



HAL
open science

Processus de délégation de contrôle selon un modèle de gestion partagée des fournisseurs

Emmanuelle Cornet

► **To cite this version:**

Emmanuelle Cornet. Processus de délégation de contrôle selon un modèle de gestion partagée des fournisseurs. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00747471

HAL Id: dumas-00747471

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00747471v1>

Submitted on 31 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE ROUEN**

Année 2012

N°

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

CORNET Emmanuelle

Née le 11/08/1987 A Mont-Saint-Aignan

Présentée et soutenue publiquement le

**PROCESSUS DE DELEGATION DE CONTROLE SELON UN
MODELE DE GESTION PARTAGEE DES FOURNISSEURS**

NOM	Prénom	Qualité
Président du jury : VERITE	Philippe	Professeur des universités
Membres du jury : KASPEROWICZ	Sonia	Pharmacien
HAMELET	Caroline	Industriel
LAFONT	Olivier	Professeur des universités

REMERCIEMENTS

Je remercie Monsieur Philippe VERITE et Monsieur Olivier LAFONT d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je tiens à remercier Sonia KASPEROWICZ, Directeur Qualité du site de GSK Notre-Dame de Bondeville, qui m'a offert plus d'une fois l'opportunité d'être intégrée au sein de l'équipe du site. Je lui suis reconnaissante de la confiance qu'elle m'a accordée tout au long de notre collaboration.

Je remercie Madame Caroline HAMELET, Madame Christelle NOUVELOT et Mademoiselle Marion DEHAIS, mes collègues de l'Assurance Qualité Fournisseurs. Caroline et Christelle ont eu la patience de me former au sein du service et m'ont permis d'être impliquée au maximum dans l'activité du service. Je remercie tout particulièrement Caroline qui m'a laissé une grande autonomie pour mener à bien ce projet, tout en m'apportant son soutien.

Enfin, je remercie Jérémie, ma famille et mes amis pour leur soutien durant toute la période de mes études et lors de mon entrée dans le monde professionnel.

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET - C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO -
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R.COLIN - E.COMOY - J.DALION - .DESHAYES -
C.FESSARD - J.P.FILLASTRE - P.FRIGOT - J.GARNIER - J.HEMET - B.HILLEMANT
- G.HUMBERT - J.M. JOUANY - R.LAUMONIER - Ph. LAURET - M.LE FUR - J.P.
LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B.MAITROT -
M.MAISONNET - F.MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M.ORECCHIONI -
P.PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C.
SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ -
P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique **LANIEZ**

UFR

Anglais

Mme Michèle **GUIGOT**

UFR

Sciences humaines – Techniques d'expression

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique

LISTENSEIMEDPHAR2011-2012

M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
------------------------------	-------------

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
----------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL	Chimie Analytique
M. Johann PELTIER	Microbiologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil **ADRIOUCH**

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 614)

M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD**

Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario **TOSI**

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 614)

M. Serguei **FETISSOV**

Physiologie (Groupe ADEN)

Mme Su **RUAN**

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	16
2. PROCESSUS DE GESTION PARTAGEE DES FOURNISSEURS	19
2.1 Importance de la relation client-fournisseur	20
2.2 Définition de la gestion partagée des fournisseurs.....	22
2.2.1 Assurance Qualité Fournisseurs.....	24
2.2.2 Supplier Quality Shared Service (SQSS).....	25
2.3 Cycle de vie de gestion des fournisseurs	26
2.3.1 Sélection et évaluation initiale	28
2.3.1.1 Initiation du processus	28
2.3.1.2 Catégorisation du fournisseur	29
2.3.1.2.1 Fournisseur sans impact Qualité.....	30
2.3.1.2.1 Fournisseur géré par l'Assurance Qualité Fournisseurs.....	30
2.3.1.2.2 Fournisseur géré par le SQSS.....	30
2.3.1.3 Enregistrement du fournisseur et évaluation initiale	31
2.3.1.4 Questionnaire d'évaluation initiale.....	32
2.3.1.5 Audit	32
2.3.1.5.1 Types d'audit.....	33
2.3.1.5.2 Audit réalisé par le SQSS.....	34
2.3.1.5.3 Audit réalisé par l'Assurance Qualité Fournisseurs.....	35
2.3.1.5.4 Planning d'audit périodique	36
2.3.1.6 Statut du fournisseur	36
2.3.2 Gestion et suivi des fournisseurs.....	39
2.3.2.1 Gestion des contrats Qualité	39
2.3.2.2 Gestion du dossier d'agrément du fournisseur	41
2.3.2.3 Gestion de l'agrément des couples composant/fournisseur.....	41
2.3.2.4 Gestion des réclamations fournisseur	44
2.3.2.5 Gestion des modifications.....	46
2.3.2.6 Gestion des bases de données des fournisseurs	47

2.3.2.7	Suivi des délégations de contrôle	48
2.3.3	Obsolescence.....	49
3.	PROJET D'AMELIORATION DU PROCESSUS DE GESTION DES DELEGATIONS DE CONTROLE	51
3.1	Etat des lieux de la situation existante	54
3.1.1	Définition de la procédure existante d'implémentation d'une délégation de contrôle 55	
3.1.2	Définition des délégations de contrôles effectives.....	56
3.1.2.1	Définition de la liste des fournisseurs soumis à un régime de délégation de contrôle 56	
3.1.2.2	Définition de la liste des couples composant/fournisseur soumis à un régime de délégation de contrôle	60
3.1.2.3	Définition de la documentation supportant les délégations de contrôle effectives 62	
3.2	Développement d'une procédure standardisée pour l'implémentation et le suivi d'une délégation de contrôle	65
3.2.1	Initiation du processus	66
3.2.2	Collecte des données par le site de production	67
3.2.3	Evaluation de l'opportunité par le SQSS	69
3.2.4	Décision finale par le site de production.....	74
3.2.5	Suivi	75
3.2.5.1	Revue périodique	76
3.2.5.2	Revue ponctuelle	77
3.3	Mise en place d'outils de pilotage pour le suivi des délégations de contrôle	79
4.	CONCLUSION.....	84
5.	TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	92
6.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	94
7.	ANNEXES.....	96

1. INTRODUCTION

Dans un contexte de compétitivité toujours plus important, les laboratoires pharmaceutiques doivent cependant répondre à la mission de santé qui leur est confiée. Ils doivent délivrer des produits sûrs, efficaces, qui répondent aux attentes des patients et des autorités, tout en étant économiquement intéressants.

L'exigence prioritaire et non négociable qui est requise par les Bonnes Pratiques de Fabrication réside dans l'obligation que l'établissement de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. La contrainte économique est, elle, imposée par la concurrence toujours plus élevée qui existe au sein du marché industriel.

Pour réussir à combiner ces contraintes sans les subir, il est nécessaire d'adopter une stratégie d'optimisation des coûts internes et de recherche de l'efficacité de l'ensemble des processus.

Jusqu'à maintenant, les démarches d'amélioration continue, d'assurance de la qualité ou de maîtrise des processus étaient principalement concentrées sur le noyau central de l'industrie pharmaceutique, c'est-à-dire les activités de production, étapes apportant de la valeur ajoutée directe aux produits fabriqués. Aujourd'hui, il est présent dans les esprits que toutes ces démarches peuvent aussi être adoptées bien plus tôt dans le cycle de vie de la fabrication pharmaceutique.

La gestion des fournisseurs et des composants approvisionnés est ainsi un nouvel axe d'amélioration de la qualité. En effet, comme il est écrit dans les Bonnes Pratiques de Fabrication, la gestion de la Qualité requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et des distributeurs.

L'industrie pharmaceutique est un domaine exigeant pour l'achat de faibles quantités auprès des fournisseurs par rapport à d'autres secteurs industriels comme par exemple l'agro-alimentaire, mais il est essentiel de passer au-delà de cette difficulté et d'installer et de maintenir une relation de confiance entre le laboratoire pharmaceutique et ses fournisseurs.

La problématique qui est posée particulièrement dans notre situation est donc de maîtriser au mieux la qualité des composants approvisionnés par les fournisseurs tout en essayant de réduire au maximum les activités de contrôles à réception qui n'apportent aucune valeur ajoutée directe aux composants fournis. Ce sujet est abordé dans le but de tenir compte des limites et contraintes économiques imposées par le contexte industriel actuel et de s'y adapter dans les meilleures conditions, sans diminuer le niveau de qualité.

Une proposition de réponse à cette problématique va être énoncée dans cette thèse. Tout d'abord une notion stratégique et très particulière de gestion partagée des fournisseurs sera abordée. Puis il sera développé tout particulièrement un projet d'amélioration du processus de gestion des délégations de contrôle qui constitue dans notre cas, le sujet central de cette thèse. Enfin, une conclusion visant à revenir sur les bénéfices obtenus à la suite de ce travail sera apportée.

2. PROCESSUS DE GESTION PARTAGEE DES FOURNISSEURS

Dans cette première partie, nous allons tout d'abord essayer de comprendre l'enjeu et l'importance de la relation client-fournisseur puis nous aborderons la notion particulière de gestion partagée des fournisseurs. Cette notion de gestion partagée prend depuis quelques temps de l'ampleur dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. L'objectif d'économiser du temps et donc de réduire les coûts et dépenses est en effet particulièrement important pour les industries. Une fois cette notion spécifique définie, nous examinerons le cycle de vie de la gestion des fournisseurs qui se décompose en trois phases majeures qui sont la sélection et l'évaluation initiale d'un nouveau fournisseur, la gestion et le suivi tout au long de l'utilisation du fournisseur et enfin son obsolescence.

2.1 Importance de la relation client-fournisseur

Un site de production pharmaceutique a besoin de composants pour alimenter ses activités de fabrication et ainsi produire de la valeur ajoutée. L'acquisition de tous ces composants doit être gérée et mise sous contrôle par le site de production. Comme il est défini dans le chapitre 5 des Bonnes Pratiques de Fabrication l'achat de matières premières est une opération importante qui requiert un personnel possédant une connaissance particulière et approfondie des fournisseurs. Les services de gestion des fournisseurs sur les sites de production pharmaceutique représentent une organisation avec des personnes qualifiées, des activités définies, des procédures claires et précises pour maîtriser le processus d'approvisionnement des composants.

La mise en place d'une relation client-fournisseur est primordiale pour établir un partenariat, une véritable relation de confiance entre le laboratoire pharmaceutique et ses fournisseurs.

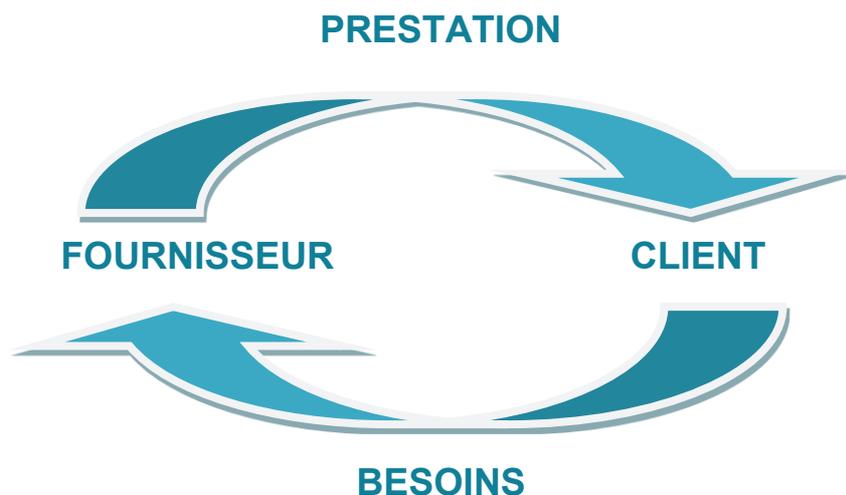


Figure 1 : Schéma de la relation client-fournisseur

Ceci passe par des activités de suivi et de gestion des fournisseurs qui doivent être bien définies et réalisées précisément pour que cela soit efficace. L'Assurance Qualité Fournisseurs a pour rôle de rassembler un ensemble documenté de preuves et engagements réunis, sur l'organisation, les méthodes de fabrication, les contrôles des composants..., donnant au laboratoire pharmaceutique le niveau de confiance approprié pour tenir compte, dans sa libération des lots, des données reçues du fournisseur. C'est à cette condition uniquement que des opportunités de délégation de contrôle peuvent être évaluées et mises en place.

Le principe de relation mutuellement bénéfique entre le laboratoire pharmaceutique et ses fournisseurs prône la mise en place d'un système gagnant-gagnant en établissant des relations partenariales de façon à créer une plus forte valeur ajoutée. Ainsi, les laboratoires pharmaceutiques s'assurent que leurs fournisseurs ont un niveau de qualité satisfaisant et quand cela est jugé nécessaire, ils aident quelques fournisseurs à monter en compétence. Il s'agit d'un véritable investissement gagnant-gagnant.

L'évaluation des fournisseurs et des composants fournis doit être une démarche systématique qui consiste à apprécier le niveau de risque que prend le laboratoire pharmaceutique en établissant des relations partenariales avec un fournisseur. La relation repose *in fine* sur un engagement réciproque des deux parties dans un climat de confiance et de transparence.

2.2 Définition de la gestion partagée des fournisseurs

La gestion des fournisseurs d'un point de vue qualité est obligatoire pour tous les sites de production pharmaceutique. En effet, il n'est pas possible de faire appel à des fournisseurs extérieurs pour approvisionner des composants sans les évaluer et assurer leur suivi Qualité. Cette notion est développée comme suit dans les Bonnes Pratiques de Fabrication : « les matières premières ne doivent être achetées qu'auprès de fournisseurs agréés, cités dans les spécifications correspondantes ; si possible, l'achat doit se faire directement chez le producteur. Il est souhaitable que le fabricant du médicament discute avec les fournisseurs les spécifications qu'il a établies pour les matières premières. De même, il est utile que tous les aspects de la production et du contrôle des matières premières en question, y compris la manutention, l'étiquetage, les exigences de conditionnement ainsi que les procédures de réclamation et de refus soient discutés avec le producteur ou le fournisseur ». Il est très important de prendre conscience que la qualité des composants fournis a obligatoirement une incidence directe sur la qualité des produits finis.

Cependant, le processus de gestion des fournisseurs est un processus complexe et très dense qui requiert énormément de temps, de ressources et d'expertise. C'est dans ce contexte particulier que des démarches d'optimisation doivent être mises en place.

Dans notre cas, un contexte organisationnel particulier est en place pour réaliser l'ensemble des activités de gestion qualité des fournisseurs. C'est ce que nous allons définir dans cette partie.

Le processus de gestion partagée des fournisseurs consiste en un management des fournisseurs qui est centralisé pour l'ensemble des sites de production d'un laboratoire pharmaceutique, avec des activités communes de gestion qualité des fournisseurs. Pour que ce mode de fonctionnement soit rentable, le point de départ doit être que de nombreux intervenants soient initialement impliqués dans ce processus. En effet, si un laboratoire pharmaceutique est composé uniquement d'un faible nombre de sites de production, il n'est pas forcément très avantageux pour ces sites de mettre en place une gestion centralisée. Tandis que pour un laboratoire pharmaceutique composé d'un nombre important de sites de production, cela devient particulièrement rentable de centraliser certaines activités, quand cela est possible.

Dans notre cas, il s'agit de regrouper un certain nombre d'activités et d'informations relatives à la gestion des fournisseurs utilisés par l'ensemble des sites de production du laboratoire pharmaceutique. Cette démarche a pour but d'optimiser le temps et les ressources nécessaires à la gestion de ce processus et d'acquérir une meilleure connaissance et maîtrise des fournisseurs.

Pour cette gestion partagée des fournisseurs, deux entités sont concernées et impliquées. Il s'agit d'une part de l'Assurance Qualité Fournisseurs qui est l'entité présente sur chaque site de production du laboratoire pharmaceutique et d'autre part du *Supplier Quality Shared Service* (SQSS) qui est l'entité unique et centrale en lien avec la totalité des sites de production pharmaceutique.

2.2.1 Assurance Qualité Fournisseurs

Sur chaque site de production pharmaceutique du groupe, il existe un département d'Assurance Qualité Fournisseurs qui a la responsabilité de gestion qualité de l'ensemble des fournisseurs qui sont utilisés par le site auquel il appartient et qui peuvent avoir un impact potentiel sur la qualité des produits finis. C'est le département de l'Assurance Qualité Fournisseurs qui a la responsabilité de l'ensemble des activités relatives à la gestion qualité de ces fournisseurs et qui applique les décisions spécifiques au site de production.

Cependant dans notre cas, pour certaines catégories de fournisseurs considérés le plus souvent comme les plus critiques, la gestion de certaines activités comme la réalisation des audits est déléguée par l'Assurance Qualité Fournisseurs à un service partagé du laboratoire pharmaceutique qui est nommé SQSS. Il est important de comprendre qu'il s'agit bien d'une délégation de responsabilité des départements d'Assurance Qualité Fournisseurs de chaque site de production pharmaceutique envers le SQSS mais que c'est l'Assurance Qualité Fournisseurs qui a en charge les décisions finales du site utilisateur qu'elle représente, pour les décisions relatives à la gestion de ces fournisseurs.

