualité, les MON et les documents similaires soient :

- approuvés par la bonne personne,
- inscrits dans un registre de documents,
- régulièrement révisés et tenus à jour, toutes les modifications étant enregistrées et autorisées,
- soumis à un contrôle de version,
- distribués à tout le personnel concerné, et
- retirés lorsqu'ils sont remplacés par une nouvelle version.

Retirez les documents remplacés et conservez les copies d'enregistrement pour les dossiers d'historique des fichiers et pendant la ou les durées minimales requises par les autorités de réglementation et pour les besoins du devoir de diligence.

*Raison* : Bonnes pratiques de gestion de la qualité.

## 12. Personnel/formation

### 12.1 Formation

#### 12.1.1 Formation générale

Prévoyez une formation régulière et systématique pour tout le personnel concerné responsable des zones de stockage, de chargement et de déchargement utilisées pour les PPSTT non dangereux, couvrant les points suivants :

- la législation et les réglementations pharmaceutiques applicables,
- les modes opératoires normalisés et les questions de sécurité,
- la réponse aux situations d'urgence.

Veillez à ce que chaque employé comprenne les responsabilités qui lui incombent spécifiquement. Prévoyez une formation similaire pour les chauffeurs qui sont chargés de transporter ces substances. Conservez des dossiers de formation individuels pour démontrer la conformité et évaluez régulièrement l'efficacité des programmes de formation.

*Raison* : Avoir l'assurance que tous les personnels concernés ont les compétences nécessaires pour exercer leurs fonctions.

#### 12.1.2 Formation spécialisée

En plus de la formation décrite dans la clause 12.1.1, prévoyez une formation supplémentaire, régulière et systématique, pour tout le personnel concerné responsable du stockage, du chargement et du déchargement des PPSTT réglementés ou dangereux. Cette formation devrait couvrir les points suivants :

- la législation et les réglementations applicables,
- les risques liés à la sûreté et à la sécurité, et
- la réponse aux situations d'urgence.

Veillez à ce que chaque employé comprenne les responsabilités qui lui incombent spécifiquement. Conservez des dossiers de formation pour démontrer la conformité et vérifiez l'efficacité de chaque formation. Prévoyez une formation similaire pour les chauffeurs qui sont chargés de transporter ces substances.

*Raison* : Avoir l'assurance que tous les personnels concernés ont les compétences nécessaires pour manipuler les PPSTT réglementés ou dangereux.

## Principales références bibliographiques

World Health Organization/United Nations Children's Fund/United Nations Development Programme/United Nations Population Fund/World Bank. *A model quality assurance system for procurement agencies*. Geneva, World Health Organization, 2007 ( WHO/PSM/PAR/2007.3).

Therapeutic Goods Administration *Australian code of good wholesaling practice for therapeutic goods for human use*. Commonwealth of Australia, Canberra ACT, Draft Revision — June 2006.

*Protocol for the control of storage temperatures of medicinal products*. London, British Association of Pharmaceutical Wholesalers, 1999.

Conseil des Communautés européennes. Directive 92/25/CEE du Conseil, du 31 mars 1992, concernant la distribution en gros des médicaments à usage humain. *Journal officiel L 113, 30/04/1992 p. 0001 — 0004.*

Conseil des Communautés européennes. Directive 92/27/CEE du Conseil, du 31 mars 1992, concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain. *Journal officiel L 113, 30/04/1992 p. 0008 — 0012.*

State Food and Drug Administration of the People's Republic of China. *Drugadministration law of the People's Republic of China.* 2001.

UE 94/C 63/03. *Lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain.* 1994.

Parlement européen et Conseil de l'Union européenne. Directive 2004/27/CE. Code Communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal officiel L 136/34/2004.*

EU Regulation 4/2007. *Good distribution practices for pharmaceutical wholesalers.* 2007.

GUIDE-0069 : *Lignes directrices concernant le contrôle de la température lors de l'entreposage et du transport des médicaments.* Ottawa, Ontario, Santé Canada. Inspectorat de la Direction Générale des produits de santé et des aliments, 2005.

