

Transports à température dirigée des produits de santé : respect des conditions de température lors du transport

E. Soulié, N. Le Rudulier, M. Sanchez

La maîtrise des risques de rupture de la chaîne du froid suppose le respect des conditions de température lors du transport des produits de santé thermosensibles, parmi lesquels les médicaments destinés aux essais cliniques représentent un cas particulier. Les auteurs rappellent les prérequis d'une bonne maîtrise des transports à température dirigée en général et spécifiquement pour les produits expérimentaux. Les différentes solutions sont étudiées et les résultats présentés, à la lumière de l'analyse de risque de la chaîne logistique dans son ensemble. Il est rappelé que la démarche qualité concernant le transport des produits sensibles doit faire l'objet d'une amélioration continue, reposant sur des indicateurs pertinents et débouchant sur un plan d'action suivi au cours du temps.

Mots clefs : Chaîne du froid, Transport, Médicaments thermosensibles, Médicaments expérimentaux, Analyse de risque, Qualité.

Lorsqu'un produit pharmaceutique est sensible aux conditions de température dans lesquelles il se trouve, il convient de le conserver et de le transporter de manière adéquate afin de garantir son efficacité et son innocuité pour le patient.

Pour cela, un certain nombre de prérequis sont nécessaires, en particulier la qualification de tous les éléments constituant la chaîne logistique. De plus, certaines solutions apparaissent comme plus efficaces pour atteindre le but recherché.

Cette démarche doit dans tous les cas intégrer des approches de type analyse de risques et suivi qualité. Elles concourent à une amélioration continue de la qualité de la prestation de transport des produits de santé sensibles aux températures et ont pour but d'éliminer le risque patient et de limiter au maximum le risque économique.

Controlled temperature transport of health product: compliance with temperature conditions during transport

Maintenance of the cold chain implies compliance with temperature conditions during transport of heat-sensitive health products, among which medicinal products for clinical trials represent a special case. The authors recall the prerequisites of good controlled temperature transport in general and for investigational medicinal products in particular. Various solutions are studied and the results are presented in the light of risk analysis of the entire logistic chain. They stress that the quality approach to the transport of heat-sensitive products must be submitted to continuous improvement, based on relevant indicators and resulting in an action plan monitored over time.

Key words: Cold chain, Transport, Heat-sensitive medicinal products, Investigational medicinal products, Risk analysis, Quality.

When a pharmaceutical product is sensitive to temperature conditions, it must be stored and transported under appropriate conditions to ensure its efficacy and safety for the patient.

A number of prerequisites have been defined to ensure adequate transport, particularly qualification of all constituent elements of the logistic chain. Furthermore, some solutions appear to be more effective to achieve the desired objective.

In every case, this approach must comprise risk analysis and quality monitoring approaches, which contribute to continuous improvement of the quality of the heat-sensitive health product transport. These approaches are designed to eliminate the patient risk and reduce the economic risk to a minimum.

I ASPECT RÉGLEMENTAIRE

Jusqu'à présent les bonnes pratiques de distribution en gros [1] sont applicables notamment aux fabricants, aux exploitants chargés des opérations de distribution en gros, aux importateurs, aux dépositaires et aux grossistes répartiteurs, ainsi qu'à tout autre établissement pharmaceutique ayant des activités de distribution en gros de médicaments sur le territoire national ou à partir du territoire national. Ce texte est donc celui qui prévaut aujourd'hui concernant, entre autres, la distribution des produits sensibles à la température.

Toutefois, une nouvelle directive européenne [2] concernant ce sujet devrait rapidement être publiée avec une mise en application six mois après. Celle-ci devrait préciser un certain nombre de points sur la prévention de la contrefaçon mais également sur le transport des produits médicaux et le respect des conditions de stockage et de transport de ces derniers.

Comme indiqué dans ces bonnes pratiques de distribution, il est de la responsabilité du distributeur de produits pharmaceutiques de s'assurer, entre autres, que les conditions de transport sont telles qu'elles permettent de garantir un environnement approprié durant le transport. Pour cela, les conditions de conservation notées sur le conditionnement des produits doivent être respectées afin de garantir leur intégrité.

