

Mise en place d'une évaluation des fournisseurs au sein d'un site exploitant

Anne Marchesseau

▶ **To cite this version:**

Anne Marchesseau. Mise en place d'une évaluation des fournisseurs au sein d'un site exploitant. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01325046

HAL Id: dumas-01325046

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01325046

Submitted on 1 Jun 2016

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.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016 N° 58

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 avril 2016 à Bordeaux

Par **Anne MARCHESSEAU**

Née le 23 novembre 1988 à Pessac

Mise en place d'une évaluation des fournisseurs au sein d'un site exploitant

Directeur de thèse

Mr Pierre TCHORELOFF

Jury

Président :

Mr Pierre TCHORELOFF, Professeur de Management de la Qualité, UFR bordeaux

Membres :

Mr François CREUX, Spécialiste EKS, Elanco France

Mme Sylvia TEISSIER, Docteur d'Etat en Pharmacie

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LE SAVOIR EST LA SEULE MATIERE

QUI S'ACCROIT QUAND ON LA PARTAGE »

SOCRATE

Un Grand MERCI à…

Cette thèse marque la fin de mes belles années d'études de Pharmacie, c'est l'aboutissement de cinq années d'études de Pharmacie à Bordeaux et d'une année de Master Professionnel « Management de la Qualité » à Chatenay-Malabry. Je souhaite donc remercier les personnes ayant compté durant toutes ces années avant de réellement commencer ma carrière de Pharmacien.

En premier lieu, je souhaiterai remercier :

Monsieur Tchoreloff, de m'avoir donné la chance de terminer en beauté mes six années de Pharmacie en me permettant d'intégrer votre Master. Passionnée par vos enseignements, j'espère pouvoir transmettre « dès demain » le goût pour l'industrie pharmaceutique au sein de mes futures équipes.

François Creux, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. François, je te remercie pour ton temps, ta confiance, tes conseils et l'aide apportée dans la rédaction de ma thèse mais également lors de mon année d'apprentissage chez Elanco. Année qui fut pour moi des plus enrichissantes et qui m'a permis d'être là où j'en suis aujourd'hui.

Sylvia Teissier, d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Même si ma demande fut tardive, votre soutien est lui, présent depuis des années. Merci pour vos bons conseils, votre sagesse et votre affection si importante pour moi.

Franck Haond, pour l'entière confiance que tu m'as accordée pendant les mois passés en tant qu'apprentie puis l'opportunité que tu m'as offerte en me proposant de devenir Associé Qualité au sein de la division Santé Animale Elanco.

Catherine Leteurtre, pour le soutien que tu me donnes depuis maintenant deux ans et demi, je sais qu'avec toi je peux aller loin : tu es chez Elanco mon mentor. Je te remercie également pour tes idées et pour ton expérience partagée enrichissante.

Edith Szewczyk, merci pour ton accueil au sein d'Elanco dès le premier jour, pour ton enseignement, ton aide, ta patience, ton travail, et surtout ton côté bleu !

Hélène Prugnot, pour ta bonne humeur et ton soutien permanent, pour tout ce que nous avons partagé, je suis sure que nous en garderons un très bon souvenir…. Je te suis reconnaissante de m'avoir toujours soutenue, encouragée et rassurée dans certaines périodes plus difficiles. Soit assurée de mon amitié la plus sincère.

Alix Bouëssel du Bourg, pour avoir accepté d'apprendre à mes côtés cette année et j'en suis très fière.

J'exprime tous mes remerciements chaleureux à mes collègues : Magali Melon, Flore Suter, Fabien Pathiaux, Sabrina Doumaldji, Wahiba Ziada, Clément Petit, Céline Suty, Pierre Quesnel, Marie-Agnès Peigney Le Coz, Bertrand Eon, Thomas Boquet, Marion Lannegrace, Nathalie Barrelier, Yoan Gentil, Johanne Drouet, Clémence Houlier… et toute la grande équipe que forme la Division Elanco pour leur accueil, leur professionnalisme, leur soutien...

Merci également à tous les enseignants de la FAC de Bordeaux II Victor Segalen, ainsi que de master « Management de la qualité » : Fouad Tarabah et Jean Paul Bichet, pour leurs enseignements riches en expériences.

Plus personnellement… je souhaiterai remercier :

Mes parents, Maman et Papa, je vous remercie pour votre amour et votre soutien depuis toujours, même dans les moments les plus difficiles. Pour les valeurs que vous m'avez inculquées et l'éducation que vous m'avez donnée qui m'ont permis d'être ici et de devenir ce que je suis aujourd'hui. Vous avez fait naître en moi l'envie de poursuivre mes études et la possibilité de devenir Pharmacien.

Maman, si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à toi. Tu étais là pour me faire réciter, m'amener aux examens, m'attendre même parfois, me rassurer à tout moment et surtout me pousser au maximum. Il a fallu du temps mais on y est arrivé, à finir cette thèse.

Mon diplôme de Docteur d'Etat en Pharmacie c'est à toi que je le dois !

Mes sœurs, Audrey et Astrid, malgré nos caractères différents, vous avez toujours été présentes pour moi. Je vous remercie pour toutes ces années à mes côtés à la maison. Alliant nos forces, nous savons aujourd'hui que nous pouvons aller jusqu'à décrocher la lune !

Mes grands-parents, Atie et Bon-papa, vous avez toujours été présents lorsque j'ai eu besoin de vous et vous avez toujours cru en moi.

Ma tante Muriel, tu m'as donné l'envie de faire ces études et m'as aidé à faire ce choix de carrière dans l'industrie, et plus particulièrement dans l'assurance Qualité où je m'épanouie pleinement.

Mon beau-frère, Guillaume, ainsi que ses parents, je suis heureuse que vous fassiez partie de la famille et que vous me souteniez aujourd'hui.

Augustin, depuis maintenant plus de neuf ans tu me soutiens, je suis fière de ce que nous avons construit ensemble. Diplômés cette année à tes côtés, je suis sure que de belles carrières nous attendent ainsi que de très beaux moments à vivre ensemble. C'est donc avec toi que je voudrai partager cette thèse que je te dédis.

La grande famille d'Augustin, ses parents, ses sœurs, ses frères, ses cousins, ses grands-parents pour leur bonne humeur et leur soutien durant toutes ces années.

Mes amis Marie-Sophie, Laure, Carole, Emilie, Charlotte, Pauline, Marie et Marc ainsi que mes camarades de promotion pour les 5 années passées à vos côtés à Bordeaux.

Mes MDM, Bérénice, Sonia, Carole, Julie R, Julie K, Clémence, Camille et Elise pour ces derniers moments importants passés sur les bancs de la Fac avec vous à Châtenay, vous avez rendu ces études incroyables jusqu'au tout dernier jour ! Merci Bérénice, pour ton soutien et ta complicité parisienne.

Les non Pharmaciens qui sont nombreux aussi, Camille, Domitille, Victoire, Astrid, Albane, Caro, Pop et Jab, Douce et Stan, Marie et Peyo, Alex et Antoine, Gaëlle et Greg, Damino, Jean et tous les autres…

A tous ceux qui m'ont soutenu, que je ne peux citer mais qui sont dans mon cœur.