Concernant les fournisseurs pour lesquels la gestion n'est pas prise en charge par le SQSS, toutes les activités de gestion sont à la charge de l'Assurance Qualité Fournisseurs. Les fournisseurs gérés exclusivement par l'Assurance Qualité Fournisseurs sont principalement les fournisseurs de consommables critiques de laboratoire tels que la verrerie, les consommables de microbiologie non stériles ou encore les standards et réactifs de laboratoire.

Le détail des activités réalisées par les départements d'Assurance Qualité Fournisseurs sera développé dans la partie consacrée au cycle de vie de gestion des fournisseurs.

2.2.2 Supplier Quality Shared Service (SQSS)

L'entité responsable de la gestion partagée des fournisseurs est le SQSS, dont la signification est *Supplier Quality Shared Service*. Il s'agit d'une organisation située à l'échelle du laboratoire pharmaceutique, qui est un service partagé qui agit en tant que support auprès de la totalité des sites de production pharmaceutique du groupe pour le management des fournisseurs.

La mission de cette entité consiste principalement en l'évaluation qualité des fournisseurs critiques utilisés par les sites de production pharmaceutique du groupe au travers de la réalisation d'audits. Ils ont comme responsabilité principale de s'assurer que les systèmes qualité utilisés par les fournisseurs répondent aux exigences du laboratoire pharmaceutique et aux exigences réglementaires des marchés recevant les produits. La création de ce service partagé provient d'une volonté de mettre en place une gestion efficiente des fournisseurs.

Le SQSS est composé de six équipes réparties en six zones géographiques. Chaque équipe est responsable du management des fournisseurs localisés dans la zone assignée et assure un rôle de support auprès des sites de production du laboratoire pharmaceutique qui sont localisés dans cette même région. Pour chaque site de production, une personne du SQSS nommée *Site Liaison* est dédiée et joue le rôle d'interface entre le site et le SQSS.

Le SQSS ne prend pas en charge la totalité des fournisseurs utilisés mais uniquement ceux qui sont considérés comme étant les plus critiques.

Il s'agit de manière générale :

- des fournisseurs de matières premières, comprenant les principes actifs et intermédiaires de fabrication, les excipients utilisés dans la fabrication des principes actifs ou du produit final ou encore les utilités critiques telles que les gaz de process ;
- des fournisseurs d'articles de conditionnement, comprenant les articles de conditionnement primaire, secondaire, tertiaire, primaire de stockage d'en cours de production, les articles imprimés ou encore les dispositifs d'administration du produit ;
- des fournisseurs de consommables critiques de production, comprenant entre autres les composants de filtration, les agents de nettoyage ou lubrifiants utilisés sur les équipements en contact direct avec le produit, les consommables stériles utilisés en production.

Pour les fournisseurs pris en charge par le SQSS, le SQSS a des activités et des responsabilités bien définies. Ceci sera défini dans la partie consacrée au cycle de vie de gestion des fournisseurs.

2.3 Cycle de vie de gestion des fournisseurs

Nous allons maintenant définir le cycle de vie de gestion des fournisseurs et la répartition des rôles et responsabilités du SQSS et de l'Assurance Qualité Fournisseurs dans chacune des activités relatives à la gestion des fournisseurs.

Les trois étapes clés de ce cycle sont la sélection et l'évaluation initiale des nouveaux fournisseurs au travers d'un processus formel d'approbation, leur gestion et leur suivi tout au long de leur utilisation par le site et enfin leur obsolescence.

L'objectif de la mise sous contrôle des fournisseurs est d'assurer que les fournisseurs utilisés pour approvisionner le site et pouvant avoir un impact sur la qualité des produits finis suivent un processus formel d'approbation et de contrôle.

Avant le début de l'utilisation d'un nouveau fournisseur, les rôles et responsabilités du laboratoire pharmaceutique pour la gestion continue de la qualité des fournisseurs sont définis. La prise en charge des fournisseurs est différente selon qu'elle soit réalisée par le SQSS ou par l'Assurance Qualité Fournisseurs. En ce qui concerne le SQSS, chaque fournisseur est assigné à une personne du SQSS qui en a la charge. Cette personne a alors un rôle de référent auprès des sites de production pour ce fournisseur. Pour l'Assurance Qualité Fournisseurs, il s'agit d'une gestion beaucoup plus globale des fournisseurs en conséquence d'effectifs plus réduits.

Les fournisseurs sont évalués en fonction du risque potentiel pour le patient en cas de fourniture non-conforme. Les composants pouvant avoir un impact sur la qualité du produit doivent être fournis uniquement par des fournisseurs ayant été soumis à une évaluation préalable de leur qualité et étant approuvés pour utilisation. L'approbation pour utilisation est la décision finale du site utilisateur quant à l'utilisation d'un couple composant/fournisseur, basée sur une évaluation appropriée du fournisseur qui confirme que le composant fourni est conforme aux exigences du laboratoire pharmaceutique (Bonnes Pratiques de Fabrication, ISO...) et aux exigences réglementaires. Pour cela, un processus formel d'évaluation, d'approbation et de suivi de la qualité des fournisseurs doit être en place. Comme il est dit dans la norme ISO 9001 : 2008, l'organisme doit évaluer et sélectionner les fournisseurs en fonction de leur aptitude à fournir un produit conforme aux exigences de l'organisme. Les critères de sélection, d'évaluation et de réévaluation doivent être établis

Les enregistrements des résultats des évaluations et de toutes les actions nécessaires résultant de l'évaluation doivent être conservés.

Les fournisseurs doivent respecter les exigences réglementaires et posséder les autorisations légales d'effectuer le travail proposé. Un contrat qualité, correspondant à une approbation documentée identifiant les opérations autorisées pour ce fournisseur est signé. Toute modification ultérieure est évaluée et soumise à une approbation distincte.

Quand le composant est fourni par un agent, son activité est documentée. Un agent est un fournisseur qui n'est pas le fabricant mais qui réalise des activités pouvant avoir un impact Qualité sur le composant livré. Il peut s'agir d'activités de reconditionnement, de ré-étiquetage, de stockage ou encore de distribution. Si les activités de l'agent peuvent avoir un impact sur la qualité du composant, l'agent et le fabricant sont chacun évalués et approuvés distinctement.

2.3.1 Sélection et évaluation initiale

2.3.1.1 Initiation du processus

Le processus de sélection et d'évaluation initiale d'un nouveau fournisseur est initié lorsqu'un service identifie un besoin nécessitant un nouveau composant. Le demandeur identifie alors les spécifications auxquelles le composant doit répondre pour correspondre aux exigences requises. Comme décrit dans les Bonnes Pratiques de Fabrication, les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus lors de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

Après réalisation d'un appel d'offre, le service utilisateur identifie alors un fournisseur répondant aux spécifications attendues. Toute utilisation d'un nouveau fournisseur est gérée au travers d'une procédure de gestion des modifications qui est initiée par le service utilisateur.

Après finalisation du choix du nouveau fournisseur, le service utilisateur renseigne un formulaire de demande d'évaluation initiale du fournisseur et le transmet à l'Assurance Qualité Fournisseurs. Ce formulaire comprend un certain nombre d'informations relatives au fournisseur, comme son nom, son adresse, mais aussi la désignation du composant fourni et l'utilisation qui va en être faite pour pouvoir évaluer sa criticité. Ce formulaire est ensuite complété et validé par le service Assurance Qualité Fournisseurs et joint à la demande de modification.

L'évaluation qualité du fournisseur consistant à approuver le fournisseur pour utilisation par le site de production est sous la responsabilité de l'Assurance Qualité Fournisseurs.

2.3.1.2 Catégorisation du fournisseur

L'Assurance Qualité Fournisseurs effectue une catégorisation du fournisseur en fonction de la criticité du composant fourni et de l'utilisation qui en est faite par le site de production pharmaceutique afin de définir ses modalités d'évaluation.

Les fournisseurs sont catégorisés selon trois catégories qui sont « Fournisseur sans impact qualité », « Fournisseur géré par l'Assurance Qualité Fournisseurs » et « Fournisseur géré par le SQSS ».

La règle de catégorisation définit que si un fournisseur approvisionne plus d'un composant ou si le composant est utilisé pour différentes applications, le fournisseur peut potentiellement être assigné à plusieurs catégories. Dans ce cas, seule la catégorie du composant le plus critique ou l'application la plus critique est retenue.

2.3.1.2.1 Fournisseur sans impact Qualité

Après évaluation de la criticité du composant et de son utilisation par le site, le fournisseur peut être considéré comme n'ayant pas d'impact Qualité sur les produits finis. Dans ce cas, c'est la fin du processus d'évaluation du fournisseur par l'Assurance Qualité Fournisseurs. Ce fournisseur est alors uniquement géré par le service utilisateur, selon ses procédures internes et l'Assurance Qualité Fournisseurs ne conserve pas de données relatives à ce fournisseur.

2.3.1.2.1 Fournisseur géré par l'Assurance Qualité Fournisseurs

Il peut être déterminé que le fournisseur est uniquement sous la responsabilité de l'Assurance Qualité Fournisseurs. Si tel est le cas, le processus d'évaluation du fournisseur est réalisé exclusivement par l'Assurance Qualité Fournisseurs, selon les procédures du site en vigueur.

2.3.1.2.2 Fournisseur géré par le SQSS

Enfin, il peut être déterminé que le fournisseur est sous la responsabilité du SQSS. Si tel est le cas, c'est le SQSS qui réalise le processus d'évaluation du fournisseur, selon les procédures SQSS en vigueur. Cependant, il est important de noter que c'est l'Assurance Qualité Fournisseurs qui est responsable de l'attribution du statut final du fournisseur ainsi que de la décision d'utilisation de ce fournisseur.

2.3.1.3 Enregistrement du fournisseur et évaluation initiale

Une fois que la catégorisation du fournisseur est effectuée, l'Assurance Qualité Fournisseurs enregistre le fournisseur dans la base de données des fournisseurs du site.

Dans le cas d'un fournisseur géré par le SQSS, l'Assurance Qualité Fournisseurs complète et envoie au SQSS un formulaire qui précise entre autres les coordonnées du fournisseur ainsi que les composants qui vont être fournis, l'utilisation qui va en être faite par le site de production. Ce formulaire permet d'enregistrer le site de production pharmaceutique concerné comme site utilisateur de ce fournisseur, mais aussi d'initier le processus d'évaluation par le SQSS et enfin de référencer le fournisseur dans la base de données du SQSS, nommée CARISMA (*Commitments, Audits and Risk Management*). CARISMA est un système informatique utilisé par le SQSS pour la gestion centralisée des fournisseurs et qui comprend toutes les informations et tous les documents relatifs à la totalité des fournisseurs gérés par le SQSS pour l'ensemble des sites de production du laboratoire pharmaceutique.

A réception de ce formulaire, le SQSS vérifie si ce fournisseur est déjà référencé dans CARISMA, c'est-à-dire s'il est déjà utilisé par un autre site de production du laboratoire pharmaceutique. S'il est déjà utilisé et si l'évaluation déjà réalisée couvre le composant et l'activité concernés, il n'est pas nécessaire de réaliser une nouvelle évaluation. Dans ce cas, le SQSS réalise alors uniquement l'enregistrement du site comme utilisateur du fournisseur dans CARISMA. Si l'évaluation du fournisseur ne couvre pas le composant ou l'activité concernée, une évaluation ciblée sur cette activité ou sur la fabrication de ce composant est réalisée. Enfin, si ce fournisseur n'est pas encore répertorié, le SQSS réalise une évaluation initiale complète.

2.3.1.4 Questionnaire d'évaluation initiale

Le questionnaire d'évaluation est un document envoyé au fournisseur pour initier le processus d'évaluation. Il permet d'évaluer un fournisseur par l'intermédiaire d'un grand nombre de questions relatives à ses processus, son organisation, ses certifications ou encore ses activités. Cela permet de vérifier que le fournisseur répond aux exigences qualité du laboratoire pharmaceutique. Ce questionnaire ne suffit pas pour l'évaluation d'un fournisseur critique mais peut être suffisant pour les fournisseurs dont l'activité n'est pas jugée critique.

A réception du questionnaire complété par le fournisseur, une revue critique du document est effectuée par l'Assurance Qualité Fournisseurs ou le SQSS pour évaluer si le système qualité du fournisseur est en conformité avec les directives qualité du laboratoire pharmaceutique. Dans le cas où l'Assurance Qualité Fournisseurs ne réalise pas d'audit sur le site du fournisseur, la signature du questionnaire d'évaluation équivaut à un statut approuvé du fournisseur.

2.3.1.5 Audit

Chaque fournisseur est évalué initialement puis réévalué périodiquement pour confirmer sa conformité aux exigences du laboratoire pharmaceutique ainsi qu'à celles des différents marchés où le produit fini est fourni. L'audit est une revue formelle du statut qualité du fournisseur, au travers de ses différentes étapes de production et de contrôle et de son système qualité. L'audit peut être réalisé sur le site de production du fournisseur ou bien à distance selon une évaluation documentaire. L'objectif est de vérifier que les produits fournis garantissent la qualité, la sécurité et l'efficacité pour l'usage prévu.

Les installations et opérations de production du site de fabrication du fournisseur, incluant toute étape de production enregistrée, font l'objet d'une évaluation qualité au cours du processus d'approbation du fournisseur. Chaque aspect du système qualité du fournisseur fait l'objet d'une section qui est documentée au cours de l'audit. Le site de fabrication du fournisseur est le site où ont lieu les étapes finales de production. La nécessité de réaliser des audits additionnels pour les étapes précédentes de fabrication est définie selon une évaluation de risque.

Une fréquence de réévaluation périodique est définie en fonction de la criticité du composant fourni et de l'activité du fournisseur. Cette fréquence peut être revue si cela est jugé pertinent suite à un historique qualité défavorable ou dans le cas d'une augmentation de risque potentiel pour le produit. Des audits ciblés peuvent être réalisés en complément si cela est jugé nécessaire.

La réalisation des audits est répartie entre le SQSS et l'Assurance Qualité Fournisseurs, en fonction de l'entité qui a en charge le fournisseur concerné.

2.3.1.5.1 Types d'audit

Il existe quatre types d'audit différents, qui sont l'audit complet, l'audit de suivi, l'audit ciblé et l'audit documentaire.

L'audit complet est un audit qui est réalisé pour agréer le système qualité d'un fournisseur et vérifier que ses équipements et processus sont adaptés pour les activités qu'il réalise.

L'audit de suivi est un audit qui est réalisé pour évaluer les actions correctives et préventives mises en place suite aux écarts notifiés lors d'un précédent audit. Cet audit peut être réalisé dans les locaux du fournisseur ou par correspondance.

L'audit ciblé est un audit qui est réalisé pour valider un point particulier du système qualité du fournisseur. Ce type d'audit est utilisé pour confirmer ou clarifier les réponses d'un questionnaire d'évaluation ou la réponse suite à un risque qualité potentiel mis en évidence tel qu'un changement de procédé, un historique qualité défavorable ou encore l'approvisionnement d'un nouveau composant par un fournisseur déjà agréé. Toutes les sections du standard d'audit ne sont pas applicables pour cet audit.

Enfin, l'audit documentaire correspond à une évaluation du risque fournisseur sans visite sur le site de production du fournisseur, qui est basée sur une revue des documents fournisseur disponibles comme le dernier rapport d'audit, les actions correctives et préventives, une visite technique qualité réalisée par le laboratoire pharmaceutique, des changements chez le fournisseur, un historique des approvisionnements, des problèmes qualité et des réclamations. Le document de base utilisé pour l'évaluation du fournisseur est le questionnaire d'évaluation.

2.3.1.5.2 Audit réalisé par le SQSS

Lorsqu'un audit est programmé par le SQSS, le SQSS définit en collaboration avec les sites utilisateurs, les exigences qualité nécessaires. L'Assurance Qualité Fournisseurs complète un formulaire spécifique transmis au préalable par l'auditeur en charge du fournisseur, visant à collecter les données permettant de préparer l'audit telles que des informations sur l'historique qualité du fournisseur et des informations sur les composants fournis. Il s'agit pour le SQSS d'évaluer l'historique qualité du fournisseur pour voir si certains points doivent être particulièrement vérifiés et contrôlés lors de l'audit.

Sur le site de production du fournisseur, le SQSS évalue que le système qualité en place est approprié et répond bien à toutes les exigences requises. S'il est identifié quelques défaillances par rapport aux exigences demandées, le SQSS peut établir un plan d'actions avec le fournisseur pour le conduire jusqu'au niveau qualité requis. Les actions à mettre en place par le fournisseur découlent des observations faites au moment de l'audit. En fonction de la criticité et de la complexité des actions à mettre en place, un audit de suivi peut être réalisé par le SQSS pour vérifier la mise en place et l'efficacité des améliorations apportées. L'avancement et la clôture des actions correctives et préventives critiques et majeures sont gérés par le SQSS.