*IATA Perishable Cargo Regulations Chapter 17.* 9th ed, International AirTransport Association, 2009.

Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain : *Ligne directrice tripartite harmonisée de l'ICH. Gestion des risques liés à la qualité Q9.* Novembre 2005.

Irish Medicines Board. *Guide to control and monitoring of storage and transportation temperature conditions for medicinal products and active substances.* Edition IND-003 Version 1, March 2006.

*Best practices for repositories.* International Society for Biological and Environmental Repositories, 2008.

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. *Rules and guidance for pharmaceutical manufacturers and distributors.* London, Pharmaceutical Press, 2007.

PDA: Technical report 39: *Guidance for Temperature Controlled Medicinal Products: Maintaining the quality of temperature-sensitive medicinal products through the transportation environment.* Parenteral Drug Association, 2007.

*Guidance notes on good distribution practices.* Singapore Health Sciences Authority: 2008.

Taylor, J. *Recommendations on the control and monitoring of storage and transportation temperatures of medicinal products.* London, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2001.

Secrétariat de l'ozone. Programme des Nations Unies pour l'environnement. *Protocole de Montréal relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone.* Nairobi, PNUE, 2000.

USP <1079> *Good storage and shipping practices.* United States Pharmacopeia. 2009.

USP 32-NF 27, *General Notices and requirements.* United States Pharmacopeia 2009.

USP <1118> *Monitoring Devices—Time, Temperature, and Humidity.* United States Pharmacopeia, 2007.

*WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report.* Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO Technical Report Series, No. 902).

*WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report.* Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908).

Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-eighth report.* Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO Technical Report Series, No. 917) Annex 2.

*WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report.* Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO Technical Report Series, No. 937).

*WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fourth report.* Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO Technical Report Series, No. 957) Annex 5

## Lectures complémentaires

**Bishara, R.** A simple answer to cold chain chaos. *World Pharmaceutical Frontiers*, 2008, 5:65–66.

Directive 94/62/CE du Parlement européen et du Conseil, du 20 décembre 1994, relative aux emballages et aux déchets d'emballages. Journal officiel L 365, 31/12/1994, P. 0010 — 0023.

**Falconer P, Drury J.** *Building and planning for industrial storage and distribution*. Architectural Press, London, 2003.

Germanischer Lloyd Certification & Cool Chain Association. *Cool Chain Quality Indicator Standard (CCQI)* 20th June 2007, Version 1.5.

**Kartoglu U, Ganivet S, Guichard S, Aiyar V, Bollen P, Maire D, Altay B.** Use of cool water packs to prevent freezing during vaccine transportation at the country level. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 2009, 63:11-26

Management Sciences for Health. *Managing Drug Supply*. Kumarian Press, pp. 11-26,1997.

Règlement (CE) n° 2037/2000 du Parlement européen et du Conseil du 29 juin 2000 relatif à des substances qui appauvrissent la couche d'ozone, Journal officiel des Communautés européennes 29.9.2000.

**Rushton A, Croucher P, Baker P.** *The handbook of logistics and distribution management*. Kogan Page, London, 2006.

**Seevers R, Hofer J, Harber P, Ulrich D, Bishara R.** The use of mean kinetic temperature (MKT) in the handling, storage and distribution of temperature sensitive pharmaceuticals. *Pharmaceutical Outsourcing*, May/June 2009: 30-38.

UNEP, Recovery & recycling systems guidelines: Phasing out ODS in developing countries — refrigeration sector. Paris, 1999.

Commission économique des Nations Unies pour l'Europe. Manuel ATP. 2008.