SOMMAIRE

LISTE DES ANNEXES **13**

ABBREVIATIONS **14**

INTRODUCTION **15**

I. GESTION ET EVALUATION DU RISQUE CLIENT-FOURNISSEUR **19**

A. DEFINITIONS ET NOTIONS 19

1. Relation Client Fournisseur *19*

2. La Qualité *23*

3. Le Risque *24*

4. Une évaluation *25*

B. CONTEXTE QUALITE 26

1. Orientation client *26*

2. Leadership *26*

3. Implication du personnel *27*

4. Approche processus *28*

5. Management par approche système *28*

6. Amélioration continue *28*

7. Approche factuelle pour la prise de décision *28*

8. Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs *28*

C. CONTEXTE REGLEMENTAIRE 31

1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) *31*

2. Les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) *33*

3. International Organisation for Standardization (ISO) *34*

D. L'ICH Q9: « QUALITY RISK MANAGEMENT » 36

1. Le « Risk Assessment » *38*

2. Le « Risk control » *39*

3. Le « Risk review » *40*

4. Le « Risk communication » *40*

E. LES OUTILS DE L'ICH Q9 41

1. Risk Ranking and Filtering 41

2. L'APR : L'Analyse Préliminaire des Risques 43

3. L'HAZOP : Hazard Operability Analysis 44

4. L'AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité 45

5. L'HACCP: Hazard Analysis and Critical Control Points 47

II. RISQUE FOURNISSEUR SUR UN SITE EXPLOITANT PHARMACEUTIQUE. 49

A. ELANCO : DIVISION SANTE ANIMALE DE LILLY FRANCE ET DEFINITION D'UN SITE EXPLOITANT VETERINAIRE 49

1. Le groupe Lilly 49

2. Elanco 50

3. Définition d'un site exploitant vétérinaire : 53

B. PROCESSUS DE MISE EN PLACE D'UNE RELATION AVEC UN FOURNISSEUR 55

1. Processus d'achat 55

2. Identifications des risques 57

C. SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE 58

1. Le Management du risque 59

2. Les rôles et responsabilités 60

3. Surveillance d'un processus par la mise en place de point de contrôle et son management 61

D. LQS 102 QUALITY MANAGEMENT OF COLLABORATIONS WITH EXTERNAL PARTIES: STANDARD GLOBAL LILLY . 62

1. Objectifs 63

2. Concepts clés 63

3. Types de collaborations 64

E. PROCEDURE LOCALE D'EVALUATION DES FOURNISSEURS 70

1. Explications détaillées 71

2. Questionnaire qualité destiné en interne 72

3. Formations des utilisateurs 72

4. Suivi du processus 72

III. MISE EN PLACE D'UNE EVALUTATION DES FOURNISSEURS A RISQUE 73

A. REALISATION DE L'ANALYSE DE RISQUE DES FOURNISSEURS 73

1. Définir les fournisseurs et leurs activités 74

2. Définir les critères d'examen du risque 77

3. Définir les mesures de contrôle du risque 80

4. Réalisation de l'analyse de risque « Risk Assessment » 81

B. PLANIFICATION DES ACTIONS DE CONTROLE 82

1. Questionnaire 83

2. Cahier des charges Qualité 84

a. Les avantages 84

b. Constitution d'un Cahier des Charges Qualité 84

3. Audit 86

C. SUIVI DE PERFORMANCE : INDICATEURS QUALITE 88

1. Définition d'un indicateur 88

2. Typologie 88

3. Caractéristiques 89

4. Objectifs 90

5. Exemples d'indicateurs 90

D. CAS PRATIQUE 92

CONCLUSION 95

ANNEXES 97

BIBLIOGRAPHIE 111

GLOSSAIRE 113

RESUME 116

LISTE DES SCHEMAS

FIGURE 1 : SCHEMA D'UNE RELATION CLIENT FOURNISSEUR 22
FIGURE 2 : OBJECTIFS ELANCO2020 POUR DEVENIR LE PREMIER CONTRIBUTEUR DE VALEUR 26
FIGURE 3 : OBJECTIFS ELANCO2020 LEADERSHIP A TOUS LES NIVEAUX 27
FIGURE 4 : LES 8 PRINCIPES DE MANAGEMENT DE LA QUALITE 30
FIGURE 5 : SCHEMA D'UN SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE 35
FIGURE 6 : SCHEMA DU PROCESSUS DE GESTION DU RISQUE 37
FIGURE 7 : LA MATRICE DES RISQUES INCLUE DANS LA FIDEQ : FICHE DE DECLARATION ET SUIVI D'UN DEFAUT QUALITE DE MEDICAMENT VETERINAIRE 42
FIGURE 8 : PHASE DE LA METHODE HAZOP 44
FIGURE 9 : ANALYSE AMDEC, SCHEMA DE PRINCIPE 45
FIGURE 10 : SCHEMA DES 7 PRINCIPES DE LA METHODE HACCP 47
FIGURE 11 : AIRES THERAPEUTIQUES ET STRUCTURES 50
FIGURE 12 : ORGANIGRAMME ELANCO FRANCE 52
FIGURE 13 : SCHEMA DU PROCESSUS DE MISE EN PLACE D'UNE COLLABORATION 55
FIGURE 14 : TYPOLOGIE DES RISQUES AFFECTANT LA QUALITE TOTALE. 57
FIGURE 15 : REPRESENTATION DU MANAGEMENT DU RISQUE 60
FIGURE 16 : ARCHITECTURE DU SYSTEME QUALITE 62
FIGURE 17 : SCHEMA GLOBAL DES PROCEDURES LILLY/ELANCO 63
FIGURE 18 : CONSIDERATION QUALITE DE LA COLLABORATION (SELECTION) 65
FIGURE 19 : CONSIDERATION QUALITE DE LA COLLABORATION (APPROBATION, IMPLEMENTATION) 67
FIGURE 20 : CONSIDERATION QUALITE DE LA COLLABORATION (OPERATIONNEL, CLOTURE) 69
FIGURE 21 : SCHEMATISATION DU SMQ AU SEIN D'ELANCO 70
FIGURE 22 : FLOWCHART DE LA PROCEDURE DE GESTION DES FOURNISSEURS EXTERNES 71
FIGURE 23 : CHRONOLOGIE DES ETAPES CONSTITUANT UN AUDIT 87

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : EXEMPLE DE TOP TIP FRIDAY 97

ANNEXE 2 : LES 10 GRANDES PRINCIPES DES BPF ET LES 5M 98

ANNEXE 3 : CARTOGRAPHIE D'UNE RELATION CLIENT-FOURNISSEUR 99

ANNEXE 4 : FORMULAIRE DE REVUE QUALITE DES FOURNISSEURS 100

ANNEXE 5 : TABLEAU D'INFORMATION DES FOURNISSEURS 101

ANNEXE 6 : RISK ASSESSMENT D'UNE RELATION CLIENT FOURNISSEUR 103

ANNEXE 7 : REVUE DES DIFFERENTES ACTIVITES 105

ANNEXE 8 : QUESTIONNAIRE D'EVALUATION DES FOURNISSEURS 108

ABBREVIATIONS

-ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

-ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du Travail

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

-BPF / BPD : Bonnes Pratiques de Fabrication / Distribution

-CAPA : Actions Correctives et Actions Préventives

-DDSV : Direction Départementale des Services Vétérinaires

-DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

-DRIAAF : Direction Régionale et Interdépartementale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt d'Ile de France

-EMEA : l'Europe, le Moyen-Orient (Middle East) et l'Afrique

-FDA: Food and Drug Administration

-GMP/GDP: Good Manufacturing/Distribution Practices

-KPI: Key Performance Indicators

-LQS: Lilly Quality Standard

-PQR: Product Quality Representative

-QA: Quality Agreement

-QP: Quality Plan

-RQL: Regional Quality Leader

-SMQ : Système de Management de la Qualité

-SOP: Standard Operating Procedure

INTRODUCTION

Depuis des millénaires, l'homme s'est soigné d'abord avec des plantes, puis avec des médicaments produits par des apothicaires, ancêtres des pharmaciens.

Cette pratique artisanale a été remplacée au milieu du 19e siècle par une industrialisation de la pharmacie. Véritable révolution dans le domaine pharmaceutique, ce passage d'une activité individuelle à une structure organisationnelle a été induit par le développement des médicaments de synthèse issus de la chimie.

Selon la définition du Code de la santé publique Article L.5111-1 :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques ou exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Le médicament vétérinaire est donc aussi, un maillon important de la santé publique en raison de son impact sur la santé animale, notamment la prévention des zoonoses et lorsqu'il peut être source de résidus dans l'alimentation humaine.

Le médicament, qu'il soit à usage humain ou vétérinaire, est donc produit aujourd'hui par les industries pharmaceutiques, secteur économique soumis à une législation stricte tant au niveau national qu'international.

En France, ce secteur d'activité est régi par le Code de la Santé publique, texte réglementaire qui détermine les droits, devoirs et responsabilités de chacun suivant son rôle dans la santé publique, et dont le but est la sécurité du patient.

Depuis l'entre-deux-guerres, l'industrie pharmaceutique a connu une forte croissance et les laboratoires se sont considérablement développés, fusionnant pour devenir des multinationales pouvant répondre aux exigences du marché mondial. On peut citer l'exemple de Novartis, qui en 1996, est devenu le laboratoire pharmaceutique issu de l'une des plus grandes fusions d'entreprises, formé de l'intégration de Sandoz et de Ciba.

Cette mondialisation a engendré une nouvelle évolution dans le domaine de l'industrie pharmaceutique : en effet, si auparavant, les industries pharmaceutiques conservaient la chaîne complète de production des médicaments (recherche, fabrication, emballage, marketing, vente), on assiste aujourd'hui à une externalisation des différentes activités.

Cette externalisation est nécessaire, dans un contexte mondial où la compétitivité est le maître mot de l'économie, afin de réduire les coûts et augmenter la performance face à une concurrence accrue.

Les conséquences de cette externalisation sont qu'un établissement pharmaceutique peut alors être, entre autre, soit un site de production, soit un site exploitant, soit un distributeur, employant des sous-traitants qui ne sont pas forcément des entreprises pharmaceutiques. Il collabore donc avec des fournisseurs extérieurs pour développer et fabriquer des produits ou pour obtenir des services, du matériel, ou de l'expertise. Or ceux-ci ne sont pas soumis aux mêmes contraintes règlementaires qu'une industrie pharmaceutique.

Il est alors important d'installer une démarche qualité dans les relations clients fournisseurs, afin de contrôler que chaque entreprise a mis en place une politique d'assurance qualité, pour non seulement rester compétitives, mais surtout offrir les meilleurs produits répondant aux différentes exigences réglementaires, tant au niveau de la qualité que de l'innocuité et de l'efficacité.

Historiquement, le système de management de la qualité était axé seulement sur la production avant de s'orienter sur l'ensemble de la chaîne recherche-développement-production-distribution et sur les fournisseurs-sous-traitants.

Il est donc important de maitriser les relations avec ses fournisseurs à tous les niveaux. Suivant les prestations fournies, les engagements et les responsabilités de chacun vont être différents et il est important de détailler les référentiels applicables, les risques encourus, afin de voir si on peut faire ou non une délégation de responsabilité.

Le management du risque fournisseur passe par une évaluation, c'est le sujet que nous nous proposons d'étudier dans cette thèse, à savoir :

La mise en place d'une évaluation des fournisseurs au sein d'un site exploitant.

La première partie « gestion et évaluation du risque client fournisseur » montrera d'un point de vue général, ce que l'on entend par relation client fournisseur, et comment la mise en place d'un système d'Assurance Qualité (contexte qualité) permet d'appréhender les risques qui peuvent survenir dans cette relation. Pour ce faire, on verra que les autorités nationales et internationales, définissent des cadres réglementaires afin de s'assurer que tout est sous contrôle et maitrisé (contexte règlementaire).

Les besoins en Assurance Qualité ont beaucoup progressé ces dernières années, et deviennent un maillon indispensable de la gestion du risque au sein des industries pharmaceutiques comme le montrent les recommandations de l'ICH Q9, dont nous présenterons les outils.

Mais il faut également prendre en compte le contexte du laboratoire dans lequel on se situe.

La deuxième partie « risque fournisseur sur un site exploitant pharmaceutique » nous permettra d'étudier le cas spécifique du risque encouru par un site exploitant pharmaceutique vétérinaire : Elanco, Business Unit de Lilly France.

A partir de cette division française d'une multinationale d'origine américaine, nous verrons que bien que ce site ne soit qu'un site exploitant (et non fabricant), il est responsable de la qualité et de la sécurité du produit qu'il exploite. C'est pourquoi la mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ), comportant la gestion des risques (QRM) est nécessaire dans toutes les collaborations externes.

Cependant en tant que filiale de LILLY, les exigences de gestion des risques des fournisseurs d'ELANCO France sont définies dans le standard : LQS 102, qui sera mis en application à l'aide d'une procédure locale d'évaluation.

Or la gestion des risques fournisseurs chez ELANCO, ne correspond pas aux exigences du standard LQS 102.