II CHAÎNE DU FROID ET PRODUITS POUR ESSAIS CLINIQUES

Les médicaments expérimentaux, devant être conservés entre + 2 °C et + 8 °C, sont soumis à la chaîne du froid lors de leur acheminement vers les dépôts se chargeant de la distribution et également lors des transports vers les sites d'investigation, pharmacies des centres hospitaliers ou cabinets de médecins investigateurs.

III DE LA BONNE GESTION DES TRANSPORTS À TEMPÉRATURE DIRIGÉE

1. PRÉREQUIS

Comme exigé par les bonnes pratiques, un certain nombre de prérequis sont nécessaires à une bonne gestion des transports à température dirigée des produits pharmaceutiques en général et des médicaments expérimentaux en particulier.

Il s'agit notamment de la qualification de tous les éléments concourant à la bonne maîtrise des conditions de transport et de la prestation de transport proprement dite.

Cela passe par la qualification habituelle des prestataires au sens large :

- des distributeurs sous-traitants,
- des transporteurs,

I REGULATORY ASPECTS

Up until now, good wholesale distribution practice [1] essentially apply to manufacturers, operation operators in charge of wholesale distribution, importers, pre-wholesalers and wholesale distributors, and to all other pharmaceutical sites ensuring medicinal product wholesale distribution within France or from France. This text therefore applies at the present time to the distribution of heat-sensitive products as well as other products.

However, a new European Directive [2] on this subject should be published in the near future with application six months later. This Directive should define a number of points concerning prevention of counterfeiting but also transport of medical products and compliance with storage conditions.

As indicated in these good distribution practice guidelines, it is the pharmaceutical product distributor's responsibility to ensure, among other things, that transport conditions are able to ensure an appropriate environment during transport. The storage conditions indicated on the product packaging must be observed in order to ensure integrity of the product.

II COLD CHAIN AND PRODUCTS FOR CLINICAL TRIALS

Investigational medicinal products that must be stored between + 2 °C and + 8 °C must comply with the cold chain during transfer to depots in charge of distribution and also during transport to study sites, hospital pharmacies or investigators' offices.

III GOOD MANAGEMENT OF CONTROLLED TEMPERATURE TRANSPORT

1. PREREQUISITES

As defined in good practice guidelines, a number of prerequisites are necessary to ensure good management of controlled temperature transport of pharmaceutical products in general and investigational medicinal products in particular.

These prerequisites essentially consist of qualification of all elements contributing to maintenance of good transport conditions and transport services.

Qualification comprises qualification of the usual service providers:

- contract distributors,
- carriers,

- des dépôts,
- des sites d'investigation.

Cela passe également par la qualification :

- des équipes opérationnelles (transporteurs, dépôts, sites d'investigation) qui doivent être formées à la gestion des produits sensibles à la température (avant le départ, au cours du transport, à l'arrivée des produits),
- des matériels utilisés (avant le départ, au cours du transport, à l'arrivée des produits), qui doivent être adaptés et spécialement conçus pour le maintien des conditions de température voulues. Ceci ne dispense pas de suivre la température au cours du transport à l'aide d'un dispositif autonome placé parmi les produits.

2. PROBLÉMATIQUES LIÉES À LA DISTRIBUTION DES MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

Méconnaissance des données de stabilité des produits transportés : les bonnes pratiques de distribution précisent que tout transport confié à un tiers doit non seulement s'accompagner d'un contrat en bonne et due forme mais également garantir que ce tiers dispose de toute information pertinente quant au stockage et au transport des produits qui lui sont confiés. Ceci inclut les données de conservation permettant de choisir une solution adaptée à la sensibilité des produits.

Multipllicité des destinations et manque de régularité des envois vers celles-ci : les bonnes pratiques de distribution recommandent la sélection de solutions de transports en fonction, également, des prévisions des températures extrêmes extérieures. La localisation des sites investigateurs ne peut pas être anticipée et les matériels ne peuvent pas être validés en amont de l'envoi pour chacune des destinations considérées. Les matériels doivent donc être qualifiés en fonction de plages de températures extérieures au cours de l'acheminement, entraînant l'utilisation, pour les systèmes autonomes, de procédures saisonnières adaptées.