Le programme complet de l'audit ainsi que toutes les observations faites lors de l'audit sont consignés dans un rapport d'audit. Celui-ci est vérifié et approuvé par le Responsable Assurance Qualité Fournisseurs qui en évalue l'impact sur l'utilisation du fournisseur par le site. Si l'Assurance Qualité Fournisseurs identifie un besoin complémentaire de réalisation d'audit en dehors du programme de routine suite à des problèmes qualité, il est possible d'envoyer une demande d'audit justifiée et documentée à l'auditeur en charge du fournisseur.

2.3.1.5.3 Audit réalisé par l'Assurance Qualité Fournisseurs

Afin de définir si des points particuliers sont à vérifier lors de l'audit, le service Assurance Qualité Fournisseurs effectue une revue des données en sa possession relatives au fournisseur concerné. Pour les fournisseurs gérés par l'Assurance Qualité Fournisseurs, la revue critique du questionnaire d'évaluation peut être considérée comme un audit documentaire et donc remplacer un audit sur site du fournisseur. La signature du questionnaire d'évaluation par l'Assurance Qualité Fournisseurs a valeur d'approbation du fournisseur.

Dans le cas d'un audit réalisé sur le site de production du fournisseur par l'Assurance Qualité Fournisseurs, l'évaluation se déroule selon les mêmes modalités que celles du SQSS. L'Assurance Qualité Fournisseurs rédige ensuite un rapport d'audit résumant tous les écarts qui ont pu être observés. Le suivi de la mise en place des actions correctives et préventives par le fournisseur est alors sous la responsabilité de l'Assurance Qualité Fournisseurs.

2.3.1.5.4 Planning d'audit périodique

Tout au long de l'utilisation d'un fournisseur par le site de production pharmaceutique, des audits doivent être réalisés périodiquement pour évaluer si le système Qualité du fournisseur continue d'être conforme par rapport aux exigences requises. Le planning d'audit des fournisseurs est maintenu à jour par le service Assurance Qualité Fournisseurs et est réalisé à la fois par l'Assurance Qualité Fournisseurs et par le SQSS en fonction de la catégorisation du fournisseur. Une revue régulière de ce planning est effectuée pour vérifier que les audits effectués sont réalisés dans les délais définis.

2.3.1.6 Statut du fournisseur

Le service Assurance Qualité Fournisseurs a la responsabilité d'attribuer un statut à chaque fournisseur, qui reflète la possibilité d'utilisation du fournisseur. Ce statut est établi à partir de la revue du rapport d'audit ou du questionnaire d'évaluation ainsi que de son historique qualité. La liste des fournisseurs incluant les statuts est maintenue à jour par le service Assurance Qualité Fournisseurs pour permettre d'avoir une vision complète de la possibilité d'utilisation de tous les fournisseurs.

Quatre types distincts de statuts sont enregistrés. Il s'agit des statuts « En cours d'agrément », « Approuvé », « Approuvé sous condition » et « Non approuvé ».

Le statut « En cours d'agrément » signifie que le fournisseur n'est pas encore approuvé pour utilisation et que son processus d'évaluation initiale est en cours.

Le statut « Approuvé » signifie que le fournisseur est approuvé pour utilisation. Il est attribué lorsqu'il a été identifié au cours d'un audit que le fournisseur répond à un niveau qualité qui est approprié aux exigences du laboratoire pharmaceutique et qu'il n'y a aucun risque significatif relatif à la qualité, la sécurité ou l'efficacité des composants fournis.

Le statut « Approuvé sous condition » signifie que le fournisseur est approuvé pour utilisation mais qu'il est nécessaire qu'il mette en place des actions d'amélioration. Il est notamment attribué lorsqu'il a été identifié un risque significatif au cours d'un audit par la notification d'une remarque critique ou d'un nombre significatif de remarques majeures. Ce statut est attribué uniquement à des fournisseurs qui sont identifiés comme potentiellement aptes à répondre aux standards du laboratoire pharmaceutique mais qui nécessitent des étapes d'amélioration pour assurer qu'il n'y ait aucun risque relatif à la qualité, la sécurité ou l'efficacité du composant fourni qui puisse apparaître. Les situations pouvant conduire à l'attribution d'un statut « Approuvé sous condition » sont par exemple l'identification de documentation manquante ou inadéquate concernant des enregistrements de données qualité ou de production, un manque de traçabilité. Le statut « Approuvé sous condition » requiert une réévaluation du fournisseur dans un délai défini pour évaluer s'il répond désormais aux standards du laboratoire pharmaceutique. Dans ce cas, les composants fournis subissent un contrôle renforcé à réception et toute délégation de contrôle est suspendue.

Enfin, le statut « Non approuvé » signifie que le fournisseur n'est pas approuvé pour utilisation et qu'il ne faut pas s'approvisionner en composant chez lui. Cela peut être rencontré dans plusieurs cas.

Soit le fournisseur n'a pas été en mesure de montrer lors d'un audit ou d'une revue qualité qu'il sait répondre aux exigences qualité du laboratoire pharmaceutique, soit un problème qualité significatif a été rencontré ou encore un nombre de réclamations récurrentes avec impact client a été observé. Ce statut signifie qu'il a été identifié un risque significatif relatif à la qualité, la sécurité ou l'efficacité du composant fourni qui remet en cause l'utilisation de ce fournisseur.

Si l'évaluation qualité met en évidence que l'approbation du fournisseur ne peut être poursuivie et que l'utilisation du composant concerné doit être suspendue, l'Assurance Qualité Fournisseurs informe les services utilisateurs sur le site pour qu'ils démarrent un processus de sélection d'un nouveau fournisseur pouvant approvisionner les composants qui étaient fabriqués par ce fournisseur. L'Assurance Qualité Fournisseurs demande au service Logistique de bloquer les commandes vers ce fournisseur et avertit les autres sites utilisateurs du laboratoire pharmaceutique, via le SQSS, si le fournisseur est géré par le SQSS.

Pour les fournisseurs en statut « Non approuvé », le processus de gestion par l'Assurance Qualité Fournisseurs et le SQSS est terminé. Le fournisseur est rendu obsolète et ne sera plus utilisé par le site.

Pour les fournisseurs en statut « Approuvé » et « Approuvé sous condition », le processus de gestion continue par l'intermédiaire d'activités de suivi tout au long de leur utilisation par le site de production pharmaceutique.

2.3.2 Gestion et suivi des fournisseurs

Une fois que la phase d'évaluation initiale du fournisseur est terminée, il n'est pas pour autant question d'arrêter d'évaluer et de suivre d'un point vue qualité le fournisseur tout au long de son utilisation par le site de production pharmaceutique. Le suivi des fournisseurs est en effet une démarche dynamique permettant de suivre en continu les performances des fournisseurs agréés. Pour cela, un certain nombre d'activités de gestion et de suivi sont réalisées par le service Assurance Qualité Fournisseurs et par le SQSS pour établir une véritable relation client/fournisseur.

2.3.2.1 Gestion des contrats Qualité

Il est très important de formaliser les besoins du service utilisateur de la manière la plus complète possible pour que le fournisseur puisse tenir compte des attentes et des exigences précises du site de production pharmaceutique, y compris en matière d'assurance de la qualité. Dans notre cas, il existe trois types de contrats qualité signés entre le laboratoire pharmaceutique et le fournisseur. Pour un fournisseur géré par le SQSS, il est nécessaire de rédiger un Contrat Qualité Global et un Contrat Qualité Technique. Pour un fournisseur géré par l'Assurance Qualité Fournisseurs, il est nécessaire de rédiger un Contrat Qualité Global et Technique.

Le Contrat Qualité Global (*Quality Assurance Agreement*) est rédigé par le SQSS. Il définit les exigences qualité générales établies par le groupe et communes à l'ensemble des sites de production, que doivent respecter le fournisseur pour tout composant fourni. Ce contrat qualité définit par exemple les responsabilités du fournisseur en lien avec les règles d'audit, la gestion des modifications, la gestion de leurs fournisseurs et sous-traitants ou encore la confidentialité.

Le Contrat Qualité Technique (*Technical Quality Agreement*) est rédigé par l'Assurance Qualité Fournisseurs en collaboration avec les services utilisateurs sur le site, qui fournissent toutes les spécifications auxquelles le composant fourni doit répondre et en collaboration avec les fournisseurs pour agréer les conditions définies. Ce contrat est élaboré pour définir les exigences du laboratoire pharmaceutique ainsi que les spécifications établies par le service utilisateur pour que le composant fourni soit considéré comme conforme. Ce contrat est très important car c'est ce document qui définit les Niveaux de Qualité Acceptables (NQA). Le NQA représente la proportion maximale de composants défectueux pour l'acceptation d'un lot. De même, pour chacun des défauts listés, on procède à la détermination des limites d'acceptation ainsi que des méthodes de contrôle à utiliser pour juger de l'absence ou de la présence de ce défaut. La définition de ces notions est un prérequis primordial pour pouvoir mettre en place une délégation de contrôle.

Enfin, le Contrat Qualité Global et Technique (*Global Quality and Technical Agreement*) est rédigé par l'Assurance Qualité Fournisseurs dans le cas d'un fournisseur qui n'est pas géré par le SQSS. Il s'agit d'un contrat reprenant à la fois les exigences du Contrat Qualité Global et du Contrat Qualité Technique. Ils comprennent en complément des notions présentes dans les Contrats Qualité Techniques, les notions générales de confidentialité, de responsabilité en termes d'autorisations réglementaires, de gestion des fournisseurs et sous-traitants, d'audit, d'enregistrement et conservation des données, de gestion des modifications ou encore de gestion et contrôle des contrefaçons.

2.3.2.2 Gestion du dossier d'agrément du fournisseur

Le service Assurance Qualité Fournisseurs a en charge la création et la gestion du dossier d'agrément de chaque fournisseur. Le dossier d'agrément est l'ensemble des documents qui permet de justifier et de documenter le statut du fournisseur. Il contient le formulaire de demande d'évaluation initiale, le formulaire de catégorisation, le questionnaire d'évaluation, les contrats qualité signés avec le fournisseur, le rapport d'audit en vigueur et les attestations de conformité des composants fournis. Les attestations de conformité sont des documents établis par le fournisseur qui certifient la conformité des composants fournis par rapport aux exigences réglementaires (TSE/BSE, solvants résiduels, métaux résiduels...). Tout autre document jugé pertinent peut également être ajouté à ce dossier d'agrément.

2.3.2.3 Gestion de l'agrément des couples composant/fournisseur

Le service Assurance Qualité Fournisseurs tient à jour une liste des couples composant/fournisseur qui répertorie l'ensemble de tous les composants fournis au site, associés à leur fournisseur. Un couple composant/fournisseur est une combinaison spécifique d'un fournisseur et d'un composant fourni par celui-ci, qui se gère comme une entité unique et indissociable. Il est très important de gérer l'association du composant avec son fournisseur. Ainsi, un même composant peut être fourni par plusieurs fournisseurs s'il est nécessaire d'avoir plusieurs sources par sécurité d'approvisionnement. Cependant, même s'il s'agit du même composant fourni, répondant aux mêmes spécifications, un historique qualité spécifique de chaque couple composant/fournisseur doit être établi indépendamment et la gestion de chaque couple composant/fournisseur doit se faire séparément. La liste des couples composant/fournisseur tenue à jour par le service Assurance Qualité Fournisseurs reflète le statut d'approbation de chaque couple ainsi que sa date de validité.

Il existe quatre types de statut d'un couple composant/fournisseur qui sont « Non approuvé, validation en cours », « Approuvé », « Approuvé sous condition » et « Non approuvé ».

Le statut « Non approuvé, validation en cours » signifie que le couple composant/fournisseur n'est pas encore approuvé pour utilisation et que le processus de validation du composant est en cours.

Le statut « Approuvé » signifie que le couple composant/fournisseur est approuvé pour utilisation jusqu'à la date de la prochaine évaluation du fournisseur.

Le statut « Approuvé sous condition » signifie que le couple composant/fournisseur est approuvé pour utilisation mais que cela nécessite la mise en place d'actions d'amélioration par le fournisseur, qui sont relatives au composant concerné.

Enfin, le statut « Non approuvé » signifie que le couple composant/fournisseur n'est pas approuvé pour utilisation et qu'il ne faut pas que le site de production l'utilise. Ce statut peut être attribué si le fournisseur passe en statut « Non approuvé » suite à un problème qualité ou si un problème qualité significatif est rencontré pour le composant concerné ou encore si un nombre de réclamations récurrentes avec impact client est observé pour ce composant.

Un couple composant/fournisseur est géré au travers de deux données informatiques, qui sont la *Purchasing Information Record* (PIR) et la *Quality Information Record* (QIR).

La PIR (*Purchasing Information Record*) regroupe les informations relatives aux achats avec les fournisseurs. C'est le service Achats qui fournit l'ensemble des informations nécessaires.

La QIR (*Quality Information Record*) est une donnée informatique qui permet d'attribuer une date de validité de commande du couple composant/fournisseur. Elle est gérée par le service Assurance Qualité Fournisseurs. Cette donnée permet de refléter le statut du fournisseur suite à son évaluation périodique et est un élément bloquant pour passer les commandes.

Durant la validation du composant, la QIR permet de commander une quantité correspondant à la quantité globale des lots de validation et de fixer la période estimée pour les essais. Une fois le composant validé, la QIR correspond à la date de la prochaine évaluation du fournisseur selon la périodicité définie. Elle est remise à jour dès qu'une nouvelle évaluation du fournisseur est réalisée. Lorsqu'un fournisseur passe en statut « Non approuvé », la QIR relative à tous les composants qui sont fournis par celui-ci est bloquée. Cela constitue une sécurité qui permet de pouvoir passer uniquement des commandes de composants auprès de fournisseurs évalués et approuvés.

En cas de problème avec un composant ou un fournisseur, conduisant à un impact qualité, le statut du couple composant/fournisseur peut être changé, entraînant le retrait de l'agrément par le service Assurance Qualité Fournisseurs. En cas de retrait d'agrément, le service Assurance Qualité Fournisseurs est garant de la transmission de l'information vers les services utilisateurs impactés sur le site, de la transmission de l'information au SQSS qui la transmet si nécessaire aux autres sites utilisateurs et au fournisseur. De même, l'Assurance Qualité Fournisseurs établit un plan d'actions, si nécessaire pour gérer la situation et met à jour la liste des couples composant/fournisseur validés.

2.3.2.4 Gestion des réclamations fournisseur

Une réclamation fournisseur est la formalisation de tout incident relatif à la qualité d'un composant approvisionné par un fournisseur, qui peut être détecté au moment de la livraison, lors du contrôle effectué à réception, lors de la mise en œuvre en production ou encore lors de la réception d'une réclamation client. L'enregistrement et le suivi de ces écarts fait partie intégrante du système d'assurance de la qualité et est pris en charge par le service Assurance Qualité Fournisseurs. Une classification est attribuée à la réclamation en fonction de la criticité du défaut détecté. Les quatre niveaux de criticité définis sont réhibitoire, critique, majeur et mineur.

Un défaut réhibitoire correspond à un défaut impliquant la sécurité, l'identification ou l'efficacité dont la découverte d'un seul exemplaire dans un lot commercialisé aurait pour conséquence une grande probabilité de rappel de lot suite à la demande d'une filiale du laboratoire pharmaceutique ou des autorités réglementaires.

Un défaut critique correspond à un défaut nuisant de façon significative à la qualité globale du produit et qui peut affecter significativement la capacité du site de production à fabriquer le produit de manière efficace à un coût économique, ou qui peut conduire à la non-délivrance de la dose thérapeutique nécessaire et suffisante au patient, ou qui peut affecter la confiance du patient ou du professionnel de santé dans la dose unitaire du produit délivrée au patient.

Un défaut majeur correspond à un défaut nuisant de façon moindre à la qualité globale du produit et qui peut, affecter marginalement la capacité du site de production à fabriquer le produit de manière efficace, ou qui peut affecter de façon mineure la confiance du patient ou du professionnel de santé dans la dose unitaire du produit délivrée au patient.

Un défaut mineur correspond à un défaut de nature cosmétique qui n'affecte pas la capacité de production du site le mettant en œuvre, qui n'affecte pas non plus ou de façon improbable la confiance du patient ou du professionnel de santé dans la dose unitaire du produit délivrée au patient.

Le défaut détecté donne lieu à la réalisation d'une investigation par le fournisseur pour identifier la cause racine à l'origine du défaut détecté et ainsi déterminer l'impact potentiel sur d'autres lots de composants qui auraient été fournis précédemment. Une fois que la cause racine est identifiée, le fournisseur détermine un plan d'actions correctives et préventives pour empêcher que ce défaut ne puisse réapparaître sur de futurs lots. Les actions proposées par le fournisseur sont évaluées et approuvées par l'Assurance Qualité Fournisseurs si elles sont considérées comme satisfaisantes. Puis l'Assurance Qualité Fournisseurs suit la réalisation des actions pour clôture finale de la réclamation.