La troisième partie : « mise en place d'une évaluation des fournisseurs à risque », étudiera l'application de la mise en place d'un système d'analyse des risques selon le standard LQS 102, pour les collaborations externes déjà existantes. A partir de la définition d'un questionnaire d'évaluation, d'un cahier des charges qualité et d'un audit, on déterminera le plan d'action de contrôle de ces fournisseurs en fonction de leur criticité et le niveau de surveillance qu'il faudra mettre en place. Pour terminer cette étude, nous prendrons l'exemple d'un changement de fournisseur pour le stockage du matériel promotionnel.

Mais auparavant, on peut définir l'Assurance Qualité :

« L'assurance de la qualité des médicaments regroupe toutes les mesures prises pour garantir qu'un médicament est sûr, efficace, de bonne qualité et acceptable pour le patient (depuis l'étape de sa mise au point jusqu'à son utilisation par le patient) »

I. GESTION ET EVALUATION DU RISQUE CLIENT-FOURNISSEUR

Avant la mise en place d'un système d'assurance qualité, le client était responsable de toutes les activités de ses fournisseurs. En mettant en place un système de management de la qualité on passe d'un contrôle traditionnel à une délégation de contrôles, on obtient ainsi une relation de confiance avec un partage des responsabilités.

Dans cette première partie, nous allons définir les notions essentielles pour comprendre la gestion et l'évaluation du risque client fournisseur, les termes importants, les contextes généraux et réglementaires qui prévalent dans le domaine pharmaceutique, ainsi que les outils qui sont à notre disposition.

A. Définitions et notions

La première notion qui apparaît importante à définir est la relation client fournisseur.

1. Relation Client Fournisseur

Cette relation est à la base de tout échange de produits ou services entre un client et un fournisseur. Cet échange doit satisfaire les deux parties, et est conclu par un contrat formel ou informel.

Les « *Norme ISO 8402 » et « Norme ISO 9004* » nous permettent de définir ces termes :

- ✓ **Produit :**

« Un produit est le résultat d'activités ou de processus. »

Norme ISO 8402

C'est-à-dire que le terme « produit » peut inclure les services, les matériels, les produits issus de processus à caractère continu, les logiciels ou une combinaison de ceux-ci.

- ✓ **Service :**

« Un service est le résultat généré par des activités à l'interface entre le fournisseur et le client, et par des activités internes au fournisseur pour répondre aux besoins du client. La livraison ou l'utilisation de produits, matériels peut faire partie de la prestation de service. Un service peut être lié à la fabrication et à la fourniture d'un produit matériel. »

Norme ISO 8402

- ✓ **Un client**

« Le destinataire du produit fourni par le fournisseur »

Norme ISO 8402

« Le destinataire d'un produit ou d'un service. »

Norme ISO 9004

Un client est donc une personne physique ou morale qui commande un produit ou un service ou les deux pour satisfaire un besoin. Il peut être le consommateur final ou l'intermédiaire. Dans une situation contractuelle, le « client » est dénommé l'acheteur/donneur d'ordre.

Le « client » peut être interne ou externe à l'entreprise. Les « clients externes » sont toutes les personnes qui ne font pas partie de l'entreprise mais qui sont concernées par les produits. Les « clients internes » font partie de l'entreprise.

- ✓ **Un fournisseur**

« Un organisme qui fournit un produit à un client »

Norme ISO 8402

« Un organisme qui fournit un produit ou un service à un client »

Norme ISO 9004

Un fournisseur est donc une personne physique ou morale qui satisfait le besoin d'un client en lui apportant un produit ou un service ou les deux. Il traite avec le service achat du client/donneur d'ordre pour la commande, l'expédition et la livraison de la matière première.

Le terme « fournisseur » est un terme générique pour désigner toute entreprise ou organisme qui peut être Fabricant, Revendeur, Importateur, Transporteur, Façonnier et Sous-traitant.

Le « fabricant » représente l'entreprise chimique ou pharmaceutique qui élabore selon un procédé déterminé, sur un site connu, une molécule de qualité définie, jusqu'au stade final, y compris le conditionnement, à partir de produits intermédiaires ou molécules de base contrôlés, disponibles sur le marché et selon une qualité et des spécifications décrites dans le Cahier des Charges.

Le « revendeur » est un intermédiaire entre le fabricant et le client.

Le « transporteur » transporte les marchandises uniquement du lieu de fabrication jusqu'au destinataire. Le choix de la société de transport et les responsabilités de chacun sont décrites dans le Cahier des Charges.

L'« importateur » importe des matières premières achetées hors du territoire français voire européen.

Le « façonnier » est un intermédiaire entre le fabricant et le client. Il intervient pour la totalité ou une seule étape de fabrication voire le conditionnement du produit fini.

Le « sous-traitant » peut être la société chargée de la fabrication partielle ou totale de la spécialité pharmaceutique, ou celle responsable des contrôles physico-chimiques, microbiologiques, etc. ..., ne pouvant être réalisés sur le site faute de matériel approprié.

« Peuvent être considérées comme activités de sous-traitance industrielle, toutes les opérations concourant, pour un cycle de production déterminé à l'une ou plusieurs des opérations de conception, d'élaboration, de fabrication, de mise en œuvre ou de maintenance du produit en cause, dont une entreprise dite donneur d'ordre, confie la réalisation à une entreprise dite sous-traitante ou preneur d'ordre, tenue de se conformer exactement aux directives ou spécifications techniques arrêtées en dernier ressort par le donneur d'ordre. »

Norme NF X 50-300

Un site pharmaceutique a besoin de collaborations externes. Celles-ci nécessitent donc la mise en place de relations client-fournisseur établies sur un partenariat basé sur une véritable relation de confiance entre le laboratoire pharmaceutique et ses fournisseurs.

La nature de cette relation client fournisseur peut être schématisée comme suit :

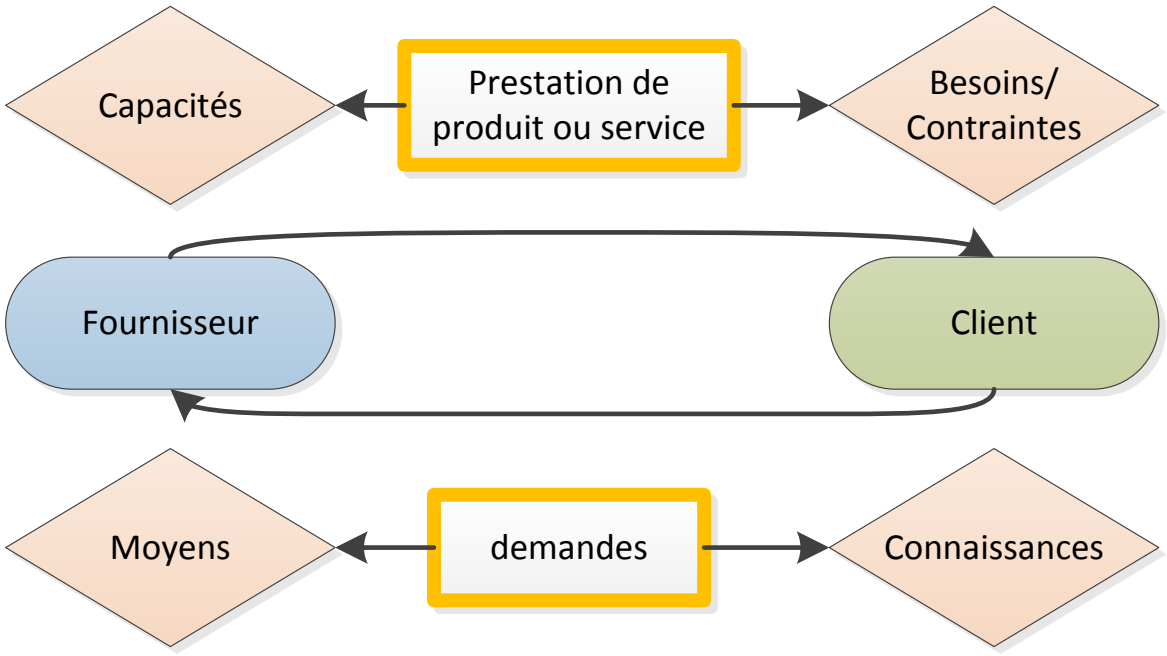


Figure 1 : Schéma d'une relation Client Fournisseur

Ce schéma d'une relation client fournisseur fait apparaître des devoirs et des obligations de la part de chacune des deux parties :

- Une expression claire des besoins : premier devoir du client, par une information précise des besoins techniques formalisés par un Cahier des Charges défini dans le Chapitre 7 du Guide des BPF, fixant les responsabilités de chacun.
- La livraison du produit ou service conforme aux besoins définis: devoir du fournisseur, en respectant le Cahier des Charges, la quantité, les délais, le coût.
- Un nécessaire équilibre entre prestations et besoins : il doit exister une correspondance entre les besoins exprimés par le donneur d'ordre et les capacités du sous-traitant à réaliser le travail demandé.
- Un contrat qui garantit la qualité de la relation : contrat juridique fixant les devoirs et obligations des parties.

Après avoir posé les bases de ce qu'est la relation client fournisseur, nous pouvons définir ce qu'est la qualité, élément indispensable de cette relation.

2. La Qualité

« Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service lui conférant l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites »

Norme NF X 50-120

Cette définition fait référence aux « besoins exprimés » du client, à la notion de satisfaction de ses besoins ainsi qu'à ses « besoins implicites » correspondant à la conformité du produit ou du service.

En effet, le client définit la qualité de manière subjective, c'est pourquoi le fournisseur a pour objectif la conformité du produit ou du service aux spécifications qui lui sont demandées.

Cette subjectivité de la qualité peut être rapprochée de celle de la beauté: elle est difficile à définir car elle n'a pas le même sens pour chacun d'entre nous….

On peut cependant distinguer :

– La qualité pour le client = satisfaction client

– La qualité pour le fournisseur = conformité du produit à des spécifications

– La qualité du produit = la qualité perçue qui se mesure par des indicateurs, par exemple le nombre de réclamations client/produit.

D'un point de vue réglementaire, les agences du médicament définissent la qualité d'un produit pharmaceutique par sa conformité aux éléments du dossier d'enregistrement.

C'est donc un système global de gestion de la qualité qui s'est installé dans les industries pharmaceutiques, et ce à tous les niveaux, afin de protéger les utilisateurs de médicaments.