Lecture des données de T°C à réception sur centres investigateurs ou retour des sondes vers le dépôt pour lecture : le processus doit intégrer la gestion des données de température à réception ainsi que le retour des données de température vers le distributeur (pour le suivi qualité des prestations) et le promoteur (pour statuer sur le devenir des produits mis en quarantaine par le site d'investigation à réception). Pour cela, la formation des tous les acteurs de la chaîne logistique est nécessaire.

Contraintes de l'étude clinique : d'une manière générale les études cliniques sont des projets devant être considérés dans leur globalité. Les solutions apportées doivent être en adéquation avec les contraintes qui leurs sont propres, en termes de budget en particulier. Le budget varie, pour ce qui est des solutions qui pourront être proposées, en fonction de trois facteurs qui sont :

- la stabilité du/des produit(s) : les coûts logistiques sont directement liés aux solutions qui pourront ou

- depots,
- study sites.

It comprises as well qualification of:

- operational teams (carriers, depots, study sites) which must be trained in the management of heat-sensitive products (before departure, during transport, on arrival of the products),
- the materials used (before departure, during transport, on arrival of the products), which must be adapted and especially designed for maintenance of the desired temperature conditions. This does not eliminate the need for temperature monitoring during transport by means of an autonomous device placed among the products.

2. PROBLEMS RELATED TO DISTRIBUTION OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

Ignorance of the stability data of the products transported: good distribution practice guidelines specify that all transport confided to a third party must not only be defined by a contract in due form, but must also guarantee that this third party is provided with all relevant information concerning storage and transport of the products confided, including storage data to select a transport solution adapted to the heat-sensitivity of the products.

Multiple destinations and irregular shipments to these destinations: good distribution practice guidelines recommend selection of transport solutions also as a function of the extreme external temperature forecasts. The location of study sites cannot be predicted and the materials cannot be validated before shipment to each destination considered. Materials must therefore be qualified according to external temperature ranges during shipment, involving the use of adapted seasonal procedures for autonomous monitoring systems.

Reading of temperature data on reception by study centres or return of loggers to the depot for reading: the process must include temperature data processing on reception and return of temperature data to the distributor (for service quality monitoring) and the sponsor (to decide on the outcome of products placed in quarantine by the study site on reception). All actors of the logistic chain must therefore receive appropriate training.

Constraints of the clinical study: in general, clinical studies are projects that must be considered globally. The proposed solutions must be compatible with the specific constraints of clinical studies, particularly in terms of budget. The budget available for the proposed solutions varies according to three factors:

- product stability: logistic costs are directly related to the solutions adopted for transport of the products, which in turn depends on the stability of the products;

non être déployées pour le transport de ce/ces produits ; elle-même dépend de la stabilité des produits ;

- la destination (temps de transit et infrastructures sur place) : les bonnes pratiques de distribution recommandent la sélection de solutions de transport en fonction des temps de transit, des infrastructures de stockage au cours de l'acheminement, des temps de passage en douane ;
- les quantités de produits à envoyer : une quantité importante de produits à envoyer est un facteur permettant une meilleure stabilité des conditions de température, c'est particulièrement vrai pour les systèmes autonomes de type caisse isotherme.

Toutes ces contraintes peuvent amener à remettre en cause la mise en place d'un projet car le budget alloué n'est pas en adéquation avec les caractéristiques du produit et/ou des zones géographiques déterminées comme devant accueillir les sites investisseurs.

3. DES PISTES POSSIBLES

Pour chaque type d'envoi/produit/destination, une analyse de risque doit mener aux choix d'une des solutions suivantes (liste non exhaustive) :

- transport express (prestation de transport de marchandises qui nécessite au moins un arrêt sur une plate-forme pour une opération de tri, comprenant le regroupement de colis devant aller vers la même destination [groupage]) avec des caisses isothermes qualifiées et avec des procédures différentes en fonction des volumes envoyés et des conditions de température extérieure au départ, à l'arrivée, voire au cours du transport (procédures saisonnières) ;
- transport par camion sous température dirigée ;
- transport par camion sous température dirigée + caisses isothermes ;
- transport dédié (prestation de transport de marchandises ne comprenant pas le regroupement de colis devant aller vers la même destination) avec des caisses isothermes (solution matérielle fournie par le transporteur ou qualifiée en interne) ;
- transport « semi-dédié » (transport express suivi d'un transport dédié au départ et/ou à l'arrivée de la course) avec des caisses isothermes ;
- transport géré par des distributeurs locaux qui ont une expertise sur les conditions de température, les contraintes du pays, de la région concernée, etc. [3].