Bien que le processus de gestion des réclamations fournisseurs soit géré par l'Assurance Qualité Fournisseurs, le SQSS peut intervenir en tant que support auprès des sites de production dans certaines circonstances. L'assistance du SQSS est demandée par l'Assurance Qualité Fournisseurs dans le cas d'une non-conformité impliquant un rejet partiel ou total du lot incriminé. Elle est demandée dans le cas d'une non-conformité justifiant l'organisation d'un audit pour cause ou d'une visite sur le site de production du fournisseur pour mener avec le fournisseur l'investigation visant à identifier la cause racine du défaut détecté et à définir les actions correctives et préventives à mettre en place. Enfin, l'aide du SQSS peut être demandée dans le cas de réclamations mineures multiples concernant un même défaut, pour lesquelles le fournisseur n'apporte pas de réponse appropriée. L'aide apportée par le SQSS pour la gestion des réclamations fournisseurs est précieuse car leur connaissance des fournisseurs peut permettre d'aller plus loin dans la résolution des problèmes rencontrés. De plus, dans le cas de la communication au SQSS d'un défaut pouvant impacter d'autres sites utilisateurs, l'information peut être partagée auprès des autres sites de production.

La gestion des réclamations par l'Assurance Qualité Fournisseurs est primordiale et indispensable pour établir et évaluer l'historique qualité des fournisseurs qui approvisionnent le site de production pharmaceutique. Les données relatives à l'historique des réclamations fournisseur sont très importantes pour juger une opportunité d'implémentation d'une délégation de contrôle.

2.3.2.5 Gestion des modifications

Toute modification ayant un impact potentiel sur la qualité des composants fournis est gérée au travers d'une demande de modification au niveau du site. Ce processus de gestion formalisée des modifications permet d'évaluer tout impact lié à cette modification d'un point de vue réglementaire, validation, qualité... Cette demande est initiée par le service utilisateur pour les changements souhaités par le site ou par l'Assurance Qualité Fournisseurs en cas de changement initié par le fournisseur et communiqué par le SQSS ou par le fournisseur. L'exigence de la mise sous contrôle des modifications et leur notification aux sites par les fournisseurs est spécifiée dans les contrats Qualité signés avec les fournisseurs et est vérifiée lors des audits.

Une évaluation suivant le processus de demande de modification est réalisée dans les situations suivantes :

- Modification apportée à un composant ;
- Modification de l'utilisation du composant ;
- Modification des méthodes de contrôle du fournisseur ;
- Approvisionnement par un nouveau fournisseur ;
- Approvisionnement d'un nouveau composant ;
- Changement de dénomination d'un fournisseur ;
- Nouvelle source d'approvisionnement d'un composant existant ;
- Transfert ou nouveau site de production du fournisseur pour un composant déjà validé.

Dans le cas d'une modification de l'utilisation du composant fourni, l'Assurance Qualité Fournisseurs vérifie que la catégorisation qui a été initialement définie est toujours appropriée. Si la catégorisation est amenée à être modifiée, les actions appropriées sont réalisées pour répondre à la nouvelle catégorie définie et une nouvelle évaluation du fournisseur est réalisée pour couvrir la nouvelle utilisation du composant.

Pour les fournisseurs gérés par le SQSS, le SQSS assure la communication des changements initiés par les fournisseurs à tous les sites utilisateurs. Ils réalisent également une évaluation initiale de l'impact de ces changements sur la qualité des composants fournis.

2.3.2.6 Gestion des bases de données des fournisseurs

Il existe deux bases de données destinées à la gestion et au suivi des fournisseurs.

L'assurance Qualité Fournisseurs tient à jour une base de données comprenant la liste complète des fournisseurs utilisés par son site, avec pour chacun leurs coordonnées, les composants qu'ils fournissent, la date du dernier audit, la fréquence périodique d'audit, la catégorisation définie, leur statut, la référence des contrats qualité. Il s'agit du document principal de gestion et de suivi des fournisseurs qui regroupe toutes les données utiles et nécessaires au travail de l'Assurance Qualité Fournisseurs.

De plus, le SQSS gère sa propre base partagée de données qui rassemble les données de l'ensemble des fournisseurs utilisés par les sites de production pharmaceutique du groupe. Les informations disponibles dans cette base comprennent le profil de chaque fournisseur avec les rapports d'audit, les Contrats Qualité Globaux, les attestations de conformité, les documents réglementaires ou encore les rapports de recommandations pour l'implémentation d'une délégation de contrôle.

Il est important que cette base de données gérée par le SQSS soit complète et accessible car les services Assurance Qualité Fournisseurs ont besoin de récupérer toutes ces informations et tous ces documents pour s'assurer que la gestion et le suivi des fournisseurs sont effectués correctement pour les fournisseurs gérés par le SQSS et selon les délais définis.

Ces bases de données sont de vraies mines d'informations pour la gestion et le suivi des fournisseurs. Toutes les informations nécessaires à la gestion des fournisseurs y sont retranscrites. Ces bases de données permettent d'avoir une vision précise de l'état de suivi de chaque fournisseur et permettent de piloter sans faille l'activité de suivi des fournisseurs par l'Assurance Qualité Fournisseurs.

2.3.2.7 Suivi des délégations de contrôle

L'Assurance Qualité Fournisseurs est responsable du suivi des délégations de contrôle relatives aux composants approvisionnés par les fournisseurs. Le SQSS rédige les rapports relatifs à l'acceptation des composants sur la base du certificat d'analyses du fournisseur, après analyse des différentes données collectées par les sites de production. L'Assurance Qualité Fournisseurs formalise la décision finale du site de production quant au champ d'application de cette délégation de contrôle.

Le processus de gestion des délégations de contrôle étant le sujet principal de ce document, cette activité sera définie beaucoup plus précisément dans une partie dédiée.

2.3.3 Obsolescence

Le cycle de vie de gestion d'un fournisseur se termine quand le fournisseur n'est plus utilisé par le site de production pharmaceutique. Le fournisseur passe alors en statut « Obsolète » et les activités de gestion et de suivi réalisées par le service Assurance Qualité Fournisseurs et par le SQSS sont alors arrêtées.

Le statut « Obsolète » d'un fournisseur a deux significations.

Soit il signifie que le fournisseur n'est plus utilisé par le site de production car il n'y a plus de besoin concernant le composant fourni. Dans ce cas, il ne s'agit pas d'un problème qualité qui empêche l'utilisation de ce fournisseur ou de ce couple composant/fournisseur, mais uniquement d'un arrêt d'utilisation dû à la suppression du besoin.

Soit il signifie que le fournisseur n'est plus approuvé pour utilisation et qu'il ne faut plus s'approvisionner en composant chez lui. Cela est rencontré dans plusieurs cas. Cela peut survenir quand le fournisseur passe en statut « Non approuvé » car il n'a pas été en mesure de montrer lors d'un audit ou d'une revue qualité qu'il sait répondre aux exigences qualité du laboratoire pharmaceutique. Cela peut également résulter de l'enregistrement d'un problème qualité significatif ou encore de l'observation d'un nombre de réclamations récurrentes avec impact client.

Le service Assurance Qualité Fournisseurs et le SQSS archivent l'ensemble des données et de la documentation du fournisseur « Obsolète ». En effet, il faut conserver ces informations et documents dans le cas où une demande ultérieure pourrait survenir comme lors d'une inspection ou encore dans le cas où ce fournisseur serait de nouveau utilisé par le site de production.

Cela permet de conserver l'historique Qualité du fournisseur avec les données précédemment collectées et de prendre en considération ces éléments dans le cas d'une future réutilisation de ce fournisseur. Il s'agit de garder la traçabilité du fournisseur.

Cependant, si l'on veut à nouveau utiliser un fournisseur dont le statut est « Obsolète », il est nécessaire de réaliser un nouveau processus d'évaluation initial, comme défini précédemment. Le processus d'évaluation sera d'autant plus poussé si le fournisseur a été rendu obsolète pour des problèmes qualité car il faut alors vérifier très attentivement que ces problèmes ont été résolus et ne réapparaîtront pas lors de la future utilisation de ce fournisseur.

Une fois le fournisseur passé en statut « Obsolète », la base de données des fournisseurs est mise à jour ainsi que la date de QIR. Cela permet de s'assurer que l'utilisation de ce fournisseur par le site de production n'est plus possible.

3. PROJET D'AMELIORATION DU PROCESSUS DE GESTION DES DELEGATIONS DE CONTROLE

Dans cette partie, nous allons tout d'abord étudier le processus de mise en place d'une délégation de contrôle qui était utilisé en routine avant mise en place de ce projet d'optimisation. Nous développerons ensuite les étapes réalisées pour obtenir un état des lieux précis des délégations de contrôle effectives. A la suite de cela, il sera alors présenté grâce au travail effectué une procédure standardisée et optimisée de mise en place d'une délégation de contrôle. Enfin, nous terminerons sur une planification des actions réalisées pour la mise en conformité du processus de gestion des délégations de contrôle selon la nouvelle procédure définie.

Une politique de délégation de contrôle est mise en place dans un but d'optimisation du processus de réception des produits approvisionnés par les fournisseurs, en termes d'économies de temps et d'argent. En effet, l'opération de contrôle à réception représente un coût important pour une industrie pharmaceutique qui est dû à l'occupation de personnel qualifié pour contrôler les produits, à l'occupation des équipements nécessaires à la réalisation des tests, au coût de la prestation s'il s'agit d'une analyse sous-traitée à un laboratoire extérieur. De plus, cette étape rallonge considérablement les délais de mise à disposition des produits pour utilisation au niveau des étapes de production. Enfin, le contrôle à réception n'apporte aucune valeur ajoutée directe aux produits car il n'y a aucune étape de transformation du produit fourni.

L'opération de contrôle de la qualité s'apparente à un processus support générant des coûts et des délais importants. D'autre part, il apparaît évident que la qualité et la sécurité du médicament sont atteintes avec d'autant plus de garanties si les éléments d'entrée du processus sont maîtrisés. De plus, le coût de la non-qualité généré par l'utilisation de composants non conformes est d'autant plus faible s'il est détecté de manière précoce, c'est-à-dire avant l'utilisation du composant dans la fabrication du produit fini et donc avant l'apport de valeur ajoutée.

Malgré un contexte de contraintes liées à des exigences industrielles et économiques comme le respect des délais attendus et des coûts prévus et la pression de la compétitivité qui pousse à réduire toujours plus ces délais et ces coûts, le niveau de qualité et de sécurité nécessaire aux produits de santé doit être obligatoirement maintenu, ou mieux encore ce niveau doit être de plus en plus élevé. Les sites de production pharmaceutique doivent par conséquent limiter dans la mesure du possible les activités générant des coûts et des délais tout en gardant un niveau de confiance maximum afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments proposés.

La gestion du processus de gestion des délégations de contrôle est sous la responsabilité du service Assurance Qualité Fournisseurs, du responsable du Laboratoire de Contrôle Qualité et du SQSS. Il s'applique à tout composant approvisionné par un fournisseur approuvé, entrant dans la fabrication ou le conditionnement d'un médicament et qui fait l'objet d'un certain nombre de contrôles à réception pour vérifier sa conformité par rapport aux exigences demandées.

Dans notre cas, les fournisseurs pour lesquels ce processus de délégation de contrôle est applicable sont des fournisseurs gérés par le SQSS. Il s'agit des fournisseurs de principes actifs, excipients, articles imprimés, articles de conditionnement primaire, articles de conditionnement secondaire, dispositifs d'administration du médicament. Les composants concernés sont des composants critiques compte-tenu de l'utilisation qui en est faite par le site de production pharmaceutique, il est donc extrêmement important que la mise en place d'une délégation de contrôle pour ces composants soit effectuée selon une procédure standardisée, basée sur une approche Qualité et une analyse de risque et non basée uniquement sur des données relatives aux gains potentiels à obtenir pour l'industriel. Comme il est indiqué dans l'ICH Q9 qui traite de la gestion du risque qualité, « *l'importance d'un système qualité a été reconnue dans le domaine de l'industrie pharmaceutique et il devient évident que la gestion du risque qualité est un composant précieux pour un système qualité efficace* ».

Une délégation de contrôle correspond à l'acceptation par le site de production pharmaceutique des composants reçus, sur la base du certificat d'analyses du fournisseur. Cela revient à ce que les contrôles devant être réalisés sur le composant pour statuer sur sa conformité, soient effectués de manière systématique par le fournisseur, c'est-à-dire sur tous les lots de composants fournis mais qu'ils ne soient plus réalisés par le site de production pharmaceutique que selon une fréquence périodique définie, pour maintenir un suivi régulier. La fréquence standard définie dans notre cas est d'un lot sur cinquante avec au minimum un lot contrôlé par an. En fonction de la criticité des composants, cette fréquence peut être diminuée.

Avant d'initier une démarche de délégation de contrôle, un certain nombre de prérequis doivent être vérifiés et documentés. Il est pour cela primordial que le fournisseur concerné soit au cœur d'un véritable processus de management, avec une relation de confiance et que la communication avec celui-ci soit très développée pour que le laboratoire pharmaceutique ait un niveau de confiance approprié pour tenir compte dans sa libération des lots, des données reçues du fournisseur. Ceci montre donc l'importance de la maîtrise des fournisseurs, grâce à toutes les activités d'évaluation et de suivi des fournisseurs que nous avons pu voir dans la partie précédente.

3.1 Etat des lieux de la situation existante

Il s'agit dans un premier temps d'étudier le processus de gestion des délégations de contrôle qui était en place avant que ce projet d'optimisation ne soit réalisé et d'avoir une vision claire sur l'état des lieux de la situation existante. Il faut cependant prendre en compte que le processus existant répondait auparavant aux exigences requises mais, compte-tenu de l'évolution des exigences et des contraintes industrielles, nécessitait un certain nombre d'améliorations pour devenir un processus optimisé.

La réalisation de l'état des lieux de la situation existante a nécessité un véritable travail de recueil de données et d'informations. Ceci a pu se réaliser au travers de différentes étapes successives qui ont permis au final d'avoir une vision précise du système en place.

3.1.1 Définition de la procédure existante d'implémentation d'une délégation de contrôle

Dans cette partie, nous allons définir la procédure initialement en place pour implémenter une délégation de contrôle.

Tout d'abord, le processus démarre par l'identification d'une opportunité de délégation de contrôle par le département de Contrôle Réception du Laboratoire de Contrôle Qualité. Cette opportunité est définie par l'identification d'un couple composant/fournisseur dont le temps de contrôle est important, dont le coût relatif aux contrôles est important ou encore dont les volumes annuels de réception sont importants.

Une fois cette opportunité identifiée, les experts du service de Contrôle Réception effectuent une revue de l'historique Qualité du couple composant/fournisseur concerné. Pour cela, ils revoient les résultats d'analyses obtenus par le site lors des contrôles à réception de ce couple composant/fournisseur sur un nombre important de lots reçus et vérifie la conformité des résultats obtenus.

Si l'historique des résultats d'analyses obtenus par le site de production est considéré comme satisfaisant et que le Responsable du Laboratoire de Contrôle Qualité approuve la décision d'implémenter cette délégation de contrôle, une procédure de gestion des modifications est initiée pour pouvoir alléger les contrôles à réception et passer en délégation de contrôle pour le couple composant/fournisseur concerné.

L'impact qualité global au niveau du site est alors évalué par le comité de modifications du site. Une fois cette demande de modification approuvée, la délégation de contrôle est mise en place, sans planification d'une revue périodique de celle-ci. De même, la formalisation de la délégation de contrôle est assurée uniquement par la procédure de modification. Aucun document qualité n'est établi pour tracer la revue qualité effectuée qui a permis de statuer sur la faisabilité d'implémentation de la délégation de contrôle.

3.1.2 Définition des délégations de contrôles effectives

Maintenant la procédure existante d'implémentation d'une délégation de contrôle définie, il est nécessaire de définir la liste exhaustive des délégations de contrôle effectives de chaque couple composant/fournisseur pour pouvoir par la suite les remettre toutes en conformité par rapport à la nouvelle procédure qui va être définie dans la suite de ce document.

3.1.2.1 Définition de la liste des fournisseurs soumis à un régime de délégation de contrôle

Dans un premier temps, il a été nécessaire d'établir une liste exhaustive de tous les fournisseurs livrant au site de production pharmaceutique des composants qui sont contrôlés à réception. En effet, en fonction de leur criticité, de leur type ou encore de leur utilisation sur le site, certains composants ne nécessitent pas de contrôles spécifiques à réception.

Ces composants nécessitent uniquement un contrôle visuel de l'intégrité des contenants, ainsi que la vérification que les documents devant accompagner le produit au moment de la livraison, comme le certificat de conformité ou le bon de livraison, sont bien présents et conformes. Les composants qui ne font pas l'objet de contrôles spécifiques à réception sont donc exclus du scope de ce projet.

Dans notre cas, les catégories de composants contrôlés systématiquement à réception et étant donc susceptibles d'être soumis à un régime de délégation de contrôle sont les Principes actifs, les Excipients, les Articles imprimés, les Articles de conditionnement primaire et secondaire et les Dispositifs d'administration du médicament.

Sont définis comme Principes actifs, les molécules destinées à provoquer une activité pharmacologique ou un autre effet direct dans le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention de la maladie, ou d'affecter la structure ou toute fonction du corps de l'homme ou de l'animal.

Sont définis comme Excipients, les matières faisant partie de la composition du produit fini mais qui ne sont pas le principe actif ou un article de conditionnement.