Le Management de la Qualité définit les actions nécessaires pour identifier, évaluer et contrôler les risques qui pourraient survenir tout au long des processus.

Nous allons définir maintenant ce qu'est le risque.

3. Le Risque

Le risque est un aléa, un événement indésirable dont l'apparition est incertaine, mais dont la survenance peut avoir des conséquences plus ou moins graves sur la réalisation du projet.

Ce risque peut compromettre la relation client fournisseur lorsqu'il induit négativement les résultats par rapport aux objectifs prédéterminés, comme par exemple :

– Date d'achèvement

– Coûts

– Spécifications (techniques, qualité, performance, fiabilité, ...)

– Autres : Image de l'entreprise, environnement, juridique, social, ...

• Le risque peut mettre en danger le projet si les écarts par rapport aux prévisions le rendent peu acceptable ou totalement inacceptable.

• On distingue les risques exogènes (extérieurs à l'entreprise ; fournisseurs, évolution de la réglementation, politiques, sociaux, météorologie, ...) et les risques endogènes (internes à l'entreprise ; organisation du projet, mauvaises estimations, incapacité de certains services à répondre aux exigences, choix de l'entreprise, ...).

L'ICH Q9 définit le risque de la manière suivante :

« *The combination of the probability of harm and the severity of that harm* »

Autrement dit, le risque est la combinaison de la probabilité d'apparition d'un danger et de la sévérité de ses conséquences.

Cette définition permet d'identifier deux caractéristiques supplémentaires et essentielles de la notion du risque, à savoir :

- La fréquence d'apparition du risque (ou occurrence),
- La gravité de ses conséquences

Enfin, il convient d'intégrer une autre notion à la définition du risque : l'incertitude, cette incertitude affecte à la fois la fréquence de la réalisation du risque, mais également sa gravité.

Il va donc falloir évaluer ce risque et y remédier.

4. Une évaluation

« Action d'évaluer, de déterminer la valeur de quelque chose »

Larousse

Dans le domaine pharmaceutique, il s'agit d'évaluer le risque d'un processus. Cette évaluation va donner lieu à un agrément, puis à une qualification.

- ✓ **Processus** :

« Un processus est un ensemble d'activités liées, qui transforme des éléments entrants en éléments sortants et définissant une procédure comme manière spécifiée d'effectuer une activité. »

Norme ISO 9000 :2005

Chaque processus peut ensuite être subdivisé en sous unités avec chacune son élément déclencheur et son résultat final.

- ✓ **Agrément** :

«Processus démontrant que l'entité produit/producteur est capable de répondre aux exigences spécifiées»

Norme ISO 9004

L'agrément garantit donc une qualité donnée du produit, pour un coût fixé et selon les exigences de son utilisateur.

- ✓ **Qualification** :

La qualification est la finalité de l'évaluation, la mise sous assurance qualité du produit livré. Cette étape permet de passer d'un fournisseur agréé à un fournisseur partenaire. Cette action va dans le sens d'une délégation progressive de contrôles.

La qualification va être mise en place par un système d'assurance qualité dont nous allons voir le contexte général.

B. Contexte Qualité

Pour mettre en place un système d'Assurance Qualité au sein d'une entreprise pharmaceutique, il faut se baser sur les 8 principes du Système de Management de la Qualité (SMQ) sur lesquels sont fondées les normes relatives au système de management de la série ISO-9000.

Ces principes sont :

1. Orientation client

Les fournisseurs dépendent de leurs clients, il convient donc qu'ils en comprennent les besoins présents et futurs, qu'ils satisfassent leurs exigences et qu'ils s'efforcent d'aller au-devant de leurs attentes. De plus ils doivent prendre en compte leurs remarques et réagir en conséquence.

2. Leadership

Les dirigeants établissent la finalité et les orientations de l'entreprise. Il convient qu'ils créent et maintiennent un environnement interne dans lequel les personnes peuvent pleinement s'impliquer dans la réalisation des objectifs de l'entreprise. Ainsi, les dirigeants d'une entreprise doivent être impliqués à tous les niveaux de la qualité.

Chez Elanco nous avons des objectifs 2020 de la direction afin de montrer leur leadership.

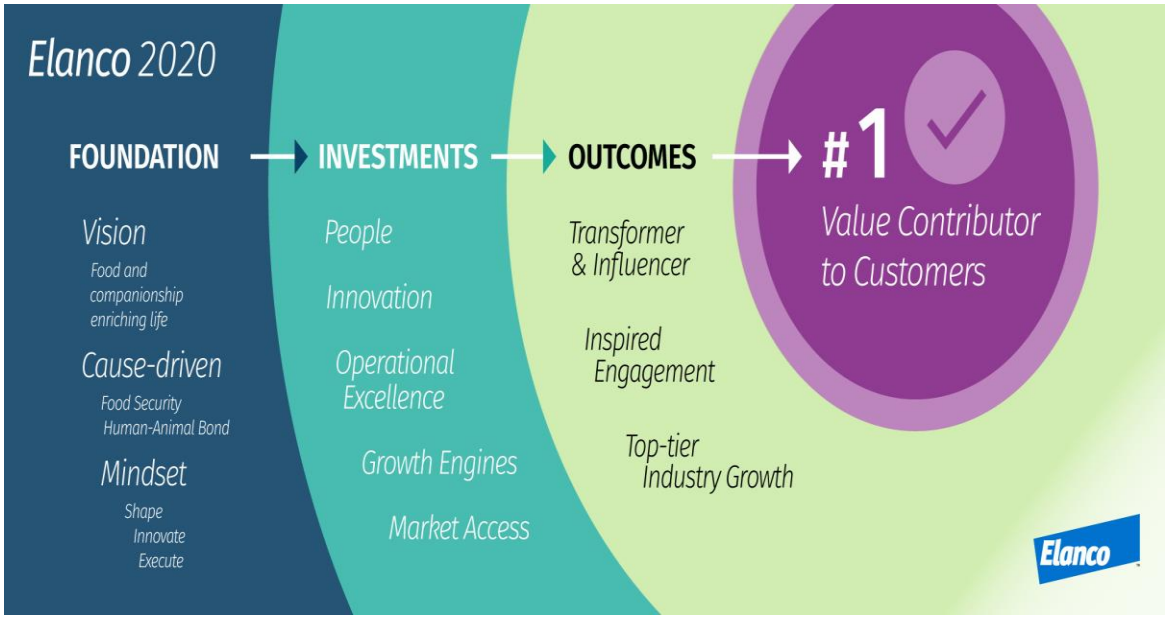


Figure 2 : objectifs Elanco2020 pour devenir le premier contributeur de valeur

Et derriere cette carte qui indique les objectifs de l'entreprise, la direction montre que la qualité est la responsabilité de tous, elle implique le personnel.



Figure 3 : objectifs Elanco2020 leadership à tous les niveaux

3. Implication du personnel

Il n'y a donc pas que les dirigeants qui doivent être impliqués au niveau de la qualité. L'ensemble du personnel, à tous les niveaux, est l'essence même de l'entreprise. Ainsi il est important de communiquer en interne afin d'impliquer chacun et d'utiliser par la même toutes leurs aptitudes.

Pour prendre un exemple, au sein de mon laboratoire j'ai mis en place un « TOP TIP FRIDAY » ou autrement dit le « rendez-vous qualité du vendredi » qui reprend les différents sujets de la qualité.

Les thèmes que j'ai abordés pour l'instant afin d'impliquer le personnel sont : Réclamation qualité, Pharmacovigilance, Qu'est-ce que la qualité ? Qu'est-ce qu'une procédure ? Pourquoi un audit ? Conduite à tenir durant un audit, Bonnes Pratiques de Documentation, Publicité, Gestion des échantillons. Ce support permet de vulgariser la qualité pour montrer qu'elle est de la responsabilité de tous. On implique ainsi les collaborateurs dans une démarche de valeur pour les clients (***Cf. annexe 1***)

4. Approche processus

Il est primordial en qualité d'avoir une approche processus écrite. Etablir, mesurer et surveiller les indicateurs sont nécessaires pour atteindre les objectifs. Un résultat escompté est atteint de façon plus efficiente lorsque les ressources et activités afférentes sont gérées comme un processus.

Une procédure écrite peut être facilement montrée lors d'un audit, elle trace l'activité, c'est l'assurance que les choses sont faites.

Le service qualité est là pour gérer les risques pouvant influencer sur les objectifs, conseiller, trouver des améliorations par le management par approche système.

5. Management par approche système

Identifier, comprendre et gérer des processus corrélés comme un système contribue à l'efficacité et l'efficience de l'organisme à atteindre ses objectifs. Le management par approche système permet une vérification automatique des processus pour voir si ils correspondent toujours à la demande.

6. Amélioration continue

De ce fait, le management par approche système débouche obligatoirement sur une amélioration continue de la performance globale de l'entreprise. Ainsi, la relation client-fournisseur et son évolution en est facilitée.

7. Approche factuelle pour la prise de décision

Les décisions efficaces se fondent sur l'analyse de données et d'informations de l'historique entre les deux parties sur la qualité, le service, le relationnel.

Il faut rendre l'information disponible pour tous.

8. Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs

Un nouveau concept est né : les RMB (Relations mutuellement bénéfiques) qui augmentent les capacités d'un organisme et de ses fournisseurs à créer de la valeur selon le huitième principe de la norme ISO 9000.

Ce sujet fondamental est susceptible de modifier les modes de management dans les entreprises et les relations clients-fournisseurs en mettant notamment en commun des acquis et des connaissances avec les partenaires.

Les relations clients-fournisseurs rassemblent les normes indispensables aux entreprises qui souhaitent optimiser leur capital client en abordant tous les aspects : achats et approvisionnements, évaluation de la conformité d'un fournisseur, essais comparatifs et démonstration de produits, satisfaction clients, sous-traitance industrielle, maintenance, analyse de la valeur. Le client avec ses fournisseurs sont interdépendants et des relations mutuellement bénéfiques augmentent les capacités des deux organismes à créer de la valeur. C'est pourquoi du contrôle traditionnel on est passé à une délégation de contrôles afin d'obtenir une relation de confiance.

Les avantages clés de ces relations mutuellement bénéfiques sont :

- Aptitude accrue à créer de la valeur pour les deux parties.
- Souplesse et rapidité des réactions face à l'évolution du marché ou des besoins
- Optimisation des coûts et des ressources.