4. CHOIX DE LA SOLUTION LA PLUS ADAPTÉE

L'analyse de risque permettant de choisir la solution la plus adaptée se fera en fonction des éléments suivants :

- la sensibilité des produits aux conditions de température,
- les quantités de produits à envoyer,
- les destinations et les infrastructures sur place,
- les zones géographiques et les climats rencontrés.

- destination (transit time and local infrastructures): good distribution practice guidelines recommend the selection of transport solutions as a function of transit time, storage infrastructures during shipment, and customs inspection times;
- quantities of products shipped: shipment of a large quantity of products is a factor predisposing to better stability of temperature conditions, particularly for autonomous systems such as insulated boxes.

All of these constraints can interfere with setting-up of the clinical trial because the allocated budget is not compatible with the characteristics of the product and/or the geographical zones defined for study centres.

3. POSSIBLE SOLUTIONS

Risk analysis for each type of shipment/product/destination must lead to the choice of one of the following solutions (non-comprehensive list):

- express transport (goods transport requiring at least one passage via a logistics platform for sorting operations, including grouping of parcels intended for the same destination [grouping]) with qualified insulated boxes and with different procedures as a function of the volumes shipped and external temperature conditions at departure, on arrival or during transport (seasonal procedures);
- transport by controlled temperature truck;
- transport by controlled temperature truck + insulated boxes;
- dedicated transport (goods transports not including grouping of parcels intended for the same destination) with insulated boxes (material provided by the carrier or qualified internally);
- semi-dedicated transport (express transport followed by dedicated transport at departure and/or on arrival) with insulated boxes;
- transport managed by local distributors experienced in temperature conditions, the local constraints of the country and the region concerned, etc. [3].

4. CHOICE OF THE MOST APPROPRIATE SOLUTION

Risk analysis designed to select the most appropriate solution will be conducted as a function of the following elements:

- the sensitivity of the products to temperature conditions,
- quantities of products to be shipped,
- destinations and local infrastructures,
- geographical zones and climates encountered.

5. PROCÈS D'ACHEMINEMENT DES PRODUITS

Quelle que soit la solution retenue, chaque contenant doit être envoyé avec une sonde de température. Par la suite, à la réception des contenants, les étapes suivantes doivent être suivies :

- la sonde doit être lue par le destinataire (lecture des pictogrammes, lecture directe ou récupération des données) ; la sonde (ou les données enregistrées) doit être retournée à l'expéditeur pour garantir la traçabilité de l'envoi et le suivi qualité de la prestation ;
- s'il y a la survenue d'un écart de température, les produits doivent être mis en quarantaine à réception. Dans le cas contraire le pharmacien ou l'investigateur réceptionnaire peut dispenser les produits reçus dans de bonnes conditions ;
- les sondes ou les données enregistrées transmises à l'expéditeur doivent être analysées et, si nécessaire, une fiche d'incident doit être initiée et transmise au promoteur de l'étude ;
- le promoteur, s'il est un établissement pharmaceutique, doit statuer sur l'utilisation possible ou non des produits ; l'information doit être alors transmise à l'expéditeur et au centre destinataire ;
- en cas de dépassement de température et d'initiation d'un rapport d'incident, l'utilisation des produits ne doit avoir lieu qu'après l'approbation du promoteur, s'il est un établissement pharmaceutique ;
- en cas de non-approbation, les produits concernés doivent alors être détruits.

Une procédure doit décrire toutes ces étapes et une formation doit être mise en place pour tous les acteurs concernés.

6. TRAVAIL SUR DIFFÉRENTES SOLUTIONS ADAPTÉES AU TRANSPORT DE MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX

Lors de ce travail, nous nous sommes focalisés sur trois solutions en particulier, dans le cadre d'une distribution, en France, de produits sensibles devant être conservés entre + 2 °C et + 8 °C.

Il a été effectué la comparaison des deux premières solutions qui étaient l'envoi de produits :

- par un transporteur en camion à température dirigée,
- par un camion à température dirigée avec l'utilisation de caisses isothermes.