Sont définis comme Articles imprimés, les articles composant le produit fini tels que les étiquettes, les étuis, les notices contenant les informations réglementaires comme le dosage du médicament, l'indication thérapeutique, les contre-indications ou encore les conseils d'utilisation.

Sont définis comme Articles de conditionnement, les composants employés pour conditionner le produit pharmaceutique. Les articles de conditionnement sont définis comme primaires, secondaires ou tertiaires en fonction de leur contact plus ou moins direct avec le produit. Les articles de conditionnement primaire sont les articles de conditionnement en contact direct avec le principe actif ou le produit vrac.

Les articles de conditionnement secondaire sont les articles de conditionnement qui ne sont pas en contact direct avec le produit tels que les articles assurant le conditionnement du produit fabriqué et dont l'ensemble constitue le produit fini. Enfin, les emballages extérieurs utilisés pour le transport du produit sont définis comme articles de conditionnement tertiaires. Les articles de conditionnement tertiaire ne sont pas pris en compte dans ce projet car ils ne composent pas le produit fini.

Sont définis comme Dispositif d'administration du médicament, les composants nécessaires à l'administration du médicament au patient. Dans notre cas, il s'agit de composants tels que des tiges de piston pour des seringues.

Une fois la liste des fournisseurs de composants susceptibles d'être soumis à une délégation de contrôle établie, il a été nécessaire de consulter les experts du Contrôle Réception et de passer en revue chaque fournisseur pour savoir si une délégation de contrôle était effective pour au moins un des composants approvisionnés par ce fournisseur.

La liste établie prend la forme ci-dessous.

Fournisseurs	Délégations effectives sur au moins un des composants fournis
Principe actif	
Fournisseur A	OUI / NON
Fournisseur B	OUI / NON
Excipient	
Fournisseur C	OUI / NON
Fournisseur D	OUI / NON
Article imprimé	
Fournisseur E	OUI / NON
Fournisseur F	OUI / NON
Fournisseurs	Délégations effectives sur au moins un des composants fournis
Article de conditionnement primaire	
Fournisseur G	OUI / NON
Fournisseur H	OUI / NON
Article de conditionnement secondaire	
Fournisseur I	OUI / NON
Fournisseur J	OUI / NON
Dispositif d'administration du médicament	
Fournisseur K	OUI / NON
Fournisseur L	OUI / NON

Figure 2 : Liste des fournisseurs pour lesquels une délégation de contrôle est en place

Avec cette image, on peut ainsi se focaliser sur les fournisseurs pour lesquels une délégation de contrôle est déjà en place. Les fournisseurs pour lesquels il n'y a pas de délégation de contrôle sont donc mis de côté pendant cette phase de définition de la situation existante car les étapes suivantes ne concernent que les fournisseurs déjà soumis à un régime d'une délégation de contrôle.

3.1.2.2 Définition de la liste des couples composant/fournisseur soumis à un régime de délégation de contrôle

Pour les fournisseurs ayant une délégation de contrôle effective, il a été ensuite nécessaire d’approfondir la recherche. Il a fallu détailler de manière exhaustive tous les composants approvisionnés par chaque fournisseur défini lors de l’étape précédente et voir avec les experts du Contrôle Réception quels étaient tous les composants pour lesquels une délégation de contrôle était effective. Dans notre cas, nous parlons aussi bien d’une délégation totale, c’est-à-dire d’une délégation de l’ensemble des tests, à l’exception des tests d’identification puisqu’il s’agit d’une exigence réglementaire, ou partielle, c’est-à-dire une délégation de seulement quelques tests ou bien même d’un unique test.

La liste établie prend la forme ci-dessous.

Fournisseurs	Composants pour lesquels une délégation de contrôle est en place	Détail des délégations de contrôle en place
Principe actif		
Fournisseur A	Code article xx	Tests x, y et z (OU) Test x (OU) Tous les tests (sauf identification)
Fournisseur B	Code article xx	Tests x, y et z (OU) Test x (OU) Tous les tests (sauf identification)
Excipient		
Fournisseur C	Code article xx	Tests x, y et z (OU) Test x (OU) Tous les tests (sauf identification)
Fournisseur D	Code article xx	Tests x, y et z (OU) Test x (OU) Tous les tests (sauf identification)

Fournisseurs	Composants pour lesquels une délégation de contrôle est en place	Détail des délégations de contrôle en place
Article imprimé		
Fournisseur E	Code article xx	Tests x, y et z (<u>OU</u>) Test x (<u>OU</u>) Tous les tests (sauf identification)
Fournisseur F	Code article xx	Tests x, y et z (<u>OU</u>) Test x (<u>OU</u>) Tous les tests (sauf identification)
Article de conditionnement primaire		
Fournisseur G	Code article xx	Tests x, y et z (<u>OU</u>) Test x (<u>OU</u>) Tous les tests (sauf identification)
Fournisseur H	Code article xx	Tests x, y et z (<u>OU</u>) Test x (<u>OU</u>) Tous les tests (sauf identification)
Article de conditionnement secondaire		
Fournisseur I	Code article xx	Tests x, y et z (<u>OU</u>) Test x (<u>OU</u>) Tous les tests (sauf identification)
Fournisseur J	Code article xx	Tests x, y et z (<u>OU</u>) Test x (<u>OU</u>) Tous les tests (sauf identification)
Dispositif d'administration du médicament		
Fournisseur K	Code article xx	Tests x, y et z (<u>OU</u>) Test x (<u>OU</u>) Tous les tests (sauf identification)
Fournisseur L	Code article xx	Tests x, y et z (<u>OU</u>) Test x (<u>OU</u>) Tous les tests (sauf identification)

Figure 3 : Liste des couples composant/fournisseur pour lesquels une délégation de contrôle est en place

Avec cette image, nous avons à présent une vision complète de la totalité des couples composant/fournisseur soumis à un régime de délégation de contrôle. Les composants pour lesquels il n'y a pas de délégation de contrôle sont donc mis de côté car pour les étapes suivantes seuls les couples composant/fournisseur concernés par une délégation de contrôle sont à prendre en considération.

Arrivé à cette étape, nous avons ciblé de manière claire et précise l'ensemble des couples composant/fournisseur sur lesquels nous devons maintenant travailler pour les mettre en conformité avec la nouvelle procédure qui va être définie par la suite.

3.1.2.3 Définition de la documentation supportant les délégations de contrôle effectives

Il s'agit maintenant de voir s'il existe un document Qualité qui formalise et supporte les délégations de contrôle en place pour chaque couple composant/fournisseur défini lors des étapes précédentes et de voir le justificatif apporté pour supporter cette délégation de contrôle, c'est-à-dire sur quelles données a été fondée la prise de décision relative à l'implémentation de cette délégation de contrôle.

Couples composant/fournisseur	Document formalisant la délégation de contrôle en place et justification
Principe actif	
Couple composant/fournisseur A	Revue des résultats d'analyses du site (<u>ET/OU</u>) Revue des réclamations (<u>ET/OU</u>) Comparaison des résultats obtenus par le site et le fournisseur (<u>ET/OU</u>) Simple description de la délégation sans justification (<u>ET/OU</u>) Absence de document
Couple composant/fournisseur B	Revue des résultats d'analyses du site (<u>ET/OU</u>) Revue des réclamations (<u>ET/OU</u>) Comparaison des résultats obtenus par le site et le fournisseur (<u>ET/OU</u>) Simple description de la délégation sans justification (<u>ET/OU</u>) Absence de document
Excipient	
Couple composant/fournisseur C	Revue des résultats d'analyses du site (<u>ET/OU</u>) Revue des réclamations (<u>ET/OU</u>) Comparaison des résultats obtenus par le site et le fournisseur (<u>ET/OU</u>) Simple description de la délégation sans justification (<u>ET/OU</u>) Absence de document
Couple composant/fournisseur D	Revue des résultats d'analyses du site (<u>ET/OU</u>) Revue des réclamations (<u>ET/OU</u>) Comparaison des résultats obtenus par le site et le fournisseur (<u>ET/OU</u>) Simple description de la délégation sans justification (<u>ET/OU</u>) Absence de document
Article imprimé	
Couple composant/fournisseur E	Revue des résultats d'analyses du site (<u>ET/OU</u>) Revue des réclamations (<u>ET/OU</u>) Comparaison des résultats obtenus par le site et le fournisseur (<u>ET/OU</u>) Simple description de la délégation sans justification (<u>ET/OU</u>) Absence de document
Couple composant/fournisseur F	Revue des résultats d'analyses du site (<u>ET/OU</u>) Revue des réclamations (<u>ET/OU</u>) Comparaison des résultats obtenus par le site et le fournisseur (<u>ET/OU</u>) Simple description de la délégation sans justification (<u>ET/OU</u>) Absence de document

Couples composant/fournisseur	Document formalisant la délégation de contrôle en place et justification
Article de conditionnement primaire	
Couple composant/fournisseur G	Revue des résultats d'analyses du site (ET/OU) Revue des réclamations (ET/OU) Comparaison des résultats obtenus par le site et le fournisseur (ET/OU) Simple description de la délégation sans justification (ET/OU) Absence de document
Couple composant/fournisseur H	Revue des résultats d'analyses du site (ET/OU) Revue des réclamations (ET/OU) Comparaison des résultats obtenus par le site et le fournisseur (ET/OU) Simple description de la délégation sans justification (ET/OU) Absence de document
Article de conditionnement secondaire	
Couple composant/fournisseur I	Revue des résultats d'analyses du site (ET/OU) Revue des réclamations (ET/OU) Comparaison des résultats obtenus par le site et le fournisseur (ET/OU) Simple description de la délégation sans justification (ET/OU) Absence de document
Couple composant/fournisseur J	Revue des résultats d'analyses du site (ET/OU) Revue des réclamations (ET/OU) Comparaison des résultats obtenus par le site et le fournisseur (ET/OU) Simple description de la délégation sans justification (ET/OU) Absence de document
Dispositif d'administration du médicament	
Couple composant/fournisseur K	Revue des résultats d'analyses du site (ET/OU) Revue des réclamations (ET/OU) Comparaison des résultats obtenus par le site et le fournisseur (ET/OU) Simple description de la délégation sans justification (ET/OU) Absence de document
Couple composant/fournisseur L	Revue des résultats d'analyses du site (ET/OU) Revue des réclamations (ET/OU) Comparaison des résultats obtenus par le site et le fournisseur (ET/OU) Simple description de la délégation sans justification (ET/OU) Absence de document

Figure 4 : Définition de la documentation en place pour supporter les délégations de contrôle effectives

A la fin de cette phase, nous avons maintenant une image précise de l'état des lieux de la situation existante concernant les délégations de contrôle effectives. Toutes les délégations de contrôle implémentées selon l'ancienne procédure vont devoir être réévaluées selon les modalités de la nouvelle procédure définie. L'état des lieux de la situation existante va permettre d'établir une priorisation des actions à effectuer pour la remise en conformité des délégations de contrôles effectives.

3.2 Développement d'une procédure standardisée pour l'implémentation et le suivi d'une délégation de contrôle

L'objectif de cette partie est de développer une procédure standardisée et optimisée d'implémentation et de suivi des délégations de contrôle, qui soit beaucoup plus robuste d'un point de vue qualité. Cette procédure définit les modalités de mise en place d'une délégation de contrôle qui permettent de garder sous contrôle les risques associés à l'acceptation des composants fournis, sur la base du certificat d'analyses du fournisseur.

Pour une réelle cohérence et harmonisation des pratiques, il est primordial de suivre des standards de travail et que les procédures définies soient les plus claires et les plus complètes possibles pour avoir des pratiques standardisées. Le suivi de standard évite bien entendu d'être en écart par rapport aux procédures définies, d'oublier certaines étapes et surtout ceci permet d'implémenter des délégations de contrôle dans des conditions optimisées et toujours basées sur une analyse de risque identique et évaluées selon les mêmes critères.

Les bénéfices à réaliser par la mise en place d'une délégation de contrôle sont très importants. En effet, si le site de production pharmaceutique arrête de contrôler de manière systématique les lots de composants reçus et qu'ils sont acceptés uniquement sur la base du certificat d'analyses du fournisseur, les délais de mise à disposition des composants reçus sont beaucoup plus courts et les ressources humaines et économiques sont considérablement réduites. Cependant, il est essentiel de prendre le temps nécessaire pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque en prenant en compte le produit fini dans lequel le composant est utilisé et la criticité du composant. C'est dans cet état d'esprit que la nouvelle procédure d'implémentation d'une délégation de contrôle est orientée.

L'application de cette procédure est sous la responsabilité du Responsable Assurance Qualité Fournisseurs, du Responsable du Laboratoire de Contrôle Qualité et du SQSS et repose sur l'implication de chacun de ces acteurs.

3.2.1 Initiation du processus

Lors de sa réception sur un site de production pharmaceutique, chaque composant fait l'objet de contrôles régis en termes de niveau, type et fréquence qui sont décrits dans les procédures et les méthodes de contrôle en vigueur. Ces modalités de contrôle peuvent évoluer en fonction de l'historique qualité du couple composant/fournisseur.

Le processus d'implémentation d'une délégation de contrôle débute lorsque les experts du Contrôle Réception et le Responsable du Laboratoire de Contrôle Qualité identifient des opportunités de délégation de contrôle. Pour cela, ils évaluent le gain potentiel en termes de temps de contrôle et de prélèvements et en fonction des volumes prévisionnels.

Ils chiffreront le gain économique et le gain de temps potentiels engendrés par l'implémentation de cette délégation de contrôle. En effet, les seuls avantages d'une délégation de contrôle étant le gain économique et le gain de temps, il est donc primordial de chiffrer ces gains pour évaluer si cette démarche est judicieuse et justifiée.

3.2.2 Collecte des données par le site de production

Pour appliquer une politique de délégation de contrôle, certaines conditions doivent être remplies. Ainsi, une délégation de contrôle ne peut être implémentée que dans la situation où les contrôles sont dupliqués, c'est-à-dire lorsqu'ils sont réalisés à la fois par le fournisseur et par le site de production pharmaceutique. Ces informations doivent être connues par l'Assurance Qualité Fournisseurs qui a en charge la mission de décrire les modalités de contrôle des composants par les fournisseurs dans les Contrats Qualité Techniques.

Quand une opportunité de délégation de contrôle est identifiée pour un couple composant/fournisseur, le Laboratoire de Contrôle Qualité réalise une collecte de données relative à la totalité des tests effectués par le site de production pharmaceutique à réception. Il s'agit d'une part de la collecte des résultats d'analyses obtenus par le fournisseur et indiqués sur le certificat d'analyses fourni et d'autre part, de la collecte des résultats obtenus en parallèle par le site de production pharmaceutique lors du contrôle réception. Tout ceci s'effectue à minima sur trois lots fournisseur différents, provenant de trois livraisons distinctes.

Cette collecte de données permet d'évaluer si les résultats d'analyses obtenus par le fournisseur et par le site de production pharmaceutique sont conformes et comparables et donc de voir si les méthodes d'analyses sont équivalentes et également si la qualité du composant fourni est stable entre les différents lots.

En effet, l'équivalence des résultats obtenus est un prérequis indispensable pour accepter les résultats du fournisseur comme uniques résultats d'analyses. Cette étape de comparaison des résultats doit être réalisée en utilisant les critères d'acceptation établis entre le site de production pharmaceutique et le fournisseur, c'est-à-dire les spécifications définies dans le Contrat Qualité Technique signé avec le fournisseur. Les données collectées sont enregistrées sur un formulaire dédié, joint en annexe 1, et transmises au Responsable Assurance Qualité Fournisseurs.

A réception de ces données, le service Assurance Qualité Fournisseurs vérifie que les critères nécessaires pour justifier une demande de délégation de contrôle pour le couple composant/fournisseur concerné sont réunis. Pour cela, il faut vérifier dans la base de données des fournisseurs que le fournisseur concerné a un statut « Approuvé ». Il faut ensuite contrôler qu'un audit du site du fournisseur où se déroulent les étapes de production et de contrôle a été réalisé, y compris que les systèmes utilisés pour réaliser les tests et pour générer les certificats d'analyses ont été évalués. Ensuite, l'Assurance Qualité Fournisseurs s'assure qu'un Contrat Qualité Technique est bien signé avec le fournisseur et surtout qu'il est à jour, en particulier pour ce qui concerne les spécifications et des méthodes de contrôle.

Enfin, l'Assurance Qualité Fournisseurs examine l'historique qualité du couple composant/fournisseur pour s'assurer qu'il est satisfaisant. Cela inclut un minimum d'un an d'historique qualité satisfaisant de réception sur le site avec un minimum d'au moins trois lots fournis par an. Cela inclut également une revue des réclamations rédhitoires, critiques et majeures émises par le site de production auprès de ce fournisseur. L'objectif est de s'assurer que les réclamations aient fait l'objet d'une investigation satisfaisante et que des actions correctives et préventives appropriées aient été mises en place pour éviter que le défaut détecté ne soit à nouveau rencontré. Ces données sont enregistrées sur un formulaire dédié, joint en annexe 2.

Une fois l'ensemble des données spécifiques au site de production pharmaceutique collectées par le service Assurance Qualité Fournisseurs et par le Laboratoire de Contrôle Qualité, les formulaires complétés sont transmis au SQSS pour évaluation.