Les conséquences découlant de l'application de ce principe sont:

- Equilibre entre les gains à court terme et les objectifs à long terme,
- la mise en commun des acquis et des ressources avec les partenaires,
- l'identification et le choix des fournisseurs clés,
- une communication claire et ouverte,
- le partage des informations et des plans futurs,
- l'établissement d'activités communes de développement et d'amélioration,
- inspirer, encourager et reconnaître les améliorations et les réalisations
- maîtrise des risques inhérents sur tout le processus

La mise en place d'une relation de confiance se fonde sur :

D'un point de vue juridique, sur la base d'un contrat signé entre les deux parties qui établit les engagements de chacun et aboutit à un cahier des charges qualité, celui-ci définit précisément et de façon exhaustive, les besoins de l'entreprise cliente, qui fixent les conditions techniques: spécifications, documentations, garanties, engagements des fournisseurs, règles de prélèvement, méthodes de contrôle, conditions d'emballage et de transport. Et ainsi définit les responsabilités de chacun.

Le cahier des charges prévoit la mise en place d'audits « qualité » et techniques : afin d'évaluer et de valider les fournisseurs et les sous-traitants et de s'assurer que ces derniers respectent leurs engagements vis-à-vis de l'entreprise donneur d'ordre et de leurs obligations relatives à ces agréments.

On peut résumer ces 8 principes comme suit :

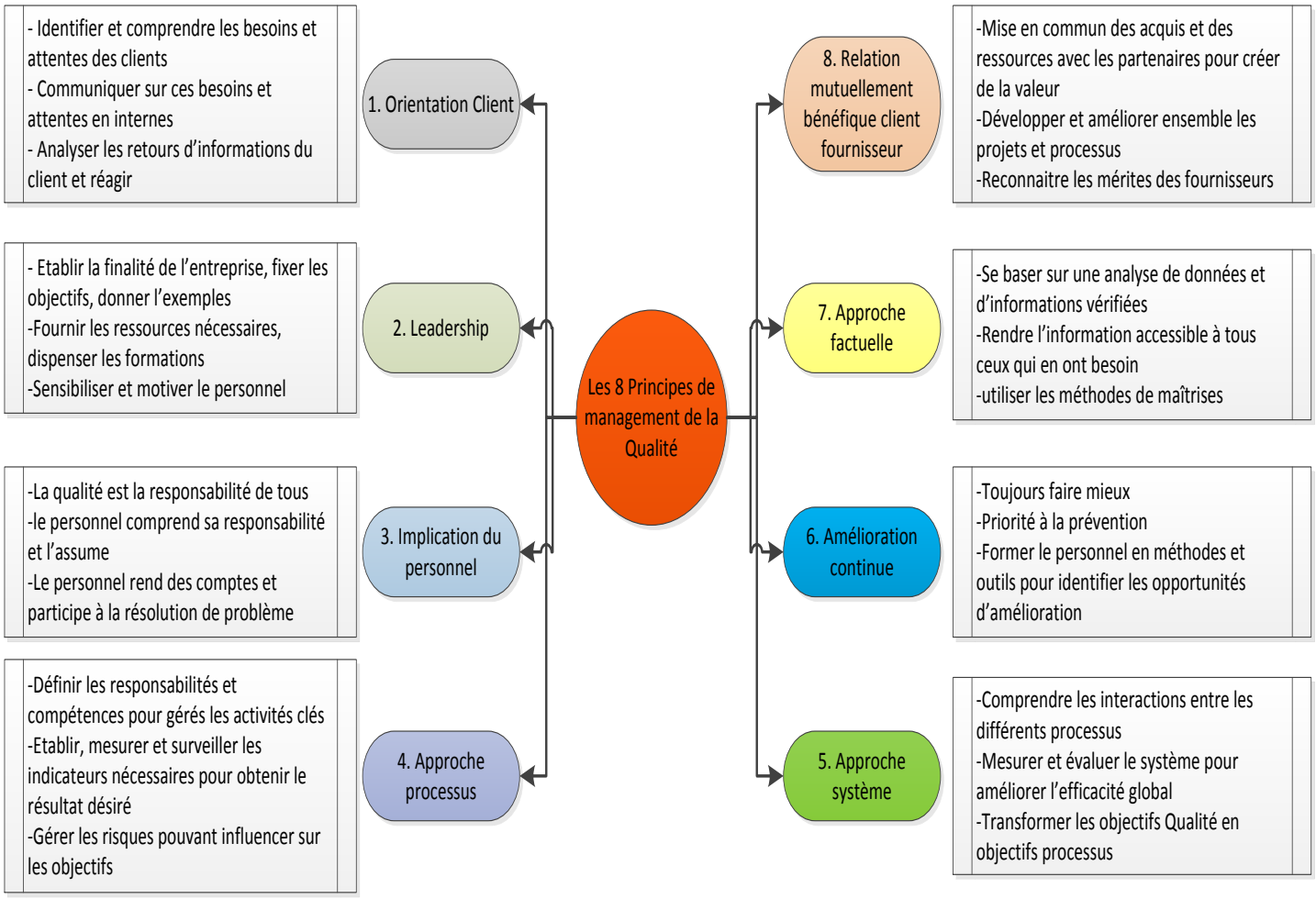


Figure 4 : les 8 principes de management de la Qualité

C. Contexte Réglementaire

Pour être fabriqué et commercialisé, un médicament doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par les autorités compétentes, autorisation administrative mentionnée à l'article L.5141-5 du Code de la santé publique.

Cette procédure existe aussi bien pour les médicaments humains que pour les médicaments vétérinaires. Cependant ce sont deux agences distinctes qui donnent cette autorisation : L'ANSM pour les médicaments à usage humain et l'ANSES pour les médicaments à usage vétérinaire. Le détenteur de cette AMM doit fabriquer un produit adapté à l'usage et ne devant pas exposer un patient à un risque remettant en cause la sécurité, la qualité ou l'efficacité du produit.

Après avoir obtenu cette autorisation, les laboratoires pharmaceutiques doivent se conformer aux Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution et aux normes ISO.

1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les établissements pharmaceutiques ayant reçus l'Autorisation de Mise sur le Marché doivent produire des médicaments à usage humain ou vétérinaire, selon les **B**onnes **P**ratiques de **F**abrication, c'est-à-dire conformes aux spécifications définies dans cette AMM.

Etablies par la Commission Européenne dans le cadre du développement des « démarches qualité », elles ont été mises en place en France en 1978.

Le respect de ces « Bonnes Pratiques de Fabrication » garantit la qualité des médicaments, par rapport aux exigences réglementaires des autorités compétentes,

Les BPF sont la traduction de leur équivalent américain : « Good Manufacturing Practices » (GMP).

Composées de 10 grands principes, (***Cf. annexe 2***) elles constituent le référentiel qualité applicable par l'ANSM, lors de ses inspections. Elles sont rattachées au Code de la santé publique et donnent les directives à suivre pour garantir la qualité du produit.

Elles ont évolué depuis leur création et intègrent désormais des textes visant à élargir le système qualité.

Les BPF sont constituées de 3 parties :

La première, divisée en 9 chapitres, rassemble toutes les exigences qui doivent être appliquées pour la fabrication de médicaments par les industries Pharmaceutiques :

1-Gestion de la Qualité

2- Personnel

3- Locaux et Matériaux

4-Documentation

5-Production

6-Contrôle de la Qualité

7-Fabrication et Analyse en sous-traitance

8-Réclamations et Rappels de médicaments

9-Auto-inspections.

La deuxième partie concerne les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments et se basent sur les travaux d'harmonisation de l'ICH Q7.

Les recommandations ICH sont des normes qui ont été décidées au sein de la conférence international d'harmonisation (**I**nternational **C**onference on **H**armonisation) créée en 1990, par les autorités de règlementation pharmaceutique et les laboratoires pharmaceutiques de 17 pays de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis.

Les directives se divisent en quatre grandes rubriques :

Q : Qualité (Quality) E : Efficacité (Efficacy)

S : Sécurité (Safety) M : Multidisciplinaire (Multidisciplinary)

La troisième partie intègre les textes de l'ICH Q9 (management du risque) et de l'ICH Q10 (Système qualité pharmaceutique) et donne des recommandations sur les exigences internationales pour la certification des lots.

Ces principes vont aussi servir de références aux Bonnes Pratiques de Distribution.

2. Les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD)

Les **B**onnes **P**ratiques de **D**istribution des médicaments font partie intégrante de l'assurance de la qualité.

L'Assurance Qualité de la distribution peut se définir comme suit :

Concept qui recouvre l'ensemble des mesures mises en œuvre pour s'assurer que les médicaments sont distribués dans des conditions permettant d'assurer la traçabilité des opérations et de respecter leur qualité.

Mises en place en France en 2005, les BPD correspondent à leur équivalent américain : « Good Distribution Practice » (GDP).

Constituées de 10 chapitres identiques à ceux des BPF, elles rassemblent toutes les exigences qui doivent être appliquées par les industries Pharmaceutiques au niveau de la distribution :

1- Disposer des moyens adéquats en personnel, locaux, matériel, d'équipement et de moyens de transport appropriés, approvisionnements, réception, stockage et manutention des médicaments, préparation et livraison des commandes.

2- Disposer de procédures et d'instructions claires et sans ambiguïté.

3- Dispenser au personnel une formation adaptée.

4- Disposer d'un système de documentation facilement accessible, permettant le suivi des opérations pharmaceutiques. Ce principe est un élément essentiel de l'assurance qualité.

5- Enregistrer et traiter, avec exhaustivité, les retours de médicaments.

De nouvelles lignes directrices des BPD sont entrées en vigueur en septembre 2015, renforçant la réglementation antérieure afin d'assurer la qualité et la traçabilité des médicaments.

La principale nouveauté est l'obligation de mettre en place et de maintenir un système qualité efficient, fondé sur la gestion du risque qualité, en ligne avec les principes des ICH Q9 et Q10, rapprochant ainsi les BPD des BPF.

Les principaux risques en distribution sont une dégradation du produit lors du transport ou du stockage, et une perte des données de traçabilité. D'où le besoin de passer d'un système qualité assurant la maitrise de ces risques géré par le service qualité, à un véritable système de gestion de la qualité à tous les niveaux de l'entreprise.