Les résultats obtenus sont résumés dans le *tableau 1*. Il illustre, en fonction des solutions de

5. PRODUCT SHIPMENT PROCESS

Regardless of the solution adopted, each container must be shipped with a temperature logger. Subsequently, on reception of the containers, the following steps must be followed:

- the logger must be read by the recipient (reading of pictograms (direct reading or data recovery). The logger (or recorded data) must be returned to the sender to ensure traceability of the shipment and transport quality monitoring;
- when a temperature excursion is observed, the products must be placed in quarantine on reception. When no temperature excursion is observed, the pharmacist or investigator can dispense the products received under good conditions;
- temperature loggers or recorded data returned to the sender must be analysed and, if necessary, an incident report must be issued and sent to the study sponsor;
- when the sponsor is a pharmaceutical company, it must decide whether or not the products can be used. This information must then be sent to the sender and the recipient centre;
- in the event of a temperature excursion and initiation of an incident report, the products can only be used after obtaining the sponsor's approval, when the sponsor is a pharmaceutical company;
- when use of the products is not approved, the products concerned must then be destroyed.

A procedure must describe all of these steps and training must be provided for all actors concerned.

6. EVALUATION OF VARIOUS SOLUTIONS ADAPTED TO THE TRANSPORT OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

This study focused more particularly on three solutions in the context of distribution, in France, of heat-sensitive products that must be stored between + 2 °C and + 8 °C.

The first two solutions were then compared, consisting of shipment of products:

- by controlled temperature truck
- by controlled temperature truck with the use of insulated boxes

The results obtained are summarized in *Table 1*, which shows the percentage of transports during which temperature conditions remained strictly

Tableau 1. Taux de transports restés strictement dans la plage + 2 °C/+ 8 °C et en dehors des normes.
Table 1. Percentage of transports remaining strictly in the + 2 °C/+ 8 °C zone and out-of-specifications.

		Total 2012
Transport à température dirigée Controlled temperature transport	Strict + 2 °C/+ 8 °C	83 %
	En dehors des normes/Out-of-specifications	17 %
	Nombre d'envois/Number of shipments	165
Transport à température dirigée + caisse isotherme Controlled temperature transport + isothermal box	Strict + 2 °C/+ 8 °C	98 %
	En dehors des normes/Out-of-specifications	2 %
	Nombre d'envois/Number of shipments	557

Tableau 2. Taux de transports durant lesquels les conditions de températures sont restées dans la plage des + 2 °C/+ 8 °C strict et ceux qui ont eu des excursions de température en dehors des normes fixées (+ 2 °C/+ 8 °C) et ce pour un transporteur dédié, caisses isothermes qualifiée pour des conditions de conservation des produits entre + 2 °C/+ 8 °C (procédure saisonnière et adaptée aux conditions prévues lors du transport).
Table II. Percentage of transports during which temperature conditions remained strictly within the + 2 °C/+ 8 °C zone and those associated with out-of-specifications (+ 2 °C/+ 8 °C) temperature excursions by using a dedicated carrier and isothermal boxes qualified for storage of products between + 2 °C and + 8 °C (seasonal procedure and adapted to expected conditions during transport).

		Total 2012
Transport à température dirigée + caisse isotherme Dedicated transport + isothermal box	Strict + 2 °C/+ 8 °C	96 %
	En dehors des normes/Out-of-specifications	4 %
	Nombre d'envois/Number of shipments	58

transport choisies, les taux de transports durant lesquels les conditions de température sont restées strictement dans la plage des + 2 °C/+ 8 °C et ceux qui ont eu des excursions de température en dehors des normes fixées (+ 2 °C/+ 8 °C).

Les nouvelles bonnes pratiques de distribution à paraître, dans leur version pour consultation, mentionnent qu'un véhicule et des équipements dédiés, quand cela est possible, devraient être utilisés pour le transport des produits médicaux.

Dans ces conditions privilégiées par les nouvelles BPD, le *tableau 2* illustre les taux de transports dédiés (température non dirigée) avec l'utilisation d'une caisse isotherme (qualifiée pour des conditions de conservation entre + 2 °C/+ 8 °C) qui ont permis au produit de rester dans la plage fixée de + 2 °C/+ 8 °C pour des transports en France.