3.2.3 Evaluation de l'opportunité par le SQSS

Une fois les données collectées par le site de production pharmaceutique et transmises au SQSS, l'expert SQSS en charge de l'évaluation qualité du fournisseur pour lequel l'opportunité a été identifiée, évalue la demande du site de production. Dans un premier lieu, le SQSS identifie les autres sites du laboratoire pharmaceutique qui utilisent ce couple composant/fournisseur. Il communique avec ces sites pour leur demander s'ils pourraient être intéressés par cette même délégation de contrôle, pour que le bénéfice économique soit le plus complet possible pour le laboratoire pharmaceutique. Ceci permet d'autre part de gagner un temps considérable en ne réalisant qu'une seule étude d'opportunité pouvant bénéficier à plusieurs sites utilisateurs.

Des règles sont établies quant au scope de chaque rapport rédigé par le SQSS. Si le composant est utilisé par plusieurs sites du laboratoire pharmaceutique, un même rapport peut être émis pour l'ensemble des sites utilisateurs à condition que ce soit le même type de composant et le même site de fabrication du fournisseur. Un rapport peut être émis pour un seul site de fabrication mais pour plusieurs composants. Cela signifie qu'un rapport peut s'appliquer à plusieurs couples composant/fournisseur mais il ne peut concerner qu'un seul fournisseur. Ainsi, si plusieurs sites du laboratoire pharmaceutique utilisent des composants fabriqués par un seul et même site de production du fournisseur, le SQSS rédige un rapport commun pour tous les sites utilisateurs du laboratoire pharmaceutique.

Au contraire, si un site utilise un composant fabriqué par un site de production du fournisseur et que plusieurs autres sites pharmaceutiques utilisent ce même composant mais fabriqué sur un autre site de production du fournisseur, alors deux rapports seront rédigés. Un rapport sera rédigé pour le premier site utilisateur et un deuxième rapport sera rédigé pour les autres sites utilisateurs.

A réception d'une demande d'évaluation de mise en place d'une délégation de contrôle, le SQSS réalise plusieurs étapes d'analyse de données pour évaluer si le couple composant/fournisseur concerné est susceptible de pouvoir supporter une délégation de contrôle.

Tout d'abord, la première étape réalisée par le SQSS est la revue du dernier rapport d'audit du fournisseur. Le but est de vérifier que le système qualité et les processus mis en place chez le fournisseur sont en adéquation avec les standards du laboratoire pharmaceutique pour pouvoir développer une politique de délégation de contrôle. En effet, il est indispensable de prouver que le fournisseur est capable de répondre aux exigences du site de production recevant ses composants avant d'approuver la mise en place d'une délégation de contrôle pour un couple composant/fournisseur.

Le SQSS évalue la pertinence des opérations du fournisseur en ce qui concerne le contrôle des composants, que ce soit les contrôles en cours de production ou bien des contrôles libératoires, mais aussi les méthodes de prélèvement et de contrôle du fournisseur. Il s'agit de s'assurer que l'échantillonnage permettant d'effectuer les contrôles chez le fournisseur est réalisé correctement, c'est-à-dire qu'il est représentatif de la qualité globale du lot, en termes de quantité d'échantillons prélevés et de répartition des prélèvements effectués. Pour qu'un contrôle statistique soit valable, il faut nécessairement que l'échantillon analysé soit représentatif du lot prélevé. L'homogénéité du lot et les modalités de prélèvement de l'échantillon conditionnent cette représentativité.

Comme il est écrit dans les Bonnes Pratiques de Fabrication, l'échantillonnage est une opération importante au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot. On ne peut tirer de conclusions valables pour l'ensemble du lot à partir d'essais effectués sur des échantillons non représentatifs. Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance de la qualité.

Ensuite, le SQSS étudie le processus d'édition des certificats d'analyses pour vérifier qu'il garantit le transfert des bonnes informations sur le document et que le certificat édité par le fournisseur et transmis avec les composants livrés répond aux exigences du laboratoire pharmaceutique. Cela signifie que le SQSS regarde si le certificat d'analyses est un document complet qui indique bien toutes les informations nécessaires, c'est-à-dire que les résultats obtenus par le fournisseur pour chaque contrôle sont bien indiqués et que ce soient des résultats chiffrés qui soient indiqués quand cela est applicable. De même, le référentiel pris comme document de référence doit être mentionné sur le certificat. Enfin, le SQSS vérifie que le fournisseur a assigné la responsabilité de libération des lots et de gestion de l'édition des certificats d'analyses à des personnes compétentes et qualifiées pour ces missions.

En dernier lieu, le SQSS vérifie que des procédures de gestion des modifications adéquates sont mises en place chez le fournisseur pour gérer les changements de spécifications et de méthodes de contrôle, comme par exemple la veille réglementaire pour des modifications apportées au sein des Pharmacopées.

Si toutes les informations recueillies lors de cette analyse ne permettent pas de répondre aux critères précédemment cités, un audit peut être réalisé chez le fournisseur pour réévaluer la performance du fournisseur concernant ces critères. Cependant, dans la plupart des cas, c'est l'auditeur du fournisseur qui est responsable de cette évaluation. Il a donc un regard précis du système qualité mis en place chez le fournisseur et est donc apte à évaluer ces données pour statuer sur la possibilité d'implémentation d'une délégation de contrôle.

Si le fournisseur n'est pas considéré comme assez performant pour supporter une délégation de contrôle mais que le bénéfice économique qui en résulterait est très important, le SQSS peut entreprendre un processus de développement du fournisseur en définissant un plan d'actions pour que le fournisseur atteigne le niveau suffisant. Une fois ce plan d'action implémenté, une nouvelle évaluation de la performance du fournisseur pourra être alors réalisée.

Une fois que le fournisseur est considéré apte à supporter un régime de délégation de contrôle, la seconde étape à réaliser par le SQSS est l'étude des données transmises par les sites de production. Il s'agit d'une part de l'étude comparative des données analytiques réalisée entre les résultats d'analyses obtenus par le fournisseur et ceux obtenus à réception par le site de production pharmaceutique, pour démontrer leur équivalence.

Les résultats obtenus durant cette comparaison doivent être satisfaisants et présenter une certaine constance dans le temps. La condition *sine qua non* est bien sûr que les résultats soient conformes aux spécifications. Pour les analyses qualitatives, cette conformité aux spécifications est suffisante. Pour les analyses quantitatives, une mesure mathématique de l'écart entre les résultats du laboratoire pharmaceutique et du fournisseur est effectuée. Il ne s'agit pas uniquement de vérifier la conformité des résultats obtenus mais bien leur valeur chiffrée car si les résultats ne sont pas équivalents, cela signifie que les méthodes de contrôle ne sont pas équivalentes et qu'il est donc risqué de passer en délégation de contrôle et de n'utiliser seulement que les résultats du fournisseur. Ainsi, le résultat peut être conforme pour le fournisseur, avec sa propre méthode de contrôle mais peut ne pas être considéré conforme par le site de production pharmaceutique selon sa propre méthode de contrôle. Un guide définissant des barèmes mathématiques d'équivalence des résultats est suivi par le SQSS pour déterminer si les écarts entre les résultats du fournisseur et du site de production pharmaceutique sont acceptables. Au-delà d'un certain écart, les résultats ne sont pas jugés comparables et équivalents. Dans ce cas, le SQSS déconseille la mise en place d'une délégation de contrôle pour l'analyse concernée.

D'autre part, le SQSS évalue l'historique qualité du couple composant/fournisseur qui a été fourni par les sites de production. Il regarde la criticité des réclamations fournisseur enregistrées, leur nombre et leur récurrence. Il s'assure que des actions correctives et préventives ont été mises en place par le fournisseur pour empêcher une nouvelle survenue des défauts déjà détectés.

A partir de l'analyse de ces données, des conclusions définies pour chaque test constitutif du contrôle réception sont établies. Ainsi pour chaque test, le SQSS recommande ou déconseille la délégation de contrôle en se basant sur les données fournies par les sites de production. Les recommandations du SQSS s'appliquent pour un couple composant/fournisseur et se présentent comme suit.

Tests	Recommandation du SQSS pour une délégation de contrôle
Test 1	Favorable / Non favorable
Test 2	Favorable / Non favorable
Test 3	Favorable / Non favorable
Test 4	Favorable / Non favorable
Test 5	Favorable / Non favorable

Figure 5 : Présentation des recommandations émises par le SQSS pour l'implémentation d'une délégation de contrôle

Une fois que le SQSS a consolidé toutes les données recueillies et a terminé les deux étapes précédemment définies, les recommandations à utiliser les résultats d'analyses du fournisseur à partir de son certificat d'analyses pour se substituer aux contrôles à réception réalisés sur le site, est documentée.

Le SQSS rédige pour cela un rapport justificatif qui reprend l'ensemble des données collectées et qui détaille l'ensemble des tests pour lesquels les recommandations de mise en place d'une délégation de contrôle s'appliquent et ceux pour lesquels il n'est pas recommandé de passer en délégation de contrôle. Ce rapport indique également les sites de production identifiés comme sites pouvant utiliser ce rapport pour mettre en place une délégation de contrôle. De même, il est indiqué dans le rapport la fréquence périodique de contrôle à maintenir pour permettre le suivi régulier de la qualité des composants fournis, c'est-à-dire la fréquence recommandée de réalisation des contrôles complets. Ce rapport permet de formaliser les recommandations finales émises par le SQSS. Il est approuvé par un responsable du SQSS et est envoyé aux sites de production pharmaceutique concernés par le rapport. Ce document fait l'objet d'une revue périodique tous les deux ans.

3.2.4 Décision finale par le site de production

Le Responsable du Laboratoire de Contrôle Qualité et le service Assurance Qualité Fournisseurs évaluent ensemble les conclusions du rapport SQSS. La décision finale du site concernant l'approbation de mise en place d'une délégation de contrôle revient uniquement à la responsabilité du site de production. Elle est formalisée dans un document Qualité rédigé par l'Assurance Qualité Fournisseurs et approuvé par le Directeur Qualité du site. Ce document comprend d'une part la description de la situation qui était en place en termes de contrôles réalisés et de fréquence, d'autre part les recommandations émises par le SQSS dans son rapport suite à l'analyse des données et enfin la décision finale du site avec les contrôles qui vont être délégués et avec la fréquence définie de réalisation des contrôles complets. La fréquence standard de réalisation du contrôle périodique complet pour maintien d'un suivi régulier est d'un lot sur cinquante avec un minimum d'un lot par an. Cette fréquence peut être réduite en fonction de la criticité des composants. Le rapport du SQSS est mis en annexe de ce document Qualité.

Dans le cas où le site de production décide de mettre en place une délégation de contrôle plus étendue que celle définie par le SQSS dans leur rapport, un argumentaire détaillé doit être inclus avec des données pouvant justifier et supporter cette différence de décision. Il faut ainsi faire une collecte de données beaucoup plus approfondie pour étayer un historique qualité plus important qui peut justifier l'implémentation de cette délégation de contrôle plus étendue.

Une fois la décision finale du site de production formalisée, le Responsable du Laboratoire de Contrôle Qualité trace localement cette décision par la création d'une demande de modification site, le document Qualité y étant joint en annexe en tant qu'élément support. Chaque secteur impacté prend alors en charge la mise en place des actions définies lors du comité de changement. Les actions définies sont la mise à jour des dossiers de contrôle des composants gérés par le Laboratoire de Contrôle Qualité ou encore l'évaluation de l'impact réglementaire, géré par le département des Affaires Réglementaires. Une fois, la demande de modification site clôturée, le Laboratoire de Contrôle Qualité peut rendre la délégation de contrôle effective pour les couples composant/fournisseur concernés.

3.2.5 Suivi

Le processus de gestion des délégations de contrôle a l'obligation d'être un processus dynamique. En effet, il faut pouvoir revoir l'étendue d'une délégation de contrôle à tout moment, selon les circonstances. Ainsi si des problèmes Qualité surviennent, il faut pouvoir réduire le champ d'application de la délégation de contrôle en conséquence.

De même si un contrôle n'a pas pu faire l'objet d'une délégation de contrôle au moment de l'évaluation initiale mais que l'historique Qualité du couple composant/fournisseur qui s'en suit est conforme ou que les actions mises en place pour éviter la survenue de défauts en particulier sont efficaces et donnent des résultats satisfaisants, il doit pouvoir être possible d'étendre la délégation de contrôle initiale. Toutes ces modifications doivent bien sûr être tracées, documentées et justifiées.

Dans le but de maintenir l'approbation d'une délégation de contrôle, il est nécessaire de confirmer que le fournisseur continue de répondre aux exigences du laboratoire pharmaceutique. C'est pour cette raison que l'acceptation des composants sur la base du certificat d'analyses du fournisseur doit faire l'objet de revues périodiques. La fréquence de ces revues doit tenir compte de la criticité et de la complexité des composants concernés. Il peut également y avoir des revues ponctuelles si cela est jugé nécessaire.

3.2.5.1 Revue périodique

Une revue périodique de l'historique qualité du couple composant/fournisseur et des données qualité doit être réalisée selon une fréquence planifiée de deux ans. Cette revue comprend une nouvelle étude comparative des résultats d'analyses obtenus par le fournisseur et par le site de production pharmaceutique lors des contrôles complets réalisés depuis la précédente évaluation. De plus, une nouvelle analyse de l'historique qualité du couple composant/fournisseur est réalisée, avec revue des réclamations enregistrées depuis la précédente revue pour ce couple composant/fournisseur.

Enfin, une revue du dernier rapport d'audit est effectuée pour s'assurer que la capacité du fournisseur à pouvoir supporter un régime de délégation de contrôle est toujours d'actualité.

Quand un fournisseur fait l'objet d'un rapport de délégation de contrôle, le SQSS s'assure lors de chaque audit de ce fournisseur que le système qualité correspond toujours aux standards nécessaires pour que le laboratoire pharmaceutique puisse continuer d'appliquer un régime de délégation de contrôle pour les composants fournis. Ainsi, un paragraphe est dédié dans les conclusions du rapport d'audit pour signifier que le fournisseur est apte ou non à supporter un régime de délégation de contrôle.

Les conclusions de cette revue périodique sont formalisées dans un nouveau rapport SQSS ainsi que par le biais d'un document Qualité par l'Assurance Qualité Fournisseurs, comme décrit dans la nouvelle procédure standard développée.

3.2.5.2 Revue ponctuelle

En dehors des revues périodiques planifiées, une revue ponctuelle d'une délégation de contrôle peut être réalisée dans plusieurs cas de figure si cela est jugé nécessaire.

Cela peut arriver lorsqu'un audit chez le fournisseur se révèle insatisfaisant, c'est-à-dire si le statut d'audit est « Non approuvé » ou « Approuvé sous condition », si des remarques critiques ou majeures relatives au système de contrôle des produits ou au système d'édition des certificats d'analyses sont émises dans le rapport d'audit, ou bien encore si l'auditeur signifie dans le rapport d'audit qu'il est déconseillé d'un point de vue Qualité de maintenir une politique de délégation de contrôle avec ce fournisseur.

Une délégation de contrôle peut être revue si une non-conformité est détectée sur le certificat d'analyses du fournisseur. En effet, le certificat d'analyses est le document qui garantit la conformité du produit par rapport aux exigences définies et à partir duquel le site de production se réfère pour libérer ses composants à réception et autoriser leur utilisation en production. Ce document doit donc être irréprochable.

De même, une revue ponctuelle peut être réalisée si des réclamations fournisseurs remettent en cause la confiance relative à la qualité du fournisseur et/ou du composant fourni.

Si des modifications majeures de spécifications ou de méthodes de contrôle sont proposées par le fournisseur, il est important que le laboratoire pharmaceutique remette en place des contrôles complets sur un nombre défini de lots pour évaluer l'impact de ces modifications.

Dans le cas d'une revue ponctuelle, une évaluation de risque relative à la délégation de contrôle en place est effectuée pour déterminer si le problème rencontré ou la modification mise en place doit donner lieu à une suspension partielle ou totale de la délégation de contrôle par souci de maîtrise de la qualité des composants ou si ce problème ou cette modification n'a pas d'incidence sur la délégation de contrôle et donc que la délégation de contrôle peut être maintenue. Cette évaluation est formalisée par l'Assurance Qualité Fournisseurs au travers d'un document Qualité.

Une revue ponctuelle peut aboutir à trois situations. Tout d'abord, elle peut aboutir au maintien de la délégation de contrôle en place si aucun impact qualité n'est défini. D'autre part, cette revue peut conduire à une suspension partielle, c'est-à-dire à la suspension de la délégation de contrôle de quelques tests uniquement sans remettre en cause la totalité des tests en délégation de contrôle. Enfin, la revue peut donner lieu à une suspension totale, c'est-à-dire à une suspension de la délégation de contrôle de l'intégralité des tests. Dans le cas d'une suspension partielle ou totale, cela est formalisé dans un document Qualité rédigé par l'Assurance Qualité Fournisseurs. Une demande de modification au niveau du site est enregistrée par le Responsable du Laboratoire de Contrôle Qualité pour tracer ce changement.