De plus, de nombreuses activités étant externalisées, les responsabilités de chaque acteur doivent être précisées dans un contrat, et le respect du cahier des charges vérifié par des audits.

3. International Organisation for Standardization (ISO)

L'ISO a pour traduction française « Organisation Internationale de Normalisation ».

Il s'agit d'une organisation non gouvernementale dont l'objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques.

La famille des normes ISO 9000 servent de référence pour le système d'assurance qualité, et comportent deux types de normes :

-Les normes « mode d'emploi » ISO 9000 et ISO 9004 : elles précisent la manière de mettre en place des systèmes qualité.

-Les normes « à certificat » ISO 9001, 9002 et 9003 : elles précisent les spécifications nécessaires à l'assurance qualité et font l'objet de la certification.

La certification est la *« procédure par laquelle une tierce partie donne une assurance écrite qu'un produit, un processus ou un service est conforme aux exigences spécifiées ».*

Norme EN 45020

La certification d'une entreprise permet de faire reconnaître la conformité du système d'assurance qualité de l'entreprise aux normes de la série ISO 9000.

La mise en place d'un système d'assurance qualité n'implique pas obligatoirement la certification. Une entreprise peut décider de prendre appui sur les normes de la série ISO 9000 pour organiser son management de la qualité sans pour autant se faire certifier.

Néanmoins la certification, en tant que preuve communicable de la qualité, est un atout concurrentiel supplémentaire pour l'entreprise.

Dans le secteur de l'industrie pharmaceutique, ces normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont applicables.

Un site exploitant pharmaceutique suit toutes les règles relatives aux BPF, BPD et les normes ISO 9000 que nous venons de voir et les agences règlementaires vérifient le bon respect de l'application de ces normes sans pour autant avoir besoin de la certification. Cependant, celle-ci sera demandée à ses fournisseurs, preuve de la qualité de celui-ci.

La mise en place d'un Système de Management de la Qualité va pouvoir se concevoir selon le schéma ci-dessous :

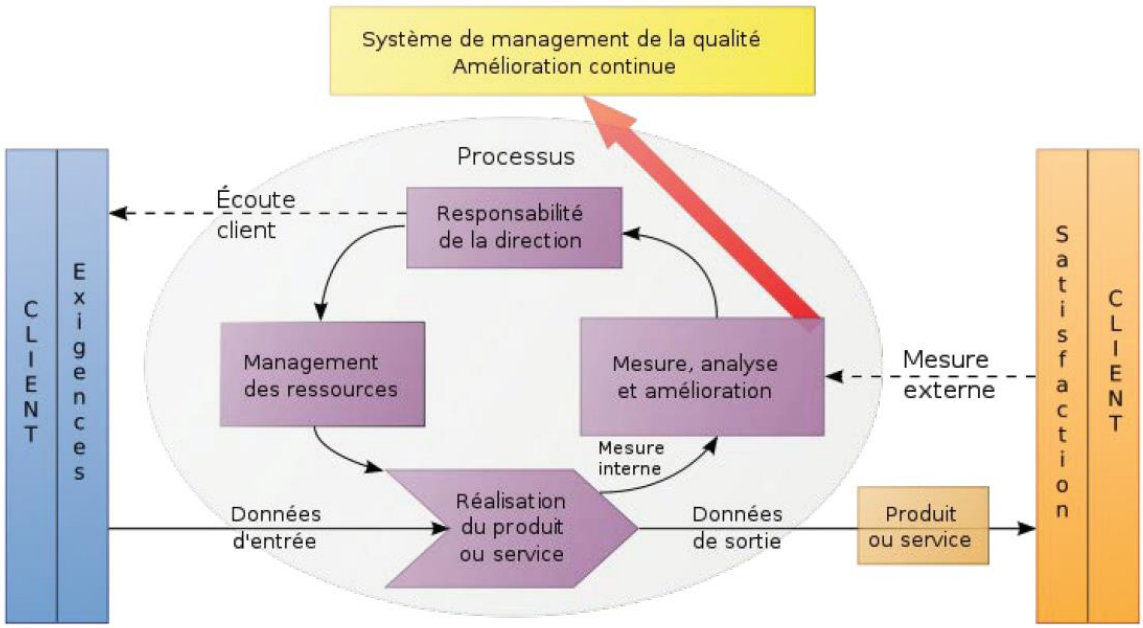


Figure 5 : Schéma d'un système de Management de la qualité

La gestion du risque qualité repose sur l'évaluation du risque qui est fondée sur des connaissances scientifiques, sur l'expérience du processus permettant d'évaluer la fréquence et la gravité afin d'assurer la protection du patient. Le niveau d'effort, la formalisation et la documentation du processus doivent être proportionnels au niveau de risque. Des exemples des processus et des applications de la gestion du risque qualité se trouvent dans les lignes directrices Q9 de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH).

Il existe donc de nombreuses normes ou référentiels concernant la gestion du risque en entreprise. Cette partie a pour objet de présenter l'ICH Q9 et son intégration dans les BPF et les BPD, qui sont les référentiels spécifiques du milieu pharmaceutique.

D. L'ICH Q9: « Quality Risk Management »

La Conférence Internationale pour l'Harmonisation, ou **ICH**, a établi en 2005 la première version de l'ICH Q9 relative à la gestion des risques au sein des industries pharmaceutiques.

L'ICH Q9 fait des recommandations et décrit le management d'une approche systématique de la gestion des risques qualité, en proposant une méthode et des outils possibles pour cette évaluation qu'elle soit prospective ou réactive. C'est la référence à suivre pour la gestion du risque, surtout qu'aujourd'hui l'ICH Q9 fait partie intégrante des BPF et BPD, comme on l'a vu plus haut.

Le champ d'application de ce texte est vaste et recouvre tous les domaines inclus dans le cycle de vie du médicament : le développement, la fabrication, la distribution, l'inspection, la revue des processus… le management de la qualité est l'affaire de tous et à toutes les étapes de la vie du médicament. Ce guideline s'applique donc aux sites de production, aux sites exploitants, aux dépositaires, aux grossistes répartiteurs… tous les corps de métier de l'industrie Pharmaceutique sont impliqués dans cette démarche.

L'ICH Q9 est utilisé comme une base ou un document explicatif pour permettre aux industries Pharmaceutiques de prendre les bonnes décisions après avoir correctement évalué les moyens à disposition et ce à moindre coût (aucun outil méthodologique dans l'ICH Q9 n'est obligatoire). L'absence de stratégie de gestion des risques peut être néanmoins considérée comme une insuffisance lors des inspections au regard des BPF.

L'ICH Q9 fournit un modèle simple de gestion des risques basé sur un processus d'identification, d'évaluation, de contrôle, de communication et de revue des risques qui agit sur la qualité des médicaments tout au long du cycle de vie.

Cependant il est essentiel de garder à l'esprit que le management du risque est beaucoup plus un comportement à adopter qu'une technique à appliquer.

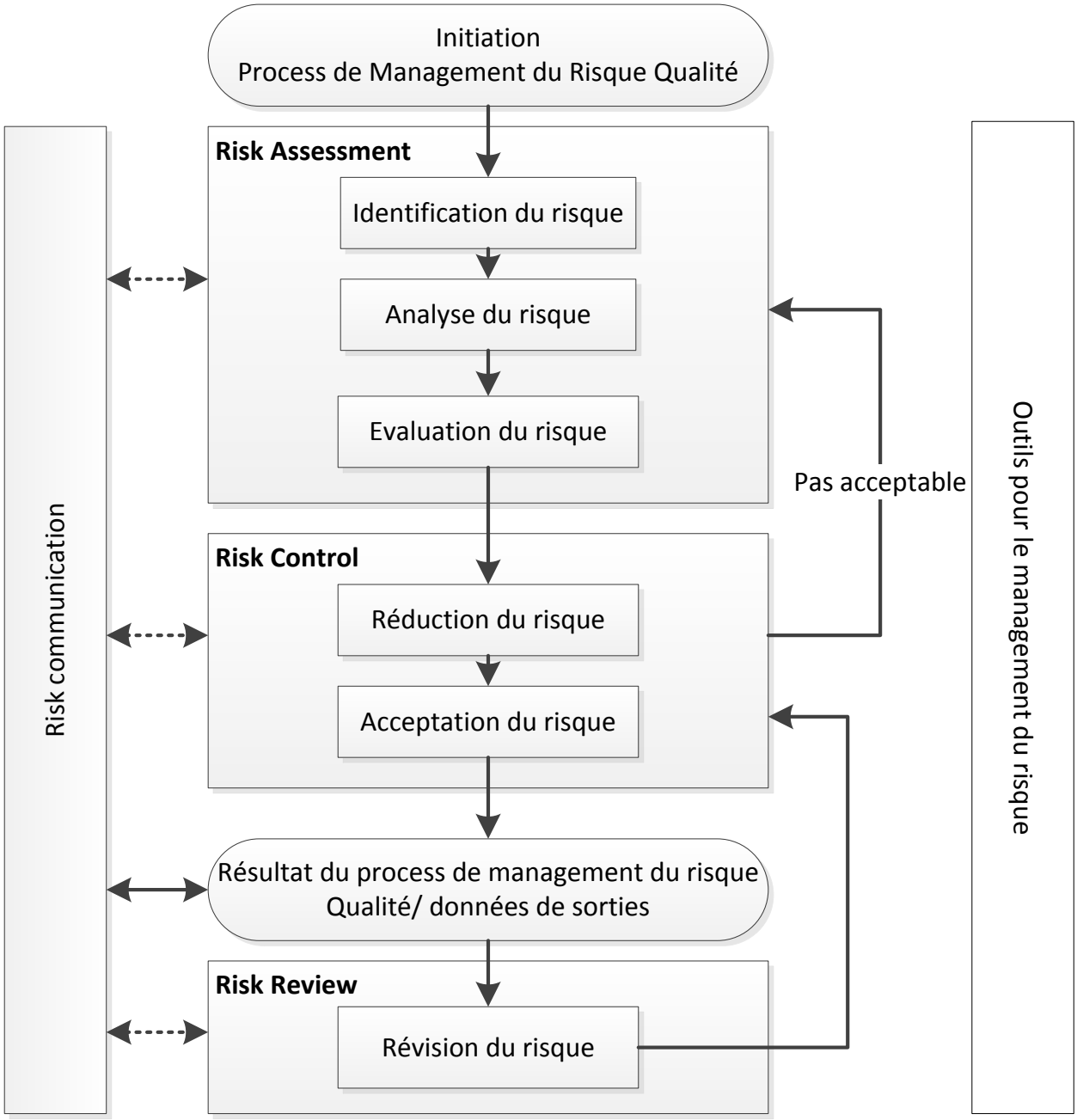


Figure 6 : Schéma du processus de gestion du risque

Selon l'ICH Q9, il y a 3 étapes dans la gestion des risques :

La première étape est l'identification, l'analyse et l'évaluation, résumée en un seul mot : « the Risk Assessment » ou « Estimation du risque », la deuxième étape est la maîtrise de ces risques ainsi que leur réduction et la troisième étape est la réévaluation périodique de ces risques.