7. EXPLOITATION DES RÉSULTATS

En France, la mise en place d'une solution hybride (transport à température dirigée avec utilisation de caisses isothermes) permet un gain en termes de qualité de la prestation par rapport à un transport à température dirigée seul.

Le système de caisse isotherme couplé avec un transport à température dirigée permet d'éviter toutes les ruptures de charge au cours du transport, ceci réduisant drastiquement le taux d'excursion de température constaté.

Le transport pris en charge par un transport dédié avec caisses isothermes (qualifiées + 2 °C/+ 8 °C) est une solution économiquement moins intéressante que le transport hybride, mais les performances sont de qualité presque équivalentes. De plus, ce transport peut être envisagé en dehors de la France.

D'autres solutions équivalentes en termes de qualité de prestations, mais moins onéreuses que le transport dédié, peuvent être envisagées, comme par exemple les transports « semi-dédiés » avec l'utilisation de caisses isothermes. Cela peut permettre de sécuriser la prise en charge et la livraison des produits sensibles.

IV IMPACT DES INCIDENTS DE TEMPÉRATURE SUR LES ESSAIS CLINIQUES

1. RISQUE PATIENT

Le premier niveau d'impact d'une excursion de température au cours du transport de produits phar-

within the + 2 °C/+ 8 °C zone and during which out-of-specifications (+ 2 °C/+ 8 °C) temperature excursions were observed, according to the transport solution chosen.

The consultation version of the future good distribution practice guidelines indicate that a dedicated vehicle and equipment, whenever possible, should be used for the transport of medical products.

Under these conditions, recommended by the new GDP guidelines, *Table II* illustrates the percentage of dedicated transport (non-controlled temperature) with the use of insulated boxes (qualified for storage conditions between + 2 °C and + 8 °C) that allowed the product to remain within the defined + 2 °C/+ 8 °C zone for transport in France.

7. ANALYSIS OF THE RESULTS

In France, a hybrid solution (controlled temperature transport with the use of insulated boxes) provides a gain in terms of quality of transport compared to controlled temperature transport only.

The isothermal box system combined with controlled temperature transport avoids breaking the cold chain during transport, thereby dramatically reducing the observed temperature excursion rate.

Transport by dedicated transport with insulated boxes (+ 2 °C/+ 8 °C qualified) is a less economically advantageous solution than hybrid transport, but the quality performances are almost equivalent. This type of transport can also be considered for destinations outside of France.

Other solutions equivalent in terms of quality of transport services, but less expensive than dedicated transport, can also be considered, such as semi-dedicated transport with the use of insulated boxes. Such a solution can ensure safe management and delivery of heat-sensitive products.

IV IMPACT OF TEMPERATURE INCIDENTS ON CLINICAL TRIALS

1. PATIENT RISK

The first level of impact of a temperature excursion during transport of medicinal products for clinical

maceutiques destinés à un essai clinique est le risque patient.

Il doit être pris en compte et géré en amont de tout envoi. Pour cela, quatre actions doivent être mises en place.

2.1. Procédure

Procédure décrivant les actions à mener lors de la survenue d'une excursion de température.

2.2. Formation

Formation à la procédure, mise en place afin de maîtriser les impacts d'une excursion de température au cours du transport, des acteurs de la chaîne logistique. La procédure doit préciser la conduite à tenir en cas d'alarme (excursion) lors de la lecture des sondes de température accompagnant les produits.

2.3. Mise en quarantaine

La mise en quarantaine des produits à réception doit être systématique.

2.4. Décision du promoteur en cas d'excursion de température

L'accord du promoteur de l'étude, nécessaire quant à l'autorisation d'utilisation des produits mis en quarantaine, au vu des données de stabilité du produit qui sont en sa possession, doit être obtenu avant toute remise en stock.

Dans le cas où le promoteur ne peut donner son accord pour la remise en stock des produits, ceux-ci sont alors détruits.

Le second niveau d'impact concerne l'étude clinique elle-même : une excursion de température peut entraîner l'impossibilité d'inclure de nouveaux patients ou entraîner des risques patient en lien avec la rupture de traitement par manque de produits disponibles sur centre.