S'il existe le moindre doute sur la capacité du fournisseur à contrôler ses composants ou à éditer les certificats d'analyses correctement, un contrôle complet doit être repris immédiatement.

Toute décision de stopper l'acceptation de composants sur la base du certificat d'analyses du fournisseur ou de modifier le champ d'application de cette délégation de contrôle est notifiée au service Assurance Qualité Fournisseurs, qui informe le SQSS, pour que l'information soit transmise aux autres sites de production pharmaceutique qui utilisent ces couples composant/fournisseur.

En cas de volonté de vouloir remettre en place une délégation de contrôle qui a été suspendue, cela est soumis à la résolution du problème identifié. Cette opportunité fait l'objet d'une nouvelle demande du site auprès du SQSS et suit le processus normal de mise en place d'une délégation de contrôle.

3.3 Mise en place d'outils de pilotage pour le suivi des délégations de contrôle

Maintenant que nous avons défini toutes les délégations de contrôle mises en place selon l'ancienne procédure et que nous avons défini le nouveau processus de mise en place des délégations de contrôle, il s'agit d'établir un planning de réalisation des tâches pour remettre toutes les délégations de contrôle en conformité et de mettre en place un indicateur de pilotage de cette activité.

Pour établir un planning de remise en conformité des délégations de contrôle effectives par rapport à la nouvelle procédure, il a fallu tout d'abord évaluer la charge de travail occasionnée par ce travail pour pouvoir la répartir dans le temps sans paralyser les activités de routine du service Assurance Qualité Fournisseurs, du Laboratoire de Contrôle ou encore du SQSS.

Pour avoir une vision globale du travail à effectuer, il a fallu par ailleurs définir un délai standard de réalisation de chaque action à réaliser et définir l'acteur de chaque action.

Etape	Action à réaliser	Délai standard défini
1	Identification de l'opportunité par le Laboratoire de Contrôle Qualité	
2	Collecte des données par le Laboratoire de Contrôle Qualité	1 semaine
3	Collecte des données par l'Assurance Qualité Fournisseurs	1 semaine
4	Analyse des données et rédaction du rapport par le SQSS	6 semaines
5	Décision concernant l'application totale/partielle du rapport SQSS par le site de production	1 semaine
6	Rédaction d'un rationnel par l'Assurance Qualité Fournisseurs pour formalisation SITE	1 semaine
7	Ouverture de la demande de modification site par le Laboratoire de Contrôle Qualité	1 semaine
8	Mise en place des actions de la demande de modification par les secteurs impactés	4 semaines
9	Délégation effective	

Figure 6 : Définition des étapes à réaliser pour l'implémentation d'une délégation de contrôle, selon la nouvelle procédure définie

Il a fallu ensuite établir une priorisation des délégations de contrôle à remettre en conformité en fonction de la criticité du composant concerné. Une image du planning proposé est jointe en annexe 3.

Enfin, un indicateur de suivi a été mis en place pour piloter l'activité de délégation de contrôle. Trois statuts de délégation de contrôle ont été définis. Il s'agit des statuts « En place », « En cours d'implémentation » et « A traiter ».

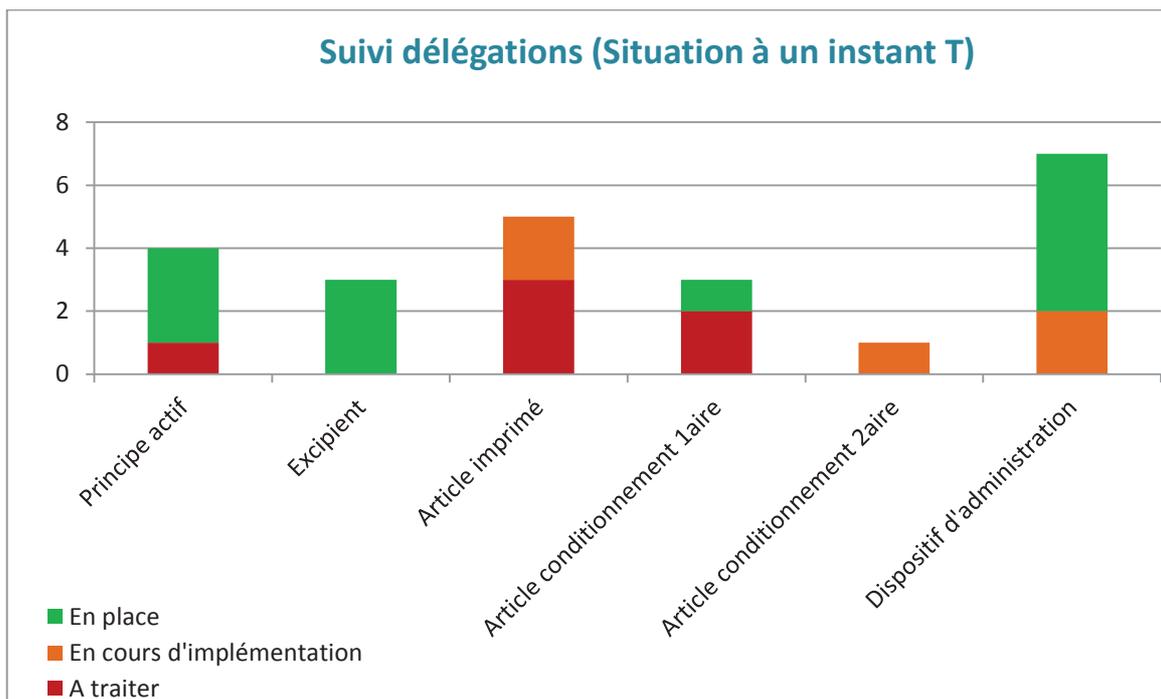
Le statut « En place » signifie que la délégation de contrôle en place répond à toutes les exigences de la nouvelle procédure définie. Le statut « En cours d'implémentation » signifie que l'évaluation nécessaire à l'implémentation de la délégation de contrôle a été réalisée et que tous les documents qualité ont été rédigés pour supporter cette délégation de contrôle. Ce statut signifie qu'il ne reste plus qu'à effectuer les actions définies au niveau de la demande de modification site et à implémenter la délégation de contrôle définie. Le statut « A traiter » signifie que la délégation de contrôle en place ne répond pas aux exigences de la procédure, que ce soit un non-respect total ou partiel et qu'il faut donc procéder à une réévaluation de la délégation de contrôle effective.

Deux indicateurs permettent de piloter l'activité de suivi des délégations de contrôle.

Un premier indicateur permet de suivre le processus à un instant T.

SUIVI DELEGATIONS (Situation à un instant T)			
Couples composant/fournisseur avec une délégation de contrôle	En place	En cours d'implémentation	A traiter
Principe actif	X	Y	Z
Excipient	X	Y	Z
Article imprimé	X	Y	Z
Article de conditionnement primaire	X	Y	Z
Article de conditionnement secondaire	X	Y	Z
Dispositif d'administration	X	Y	Z
TOTAL	X	Y	Z

Figure 7 : Indicateur chiffré de suivi des délégations de contrôle à un instant T

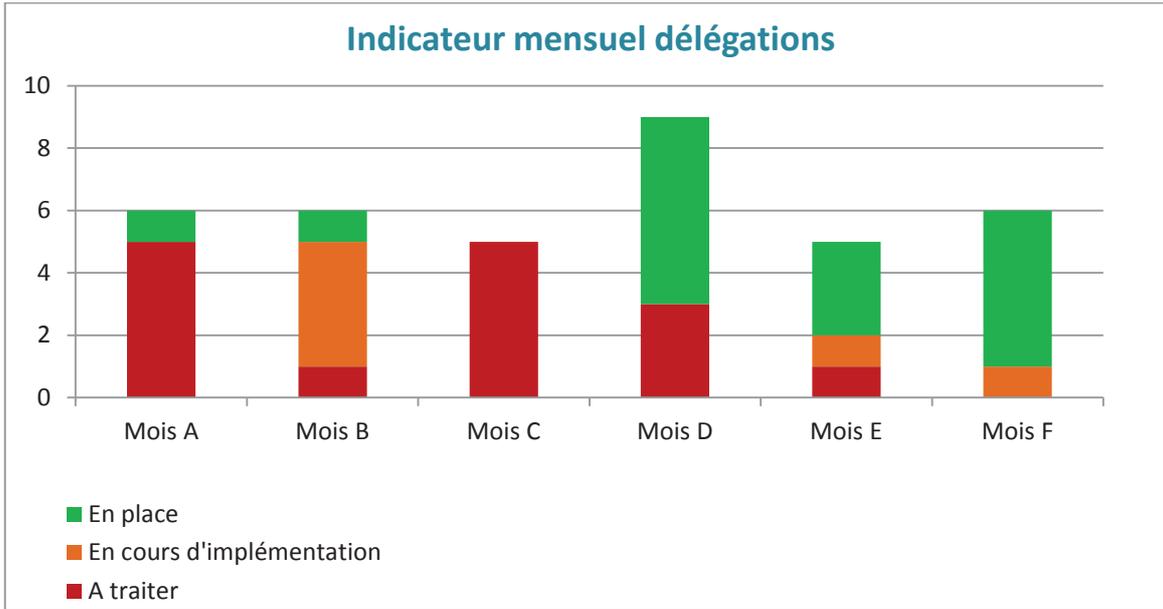


**Figure 8 : Indicateur graphique de suivi des délégations de contrôle à un instant T
(Exemple avec chiffres fictifs)**

Un second indicateur permet de suivre le processus dans le temps, ce qui permet un suivi plus global de l'évolution de la situation.

INDICATEUR MENSUEL DELEGATIONS			
Mois	En place	En cours d'implémentation	A traiter
Mois A	X	Y	Z
Mois B	X	Y	Z
Mois C	X	Y	Z
Mois D	X	Y	Z
Mois E	X	Y	Z
Mois F	X	Y	Z

Figure 9 : Indicateur chiffré de suivi mensuel des délégations de contrôle



**Figure 10 : Indicateur graphique de suivi mensuel des délégations de contrôle
(Exemple avec chiffres fictifs)**

4. CONCLUSION

Nous arrivons maintenant à la conclusion de cette thèse qui traite du projet d'optimisation d'un processus de délégation de contrôle selon un modèle de gestion partagée des fournisseurs.

Des améliorations importantes ont été apportées au processus de gestion des délégations de contrôle qui était en place. Ces améliorations consistent en la standardisation des pratiques quant à la prise de décision suite à une analyse de données et à la formalisation des délégations de contrôle. Le suivi de standards permet d'être beaucoup plus robuste et de renforcer la qualité du processus.

La nouvelle procédure définit des exigences plus poussées et comprend beaucoup plus d'étapes d'analyse de données avant la prise de décision. Cela requiert plus de temps mais permet d'avoir une analyse bénéfice/risque plus complète, ce qui conduit à un argumentaire Qualité beaucoup plus précis.

D'autre part, toutes les étapes sont attribuées à des experts qui sont respectivement les experts du Contrôle Réception, l'Assurance Qualité Fournisseurs et le SQSS, pour rendre l'expertise plus précise. Ceci est une évolution par rapport à l'ancien processus car la décision était prise auparavant uniquement par le Laboratoire de Contrôle Qualité.

Enfin, le processus a été rendu plus dynamique en mettant en place un suivi périodique qui permet une réévaluation régulière des délégations de contrôle en place et renforce les aspects Qualité du processus.

Tout ceci constitue des améliorations majeures du processus. D'une part, ces améliorations sont importantes du point de vue de l'impact sur la qualité des médicaments mis à disposition des patients.

D'autre part, la gestion des délégations de contrôle est un sujet susceptible de faire l'objet d'une évaluation lors d'une inspection par les autorités de santé. Il est donc primordial d'avoir des justifications supportant les délégations de contrôle qui soient extrêmement claires, complètes et précises pour apporter la confiance nécessaire et démontrer la robustesse du processus.

En ce qui concerne l'évolution du processus, la comparaison de la situation au commencement du projet avec la situation à la fin du projet montre les résultats suivants.

SUIVI DELEGATIONS (Début du projet)			
Couples composant/fournisseur avec une délégation de contrôle	En place	En cours d'implémentation	A traiter
Principe actif	0	0	3
Excipient	0	0	0
Article imprimé	0	0	6
Article de conditionnement primaire	0	0	10
Article de conditionnement secondaire	0	0	0
Dispositif d'administration	0	0	3
TOTAL	0	0	22

Figure 11 : Indicateur chiffré de suivi des délégations de contrôle au début du projet

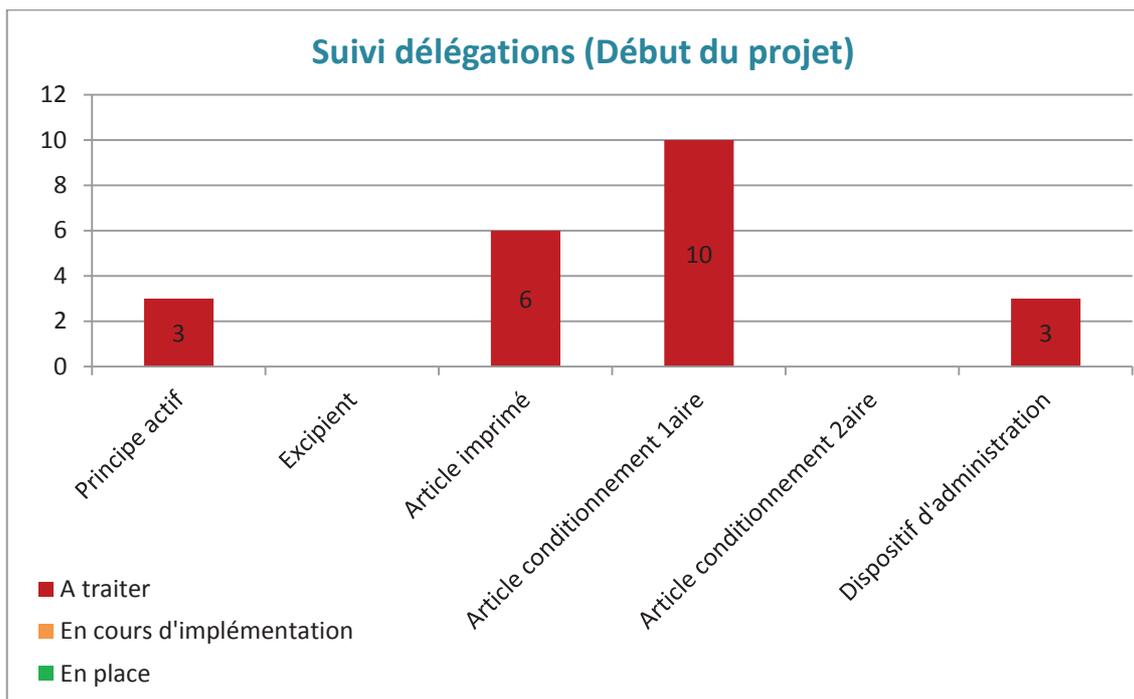


Figure 12 : Indicateur graphique de suivi des délégations de contrôle au début du projet

Au début du projet, l'état des lieux de la situation existante fait ressortir que la totalité des délégations de contrôle est non conforme par rapport aux nouvelles exigences définies. La non-conformité consiste soit en l'absence de formalisation de la délégation de contrôle dans un document Qualité, soit en l'absence d'analyses de données telles que la comparaison des résultats d'analyses du site de production avec ceux du fournisseur, soit en l'absence d'une revue de l'historique qualité des couples composant/fournisseur concernés.