## Composition du groupe de travail

Nom	Organisation	Catégorie	Pays
Henry Ames	Sensitech	Surveillance de la température	États-Unis d'Amérique
Claude Ammann	Topotarget	Fabricant	Suisse
Erik van Asselt	PDA PCCIG	PDA	Pays-Bas
Anthony Battersby	FBA Health Systems	Consultant	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
Rafik Bishara	PDA PCCIG	PDA	États-Unis d'Amérique
Richard Brown	TGA	Réglementation	Australie
Linda Carducci	Johnson & Johnson	IFPMA	États-Unis d'Amérique
Gérald Cavalier	Cemafruid	IIR	France
Isabelle Clamou	EFPIA	IFPMA	Belgique
Michael Eakins	USP	Réglementation	États-Unis d'Amérique
Chris T Forrest	AstraZenca	IFPMA	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
Juliman Fuad	BioFarma	Fabricant	Indonésie
Andreas Giger	Berlinger	Surveillance de la température	Suisse
Andre Haeusermann	Novartis Pharma	IFPMA	Suisse
Rodney L Horder	Abbott	IFPMA	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

<b>Nom</b>	<b>Organisation</b>	<b>Catégorie</b>	<b>Pays</b>
Laila Jarrar	Food & Drug Administration	Réglementation	Jordanie
Ryoko Krause	IFPMA	IFPMA	Suisse
Santosh Kutty	CDL Kasauli	Réglementation	Inde
Gilles Labranque	Sofrigam	IIR	France
Adrien Lehideux	ColdPack	Refroidissement passif	France
Zhang Lei	National Biotec Group (Chengdu Institute)	DCVMN	Chine
Eric Lindquist	Entropy Solutions	Refroidissement passif	États-Unis d'Amérique
Kåre Lindroos	Huure	Refroidissement actif	Finlande
Gianluca Minestrini	Hoffmann-La Roche	IFPMA	Suisse
Ali Musa Muhaidat	Département Sérums & Vaccins	Ministère de la Santé	Jordanie
Fernand Muller	Dometic	Refroidissement actif	Luxembourg
Kevin O'Donnell	IATA	IATA	États-Unis d'Amérique
Giralomo Panozzo	ITC/CNR	IIR	Italie
Stefanie Pluschkell	Pfizer	IFPMA	États-Unis d'Amérique
Fabian De Paoli	GSK Biologicals	IFPMA	Belgique
Cristiane Frensch Pereira	Bio-Manguinhos	DCVMN	Brésil
Thadeus Prusik	TempTime	Surveillance de la température	États-Unis d'Amérique
Eric Raemdonck	IATA	IATA	Canada
Joanie Robertson	PATH	PATH	États-Unis d'Amérique
Isabel Rojas	CIGB/ Cuba	DCVMN	Cuba
Wolfram Schlimme	Crucell	IFPMA	Suisse
Inder Jit Sharma	Serum Institute of India Ltd	DCVMN	Inde
Sarah Skuce	Santé Canada	Réglementation	Canada
Engko Sosialine	Agence nationale pour le contrôle des aliments et des drogues	Réglementation	Indonésie
John Taylor	MHRA	Réglementation	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

Nom	Organisation	Catégorie	Pays
Mahbouba Vladakhani	Biological Dept Pharmaceutical & Narcotics	Réglementaire	Iran (République islamique d')
Lisette Vromans	Merck	IFPMA	Pays-Bas

---

**Secrétariat Performance, Qualité et Sécurité de l'Organisation mondiale de la Santé**

Andrew Garnett	Auteur – Responsable du Groupe	Consultant	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
Ümit Karto_lu	Santé familiale et communautaire/ Qualité, sécurité et normes – Président	OMS	Suisse
Denis Maire	Santé familiale et communautaire/ Qualité, sécurité et normes	OMS	Suisse

**Organisation mondiale de la Santé**

Lahouari Belgharbi	Santé familiale et communautaire/ Qualité, sécurité et normes	OMS	Suisse
Ivana Knezevic	Santé familiale et communautaire/ Qualité, sécurité et normes	OMS	Suisse
Sabine Kopp	Systèmes et services de santé/ Politiques en matière de médicaments essentiels et de produits pharmaceutiques/ Assurance qualité et sécurité des médicaments	OMS	Suisse

---