2. RISQUE ÉCONOMIQUE

Enfin, l'impact économique peut être significatif et direct car il y a une perte de produits mais également un surcoût de nouveaux transports et de nouveaux produits nécessaires au remplacement de ceux non utilisables et détruits. Ceci pouvant s'accompagner, entre autres mais pas exclusivement, de pertes financières dues à l'impossibilité d'inclure de nouveaux patients.

V ANALYSE DE RISQUES

Pour maîtriser au mieux les prestations de transport de produits sensibles à la température, nous avons mis en place une analyse de risques de la chaîne logistique dans son ensemble (moyens, matériels,

trials is the patient risk.

This risk must be taken into account and managed prior to shipment, by setting up four specific actions:

2.1. Procedure

Procedure describing the actions to be taken in the event of a temperature excursion.

2.2. Training

Actors of the logistic chain must be trained in the procedure in order to control the impact of temperature excursions during transport. The procedure must define management in the event of an alarm (excursion) when reading the temperature logger accompanying the products.

2.3. Quarantine

Products must be systematically placed in quarantine on reception.

2.4. Sponsor's decision in the event of temperature excursions

The study sponsor must give permission to use products placed in quarantine on the basis of the available product stability data before transfer to stock.

When the sponsor cannot authorise transfer of the products to stock, these products are then destroyed.

The second level of impact concerns the clinical study itself: a temperature excursion can prevent the inclusion of new patients or may induce patient risks related to interruption of treatment due to a shortage of products at the study centre.

2. ECONOMIC IMPACT

Finally, the economic impact can be significant and direct due to the loss of products but also the excess costs of another transport and the new products required to replace unusable products that have been destroyed. This economic impact may also be accompanied, but not exclusively, by financial losses due to the impossibility to include new patients.

V RISK ANALYSIS

Risk analysis of the entire logistic chain (means, materials, actors) has been set up to ensure optimal management of the transport of heat-sensitive products. This analysis is essential to quantify and

acteurs). Elle est essentielle pour quantifier et prévoir la gestion de ces risques. Cela doit être fait dès la conception du projet et sa mise en place.

Cette analyse de risque est essentiellement fonction :

- de la solution logistique retenue,
- des conditions de température attendues au cours des transports vers les destinations prévues,
- des données de stabilité du produit.

L'analyse de risque doit être également en lien avec le cahier des charges du donneur d'ordre (budget, localisation des sites d'investigation, etc.), promoteur de l'étude clinique, ainsi que des moyens matériels et humains mis en place pour cette étude (procédures, formations, suivi régulier des sites d'investigation, matériels qualifiés de stockage à réception sur site, etc.).

Une réévaluation de cette analyse de risque au fur et à mesure de l'acquisition de connaissances et d'expérience est nécessaire, et cela tout au long de la vie du projet. Cela passe par un suivi au long cours de la qualité.

VI SUIVIS QUALITÉ DE LA PRESTATION

Une fois la solution logistique mise en place, celle-ci est soumise à un suivi qualité régulier. Ce suivi qualité se compose, par exemple, d'indicateurs de performance en termes :

- de qualité de la prestation d'un point de vue général,
- de respect des conditions de température,
- de délai de livraison,
- de délai de lecture et de transmission des données de T°C,
- de délai de retour d'informations ainsi que de la qualité des informations retournées.

Ce suivi se focalise également sur les différents maillons de la chaîne logistique mise en place, qui sont :

- les prestataires (distributeurs, transporteurs),
- les sites d'investigation,
- les fournisseurs (emballages isothermes, enregistreurs de température),
- les équipes opérationnelles (qualifications, formations),
- les informations transmises aux clients (en termes de qualité et de délai),
- les informations transmises aux centres investigateurs (en termes de qualité et de délai) permettant la mise en place rapide des actions nécessaires après tout incident.

VII AMÉLIORATION CONTINUE DE LA QUALITÉ

Toute la démarche accompagnant la prestation de transport des produits sensibles à la température doit concourir à l'amélioration continue de la qualité de la prestation fournie.

Pour cela nous avons :

define the management of these risks and must be performed at the time of planning and setting up of the project.

Risk analysis essentially depends on:

- the logistic solution adopted,
- expected temperature conditions during transport to the planned destinations,
- product stability data.