SUIVI DELEGATIONS (Fin du projet)			
Couples composant/fournisseur avec une délégation de contrôle	En place	En cours d'implémentation	A traiter
Principe actif	3	0	0
Excipient	0	0	0
Article imprimé	5	0	0
Article de conditionnement primaire	5	0	0
Article de conditionnement secondaire	0	0	0
Dispositif d'administration	3	0	0
TOTAL	16	0	0

Figure 13 : Indicateur chiffré de suivi des délégations de contrôle à la fin du projet

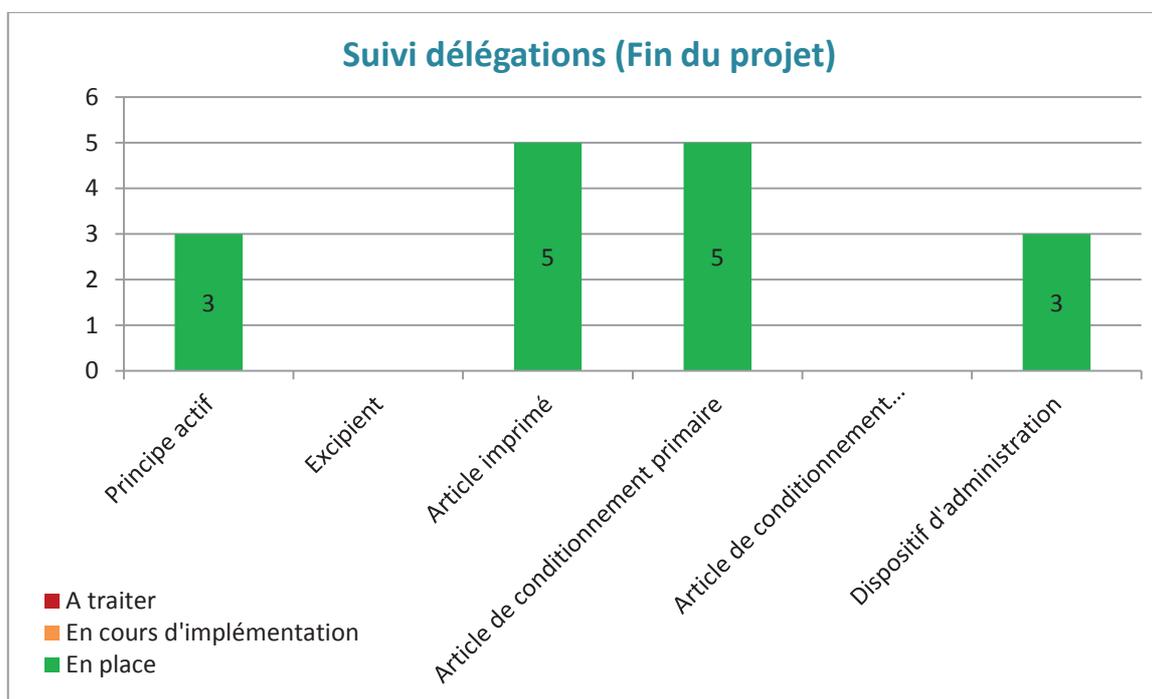


Figure 14 : Indicateur graphique de suivi des délégations de contrôle à la fin du projet

A la fin du projet, l'état des lieux de la situation montre la mise sous contrôle complète du processus de gestion des délégations de contrôle. Cela résulte de l'implication de l'ensemble des acteurs de ce processus malgré certaines difficultés à respecter le planning de remise en conformité des délégations de contrôle pour rendre les délégations de contrôle conformes aux exigences de la nouvelle procédure définie. L'objectif de ce projet est atteint lors de sa clôture, comme le montre l'indicateur de suivi de l'évolution des délégations de contrôle.

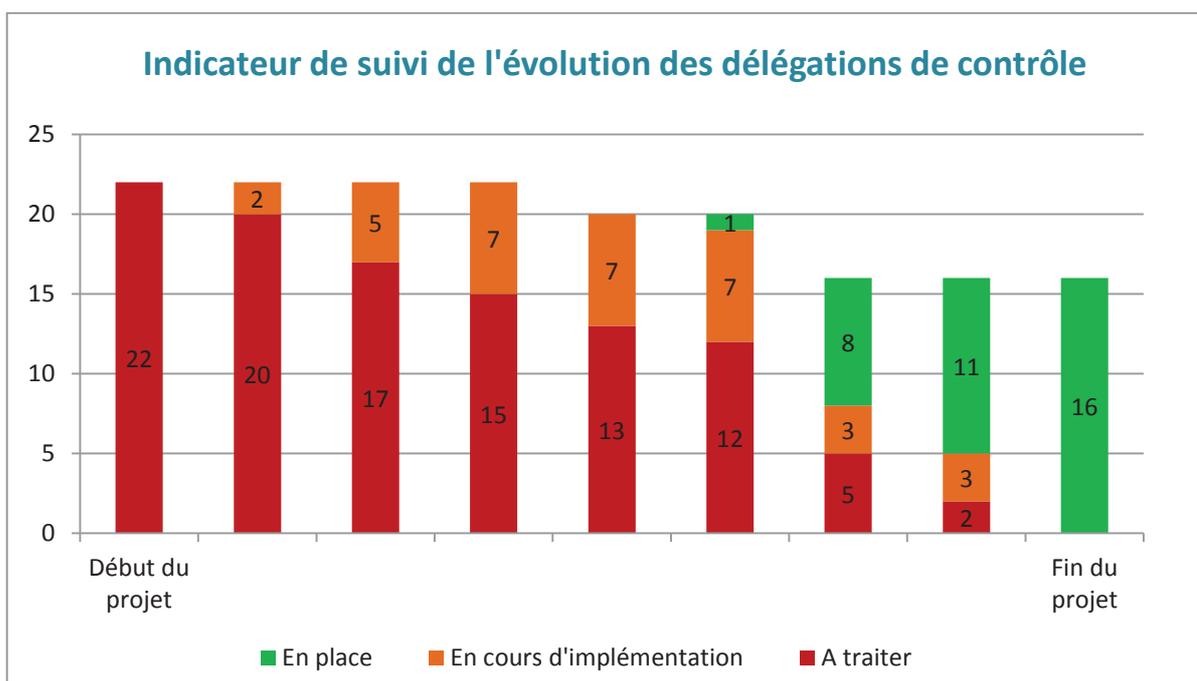


Figure 15 : Indicateur graphique de suivi de l'évolution des délégations de contrôle tout au long du projet

La conclusion de ce projet est la mise sous contrôle du processus de gestion des délégations de contrôle avec une remise en conformité complète de la totalité des délégations de contrôle effectives. Ce projet est une réussite pour le site de production pharmaceutique.

Ce projet de gestion du processus de délégation de contrôle selon un modèle de gestion partagée des fournisseurs s'inscrit dans la ligne de nouvelles pratiques qui se développent de plus en plus dans l'industrie pharmaceutique. Ainsi, les démarches de gestion partagée de certains processus font aujourd'hui l'objet d'une attention particulière. La démarche d'audit partagé fait partie de cette nouvelle dynamique.

Les laboratoires pharmaceutiques rencontrent de plus en plus de difficultés dans la réalisation des audits fournisseurs, eu égard au nombre croissant de fournisseurs et à la gestion des ressources internes, tant du point de vue de leur disponibilité que des expertises nécessaires. A ces contraintes s'ajoute la nécessité d'optimiser les coûts internes, plus particulièrement dans cette période de crise économique. Le partage des audits fournisseurs, reconnu par les autorités de tutelle, semble aujourd'hui être une réponse satisfaisante à ces problématiques.

Le partage des audits présente un intérêt commun tant pour les fournisseurs que pour les laboratoires pharmaceutiques :

- Faciliter l'accès aux audits car le regroupement de plusieurs laboratoires pharmaceutiques a un effet « volume » pour le fournisseur ;
- Diminuer les coûts pour les laboratoires pharmaceutiques ;
- Optimiser les ressources mobilisées par les fournisseurs pour les audits ;
- Optimiser, pour les fournisseurs, le nombre d'audits et la gestion de leurs plans d'actions ;
- Permettre aux laboratoires pharmaceutiques de négocier avec le fournisseur une durée d'audit plus appropriée, pour couvrir l'ensemble du référentiel.

Cette démarche d'audit partagé offre un gain pour tous les acteurs, avec une optimisation des coûts, plus de poids pour les laboratoires pharmaceutiques et moins de contraintes pour les fournisseurs. Les ressources humaines nécessaires à la réalisation des audits par les laboratoires pharmaceutiques et par les fournisseurs sont considérablement réduites et le planning des audits est plus facile à respecter et à intégrer à l'activité industrielle.

Les autorités de santé sont favorables aux audits partagés inter-laboratoires pharmaceutiques. En effet, dans certains cas, le poids des laboratoires pharmaceutiques n'est pas toujours suffisant par rapport à certains fournisseurs qui sont en quasi-monopole sur le marché industriel. Ainsi, le fait que plusieurs laboratoires pharmaceutiques se regroupent ensemble pour auditer ces fournisseurs permet d'avoir des exigences qui soient plus facilement prises en compte par les fournisseurs concernés.

La gestion partagée de certains processus est donc une démarche très bénéfique pour les industries pharmaceutiques.

5. TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Schéma de la relation client-fournisseur	21
Figure 2 : Liste des fournisseurs pour lesquels une délégation de contrôle est en place	59
Figure 3 : Liste des couples composant/fournisseur pour lesquels une délégation de contrôle est en place	61
Figure 4 : Définition de la documentation en place pour supporter les délégations de contrôle effectives.....	64
Figure 5 : Présentation des recommandations émises par le SQSS pour l'implémentation d'une délégation de contrôle.....	73
Figure 6 : Définition des étapes à réaliser pour l'implémentation d'une délégation de contrôle, selon la nouvelle procédure définie.....	80
Figure 7 : Indicateur chiffré de suivi des délégations de contrôle à un instant T	81
Figure 8 : Indicateur graphique de suivi des délégations de contrôle à un instant T..... (Exemple avec chiffres fictifs)	82
Figure 9 : Indicateur chiffré de suivi mensuel des délégations de contrôle	82
Figure 10 : Indicateur graphique de suivi mensuel des délégations de contrôle	83
(Exemple avec chiffres fictifs)	83
Figure 11 : Indicateur chiffré de suivi des délégations de contrôle au début du projet..	86
Figure 12 : Indicateur graphique de suivi des délégations de contrôle au début du projet	87
Figure 13 : Indicateur chiffré de suivi des délégations de contrôle à la fin du projet	88
Figure 14 : Indicateur graphique de suivi des délégations de contrôle à la fin du projet	88
Figure 15 : Indicateur graphique de suivi de l'évolution des délégations de contrôle tout au long du projet.....	89

6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bonnes Pratiques de Fabrication publiées au JO du 6 mars 2011, publication de l'annexe au BO N°2011/8BIS du Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé
2. Normes internationales ISO 9000 : Système de management de la qualité
3. S.DUFLOCQ, *La méthode DMAIC : Application à l'optimisation de la gestion des réclamations fournisseur*, Thèse d'exercice, 2008
4. C.PAVARD, *Partage des contrôles entre l'établissement de production pharmaceutique et ses fournisseurs de matières premières et d'articles de conditionnement : de la réglementation à la pratique*, Thèse d'exercice, 2005
5. ICH Harmonised Tripartite Guideline – QUALITY RISK MANAGEMENT : Q9, INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, Current step 4 version, dated 9 november 2005
6. F.BENZOUAI, P.BEROUD, N.BOILLOT, P.CLERY, M.GRELLET, S.HASSAINE, M.-C.KRIEF, C.LABILLE, F.LAMBERT, L.MERLIN, J.MOMMESSIN, C.PREVOST-THIEFFRY, M.RENAUD, S.TURROC – Audits partagés : les clefs de la réussite
STP PHARMA PRATIQUES – 2011 – volume 21 – 3- 19
7. Inspection and Standards Division of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors – Pharmaceutical Press – London - 2007

7. ANNEXES

Annexe 1 :

Formulaire de collecte de données par le Laboratoire de Contrôle Qualité

CODE ARTICLE / DESIGNATION COMPOSANT :

1^{er} LOT			
N° Lot (site de production) :		- N° Lot (fournisseur) :	
Contrôle	Résultat site de production	Résultat fournisseur	Spécification et unité

2^{ème} LOT			
N° Lot (site de production) :		- N° Lot (fournisseur) :	
Contrôle	Résultat site de production	Résultat fournisseur	Spécification et unité

3^{ème} LOT			
N° Lot (site de production) :		- N° Lot (fournisseur) :	
Contrôle	Résultat site de production	Résultat fournisseur	Spécification et unité

Annexe 2 :
Formulaire de collecte de données par l'Assurance Qualité
Fournisseurs

Code article / Désignation composant	
Fournisseur (<i>nom / adresse</i>)	
Statut du fournisseur	

Période de l'évaluation	
Nombre de lots reçus sur cette période	

AUDIT	
Date du dernier audit	
Type du dernier audit	
Ecart critiques ou majeurs ? <i>(développer si impact délégation de contrôle)</i>	
Recommandation ou contre-indication de l'auditeur pour la mise en place d'une délégation de contrôle ?	

HISTORIQUE QUALITE DU COUPLE COMPOSANT/FOURNISSEUR	
Refus de lot ?	
Réclamations rédhitoires-critiques-majeures <i>(référence de la réclamation / criticité / description du défaut / définition des CAPA et état d'avancement)</i>	

Annexe 3 :

Tableau de planification / priorisation des actions

Code couleur

Assurance Qualité Fournisseurs	Laboratoire de Contrôle Qualité	SQSS
--------------------------------	---------------------------------	------

Processus standard de mise en conformité des délégations de contrôle effectives

Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4	Etape 5	Etape 6	Etape 7	Etape 8	Etape 9
Identification besoin de remise en conformité selon nouvelle procédure	Collecte données Laboratoire Contrôle Qualité	Collecte données Assurance Qualité Fournisseurs et envoi des données collectées au SQSS	Rédaction rapport par SQSS, signature rapport et envoi au site de production	Décision concernant l'application totale/ partielle du rapport SQSS	Rédaction et approbation du rationnel	Création demande de modification SITE	Mise en place des actions	Délégation effective

Planning de priorisation des actions

Couples composants/ fournisseurs	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	S17	S18	S19	S20	S21	S22	
Couple composant/ fournisseur 1	Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4				Etape 5	Etape 6	Etape 7	Etape 8			Etape 9									
Couple composant/ fournisseur 2		Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4				Etape 5	Etape 6	Etape 7	Etape 8		Etape 9									
Couple composant/ fournisseur 3						Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4				Etape 5	Etape 6	Etape 7	Etape 8		Etape 9					
Couple composant/ fournisseur 4							Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4				Etape 5	Etape 6	Etape 7	Etape 8		Etape 9				
Couple composant/ fournisseur 5				Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4				Etape 5	Etape 6	Etape 7	Etape 8		Etape 9							
Couple composant/ fournisseur 6								Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4				Etape 5	Etape 6	Etape 7	Etape 8		Etape 9			
Couple composant/ fournisseur 7			Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4				Etape 5	Etape 6	Etape 7	Etape 8		Etape 9								
Couple composant/ fournisseur 8					Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4				Etape 5	Etape 6	Etape 7	Etape 8		Etape 9						

PROCESSUS DE DELEGATION DE CONTROLE SELON UN MODELE DE GESTION PARTAGEE DES FOURNISSEURS

Résumé :

Dans un contexte de compétitivité toujours plus important, les laboratoires pharmaceutiques doivent cependant répondre à la mission de santé qui leur est confiée. Ils doivent délivrer des produits sûrs, efficaces, qui répondent aux attentes des patients et des autorités, tout en étant économiquement intéressants. Pour réussir à combiner ces contraintes sans les subir, il est nécessaire d'adopter une stratégie d'optimisation des coûts internes et de recherche de l'efficacité de l'ensemble des processus.

Jusqu'à maintenant les démarches d'amélioration continue, d'assurance de la qualité ou de maîtrise des processus étaient principalement concentrées sur le noyau central de l'industrie pharmaceutique, c'est-à-dire les activités de production, étapes apportant de la valeur ajoutée directe aux produits fabriqués. Cependant, ces démarches peuvent aussi être adoptées bien plus tôt dans le cycle de vie de la fabrication pharmaceutique. La gestion des fournisseurs et des composants approvisionnés est ainsi un nouvel axe d'amélioration de la qualité.

La problématique qui est posée particulièrement dans notre situation est donc de maîtriser au mieux la qualité des composants approvisionnés par les fournisseurs tout en essayant de réduire au maximum les activités de contrôles à réception qui n'apportent aucune valeur ajoutée directe aux composants fournis.

Mots clés :

Délégation de contrôle – Fournisseur - Gestion partagée

Nom – Prénom de l'étudiant :

Nom du Président de Jury :

Date de soutenance de la thèse :

Mention :

VU, le Président de Jury,

VU, le Directeur de la Section Pharmacie
de l'U.F.R. Médecine-Pharmacie de ROUEN,

CORNET Emmanuelle

Titre : PROCESSUS DE DELEGATION DE CONTROLE SELON UN MODELE DE GESTION PARTAGEE DES FOURNISSEURS

Résumé :

Dans un contexte de compétitivité toujours plus important, les laboratoires pharmaceutiques doivent cependant répondre à la mission de santé qui leur est confiée. Ils doivent délivrer des produits sûrs, efficaces, qui répondent aux attentes des patients et des autorités, tout en étant économiquement intéressants. Pour réussir à combiner ces contraintes sans les subir, il est nécessaire d'adopter une stratégie d'optimisation des coûts internes et de recherche de l'efficacité de l'ensemble des processus.

Jusqu'à maintenant les démarches d'amélioration continue, d'assurance de la qualité ou de maîtrise des processus étaient principalement concentrées sur le noyau central de l'industrie pharmaceutique, c'est-à-dire les activités de production, étapes apportant de la valeur ajoutée directe aux produits fabriqués. Cependant, ces démarches peuvent aussi être adoptées bien plus tôt dans le cycle de vie de la fabrication pharmaceutique. La gestion des fournisseurs et des composants approvisionnés est ainsi un nouvel axe d'amélioration de la qualité.

La problématique qui est posée particulièrement dans notre situation est donc de maîtriser au mieux la qualité des composants approvisionnés par les fournisseurs tout en essayant de réduire au maximum les activités de contrôles à réception qui n'apportent aucune valeur ajoutée directe aux composants fournis.

Mots clés : Délégation de contrôle, Fournisseur, Gestion partagée

Jury :

Président : Mr Philippe VERITE

Membres : Mme Sonia KASPEROWICZ

Mme Caroline HAMELET

Mr Olivier LAFONT