1. Le « Risk Assessment »

Cette étape se décompose en trois actions :

- *Identifier les dangers* : par l'élaboration d'un listing de l'ensemble des dangers pour lesquels l'entreprise est potentiellement impliquée, et la description de ses dangers.
- *Analyser* : cette analyse du risque se fait en fonction de la gravité et de l'occurrence des dangers identifiés.
- *Evaluer les risques* : par l'évaluation de la criticité du risque identifié et sa priorisation.

La méthode « Risk Assessment » consiste donc à se poser trois questions :

- ✓ *« what might go wrong ? »* ou « qu'est ce qui pourrait mal se passer ? »
- ✓ « *what is the likelihood it will go wrong ?* » ou « quelle est la probabilité que ce danger survienne ? »
- ✓ *« what are the conséquences (severity) ?* » ou « quelle est la criticité du risque et comment la prioriser »

Les réponses apportées à ces questions sont donc les trois actions précitées :

- Tout d'abord, l'identification des dangers existants sur un processus donné, en fonction d'objectifs proposés. Cette démarche est souvent effectuée par un groupe de travail qui analyse les données historiques ou théoriques de l'entreprise en prenant en compte l'avis des experts concernés. D'où l'intérêt de la quatrième exigence des BPD que l'on a cité plus haut, à savoir : « Disposer d'un système de documentation facilement accessible, permettant le suivi des opérations pharmaceutiques ». Ainsi ce qui est écrit est directement vérifiable.

On aboutit à un listing de tous les dangers potentiels imaginables pour un processus donné.

- L'étape suivante est l'analyse quantitative ou qualitative de l'occurrence de chaque danger identifié, ainsi que la sévérité des conséquences associé à chacun d'eux.

En effet, lorsque l'on parle de gestion du risque par une approche qualité du management de ce risque, il faut toujours faire la corrélation entre la fréquence d'apparition du risque et sa gravité.

- Enfin l'estimation des risques permet de comparer les risques identifiés en fonction de leur criticité, définie préalablement par l'occurrence et par la gravité.

Cette comparaison permet de prioriser les risques, afin de déterminer des actions prioritaires à mettre en œuvre pour les maitriser.

La deuxième étape définie par l'ICH Q9 consiste à maitriser le risque identifié et évaluer : le « Risk control ».

2. Le « Risk control »

L'objectif de cette étape est de mettre en œuvre des actions préventives ou correctives, permettant de diminuer l'impact des risques identifiés lors de l'étape précédente (Risk Assessment).

La classification des risques, selon le niveau de criticité, sert alors de base pour décider de l'acceptation ou non du risque estimé. Ainsi, si le risque est jugé acceptable, l'entreprise peut décider de ne pas mettre en place une action corrective. Au contraire, si le risque encouru est estimé critique, les actions permettant d'en réduire la sévérité ou la probabilité d'apparition seront adoptées.

Cette étape peut donc se résumer en un choix entre deux options :

- Option 1 : le « Risk reduction »

L'entreprise agit pour réduire le risque. Cette action est fortement recommandée pour les risques dont le niveau de criticité est majeur. L'objectif est de mettre en place des actions préventives réfléchies. L'entreprise doit alors rester particulièrement vigilante vis-à-vis des actions proposées, qui peuvent induire de nouveaux risques. Il est donc opportun d'effectuer, après la mise en œuvre de ces actions, une réévaluation des risques en fonction des actions suivies.

- Option 2 : le « Risk acceptance »

L'objectif est de déterminer si un risque est acceptable ou non à partir du rapport bénéfice/risque propre à ce produit ce qui oriente les actions à mettre en place. Certains risques peuvent être définis comme acceptable par rapport au contrôle que l'on effectue déjà et dans ce cas on justifie le fait de ne pas mettre en place d'actions. Ces choix se font aux cas par cas et selon des critères spécifiques et préalablement définis.

Pour aboutir à une évaluation et un contrôle pertinent et efficace des risques, il est essentiel d'avoir dans le groupe projet des expertises différentes avec des visions différentes. La communication entre les divers domaines impliqués est une exigence de l'ICH Q9.

3. Le « Risk review »

Cette étape s'effectue plus tard dans le processus, lorsque l'entreprise a acquis un recul suffisant pour évaluer l'efficacité des actions mises en place.

La fréquence de revue dépend du niveau de risque. Elle conduit à une nouvelle cotation des risques inhérents à tout le processus considéré, et à une réévaluation de leur acceptabilité.

4. Le « Risk communication »

Il est important de communiquer tout au long du processus sur les risques afin de permettre la bonne analyse. La communication permet de passer d'une étape à une autre plus facilement et ainsi à améliorer le processus de management du risque.

Outre la présentation de la méthodologie, l'ICH Q9 propose, une description des outils utilisables pour l'identification, l'évaluation et le contrôle des risques des entreprises, ces outils sont à utiliser selon les besoins de chaque entreprise et selon le contexte.

L'ICH Q9 présente les outils suivants : Risk Ranking and Filtering, L'analyse préliminaire des risques, L'HAZOP, L'AMDEC, L'HACCP et l'arbre de défaillances. Nous allons pouvoir en étudier certains dans la partie suivante.

E. Les outils de l'ICH Q9

Le but de cette partie est de donner un aperçu général de quelques outils référencés dans l'ICH Q9 et une application rapide et ainsi voir si ces outils pourraient être utilisés dans la gestion des risques de la relation client-fournisseur. Ce n'est pas une liste exhaustive.

1. Risk Ranking and Filtering

Cet outil méthodologique, présenté dans l'ICH Q9, est uniquement utilisé pour estimer le risque et le prioriser. La méthode ne permet en aucun cas de le maitriser.

La première étape est l'estimation du risque selon divers critères. Plusieurs modèles d'estimation du risque existent, notamment la matrice des risques.

La matrice des risques

Ce modèle basé sur une estimation qualitative des risques permet d'évaluer les risques selon deux critères : la gravité et la fréquence.

La représentation graphique de cette mesure est une matrice dont l'axe des abscisses représente la gravité et l'axe des ordonnées la fréquence. L'objectif est de trouver une échelle qualitative, d'une part pour la fréquence d'apparition, et d'autre part pour la gravité des conséquences.

En santé animale, l'ANMV (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire) nous propose une application de cette méthode dans l'étude des défauts qualités afin de déterminer si un rappel de lot est nécessaire ou non.

Dans la procédure Rappel de lot, il nous est donc donné la matrice suivante qui nous permet d'évaluer la criticité du dommage et de déterminer dans ce cas la catégorie de Rappel :

PROPOSITION DE RAPPEL

Calcul de criticité du dommage : calcul de C = G x O

C criticité	O occurrence	Incident isolé	Quelques produits dans un lot <NQA	Une partie des produits d'un lot > NQA	La totalité d'un lot	Plusieurs lots concernés	VISA Anses-ANMV
G gravité	Cote	**1**	**2**	**5**	**10**	**20**	
Toxicité sur l'homme	**20**	20	40	100	200	400	
Toxicité sur l'animal	**10**	10	20	50	100	200	
Perte d'efficacité	**5**	5	10	25	50	100	
Autres effets	**2**	2	4	10	20	40	

**Nota : Dans le cas, notamment de défaut lié au conditionnement (fuyards, vaporisateurs défectueux…), la cotation < ou > à NQA peut être appliquée si le RMM peut en apporter le calcul à l'appui de la déclaration de défaut qualité. En absence c'est la cotation supérieure qui s'applique.*

Calcul du score de criticité : SCR = C x P (facteur de pondération)

SCR	Valeur de C	Dommage non démontré : P = 0.5 Dommage démontré P = 1	SCR= C x P	
P				

Niveau de criticité du Dommage et niveau de proposition de Rappel :

SCR	Dommage	Rappel de lot	Périmètre			
SCR≥200	MAXIMAL	CATEGORIE 1	Tous acteurs & Public			☐
100≤SCR<200	Critique	CATEGORIE 2	Détaillants			☐
40≤SCR<100	Majeur	CATEGORIE 3	Distributeurs en gros			☐
20≤SCR<40	Mineur	CATEGORIE 4	Fabricants Dépositaires			☐
SCR <20	Autre	AUTRE	Classement			☐
		PROPOSITION	Rappel de catégorie		Classement	☐

Figure 7 : La matrice des risques inclue dans la FiDeQ : fiche de déclaration et suivi d'un défaut qualité de médicament vétérinaire

La méthode du « Risk Ranking and Filtering » présente d'autres outils qui à la différence de la matrice du risque servent à évaluer les risques à partir de plusieurs critères quantitatifs : la méthode « +/- » ou encore la méthode multiplicative.

Ces diverses méthodes, qu'elles soient qualitatives ou quantitatives permettent d'évaluer les risques selon plusieurs critères. L'identification et l'évaluation des risques est un exercice subjectif. Le fait de découper la matrice en trois, quatre ou cinq zones est à l'appréciation de l'entreprise. Tout comme la détermination des échelles de scores pour les autres méthodes. C'est pour cette raison que l'identification des échelles ainsi que l'estimation des risques doivent être réalisées par une équipe pluridisciplinaire afin d'échanger et de mettre en commun les perceptions de chacun.