Risk analysis must also take into account the user requirement specifications (budget, location of study sites, etc.) defined by the contract giver, i.e. the sponsor of the clinical study, as well as the materials and human resources required for this study (procedures, training, regular study site monitoring, qualified storage equipment on reception by the study site, etc.).

This risk analysis must be reviewed with acquisition of knowledge and experience throughout the life of the project, comprising long-term quality monitoring.

VI TRANSPORT QUALITY MONITORING

After setting up the logistic solution, it must be submitted to regular quality monitoring.

Quality monitoring can consist, for example, of performance indicators related to:

- general quality of transport services,
- compliance with temperature conditions,
- delivery times,
- logger reading and transmission of temperature data times,
- information feedback times as well as the quality of information feedback.

Transport quality monitoring also evaluates the various links of the logistic chain:

- service providers (distributors, carriers),
- study sites,
- suppliers (isothermal packaging, temperature loggers),
- operational teams (qualifications, training),
- information sent to customers (quality and timeframe),
- information sent to study centres (quality and timeframe) allowing rapid initiation of the necessary actions after any incidents.

VII CONTINUOUS IMPROVEMENT OF QUALITY

The entire approach to the transport of heat-sensitive products must ensure continuous improvement of the quality of the service provided.

Continuous improvement of quality comprises:

- identifié les sources potentielles de faiblesse du système,
- développé des plans d'action pour mettre en œuvre des axes d'amélioration,
- mis en œuvre les plans d'amélioration,
- revu, par un suivi qualité des processus, l'efficacité des actions mises en place,
- ajusté et modifié le plan d'action au cours du temps selon les résultats des actions et audits.

Quels que soient les outils utilisés, cette démarche passe par l'utilisation d'indicateurs de la qualité dont le choix est primordial. Leur but est de :

- donner une information sur la performance des processus,
- déterminer la qualité des services,
- mettre en avant les étapes du processus à améliorer,
- identifier les étapes pour lesquelles une investigation supplémentaire est nécessaire,
- regarder l'évolution de tous ces éléments au cours du temps.

Une fois déterminés les axes d'amélioration, grâce à des indicateurs pertinents, il convient de mettre en place un plan d'action suivi au cours du temps, avec la réévaluation du système et de ses processus.

Ceci doit permettre de réduire les risques économiques et de protéger de tout risque patient qui pourrait survenir après une prestation que l'on sait ne pouvoir être sans incident.

- identification of potential sources of weakness of the system,
- development of action plans to implement improvements,
- setting-up of improvement plans,
- review of the efficacy of the actions taken based on process quality monitoring,
- adjustment and modification of the action plan over time according to the results of actions and audits.

Regardless of the tools used, this approach involves the use of quality indicators, which must be selected very carefully. The objective of quality indicators is to:

- provide information on process performance,
- determine the quality of services,
- identify steps of the process that need to be improved,
- identify steps for which more detailed investigation is necessary,
- monitor the time-course of all of these elements.

After defining the lines of improvement by means of relevant indicators, an action plan must be set up and monitored over time, with periodic review of the system and the process.

Such an approach should reduce the economic risks and prevent any patient risks related to possible incidents occurring during transport.

Références/References

1/ Ministère de l'emploi et de la solidarité. - *Bonnes pratiques de distribution en gros, n° 2000/9 bis*. - Direction des Journaux officiels, arrêté du 30 juin 2000.

2/ Commission Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use. - *Commission guideline 94/C 63/03*. - European Commission, Health and Consumers Directorate-General, Public Health and Risk Assessment Pharmaceutical.

3/ *Profils de températures et solutions*. - Guide pratique chaîne du froid du médicament. - AFF & SFSTP, 2009.

Bibliographie/Bibliography

Recommandations relatives au transport des produits de santé sous température dirigée (5°C +/- 3°C). - Ordre national des pharmaciens, Conseil central B, octobre 2012.

Adresse des auteurs/Authors' address

■ Élodie Soulié, Nicolas Le Rudulier, Miguel Sanchez, Creapharm, ZA Air Space, Avenue de Magudas, CS2007, F-33187 Le Haillan Cedex.
n.lerudulier@creapharm.com