2. L’APR : L’Analyse Préliminaire des Risques

L’APR est une technique d’identification et d’analyse de la fréquence du danger qui peut être utilisée lors des phases en amont de la conception pour identifier les dangers et évaluer leur criticité. À partir de l'ensemble des dangers auxquels le système est susceptible d'être exposé tout au long de sa mission, l'APR a pour objectif : l'identification, l'évaluation, la hiérarchisation et la maîtrise des risques qui en résultent. Elle peut être aussi utilisée avec profit pendant toute la durée de vie de ce système.

L’APR d’un système couvre l’identification :

- ✓ des incertitudes sur sa mission ;
- ✓ des dangers auxquels il peut être confronté ;
- ✓ des situations dangereuses dans lesquelles il peut se retrouver volontairement ou non ;
- ✓ des scénarios conduisant à des événements redoutés ;
- ✓ des conséquences sur le système et son environnement;
- ✓ des traitements de maîtrise des risques.

3. L'HAZOP : Hazard Operability Analysis

La méthode HAZOP consiste en une analyse détaillée des problèmes de risque en opération conduite par une équipe de projet. Cette méthode permet d'identifier rapidement les principaux risques et les principales déviations de fonctionnement inhérents au design de l'installation. Cette identification tôt dans la vie du projet permettra des corrections rapides de la conception et des modes d'utilisation prévus par les concepteurs.

Les principaux avantages de la méthode sont :

- un examen systématique du projet ou de l'installation ;
- l'utilisation d'un guide (check-list) adapté aux installations examinées ;
- la facilité de fédérer plusieurs spécialistes de disciplines différentes ;
- la création d'un climat d'analyse dédramatisé face aux conséquences parfois extrêmes des risques encourus.

Par contre, l'analyse HAZOP repose sur les qualifications et l'expérience des spécialistes des diverses disciplines, qui doivent faire preuve d'intuition et de perspicacité.

La méthode HAZOP comporte quatre phases essentielles.

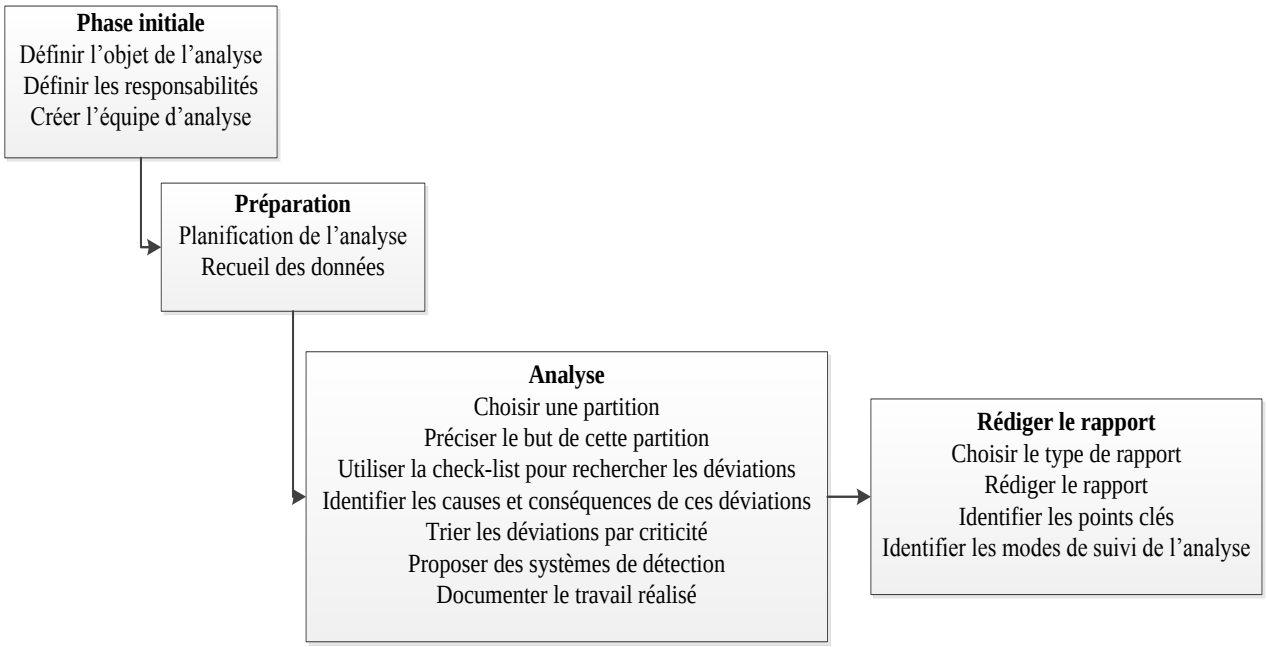


Figure 8 : Phase de la méthode HAZOP

4. L'AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

L'AMDEC est l'équivalent de FMECA Failure Mode, Effects and Criticality Analysis.

La méthode est utilisée pour lister les défaillances et estimer les risques associés, elle permet de rechercher les causes probables afin d'établir les actions préventives ou correctives à mettre en œuvre.

On distingue trois types d'AMDEC :

- ✓ Recherche des risques liés au processus
- ✓ Recherche des risques liés au produit
- ✓ Recherche des points critiques d'une prestation

Les principes repris ci-dessous s'applique quel que soit le type d'AMDEC.

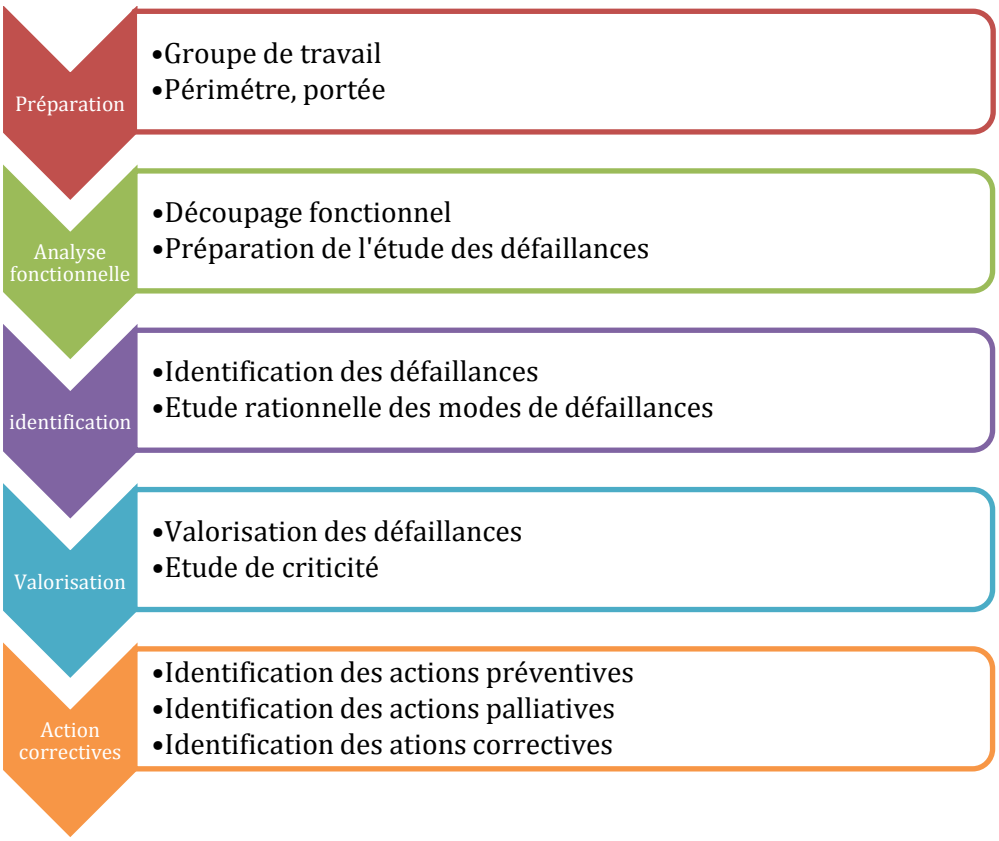


Figure 9 : Analyse AMDEC, schéma de principe

Principe de l'AMDEC

Permet d'identifier les dysfonctionnements potentiels et de les coter pour les hiérarchiser.

Q1 - L'AMDEC est une méthode de travail basée sur quatre questions de base pour nous aider à lister les défaillances :

Quels sont les modes de défaillances potentielles ? Quels sont les effets possibles de ces défaillances ? Quelles sont les causes possibles à l'origine de ces défaillances ? Quels sont les modes de détection ?

Q2 - Ces quatre questions à la base de l'AMDEC sont complétées par une seconde série de questions permettant de les coter :

Quelle est la gravité de l'effet ? (G = gravité) Quelle est la probabilité d'apparition des causes ? (O = occurrence) Quelle est l'efficacité des contrôles permettant d'améliorer la détection des modes de défaillances (D = détectabilité)

La côte de l'AMDEC permet de mettre en exergue les modes de défaillances prioritaires représentés par l'Indice de Priorité de Risque (IPR) sur lesquels il faut porter l'attention.

L'IPR est le produit de la Gravité G, la détectabilité D, et l'occurrence O : IPR=G x D x O

Q3 – Une fois que l'on a répertorié tous les modes de défaillances d'un processus donné, et priorisé les risques associés, une troisième série de questions permet de définir les actions à accomplir.

Quelles sont les actions préconisées ? Quel est le responsable ? Quelles sont les mesures mises en place, et les résultats sur la cotation de la gravité, l'occurrence, la détection et enfin sur l'IPR ?

L'AMDEC est donc une méthode qui permet de diminuer les sources potentielles de risques et permet un suivi des actions préventives ou correctives à mettre en place, en s'inscrivant dans une boucle d'amélioration continue par la gestion des plans d'actions. C'est une des méthodes les plus utilisées dans le domaine pharmaceutique actuellement.

5. L'HACCP: Hazard Analysis and Critical Control Points

HACCP est un outil systématique, proactif et préventif pour assurer la qualité du produit, fiabilité et de sécurité (voir le rapport technique de l'OMS No 908, 2003 Annexe 7). C'est une approche structurée qui applique les principes techniques et scientifiques pour analyser, évaluer, prévenir et maîtriser les risques ou les conséquences néfastes (s) de risque (s) en raison de la conception, le développement, la production et l'utilisation des produits.

HACCP repose sur les sept principes.

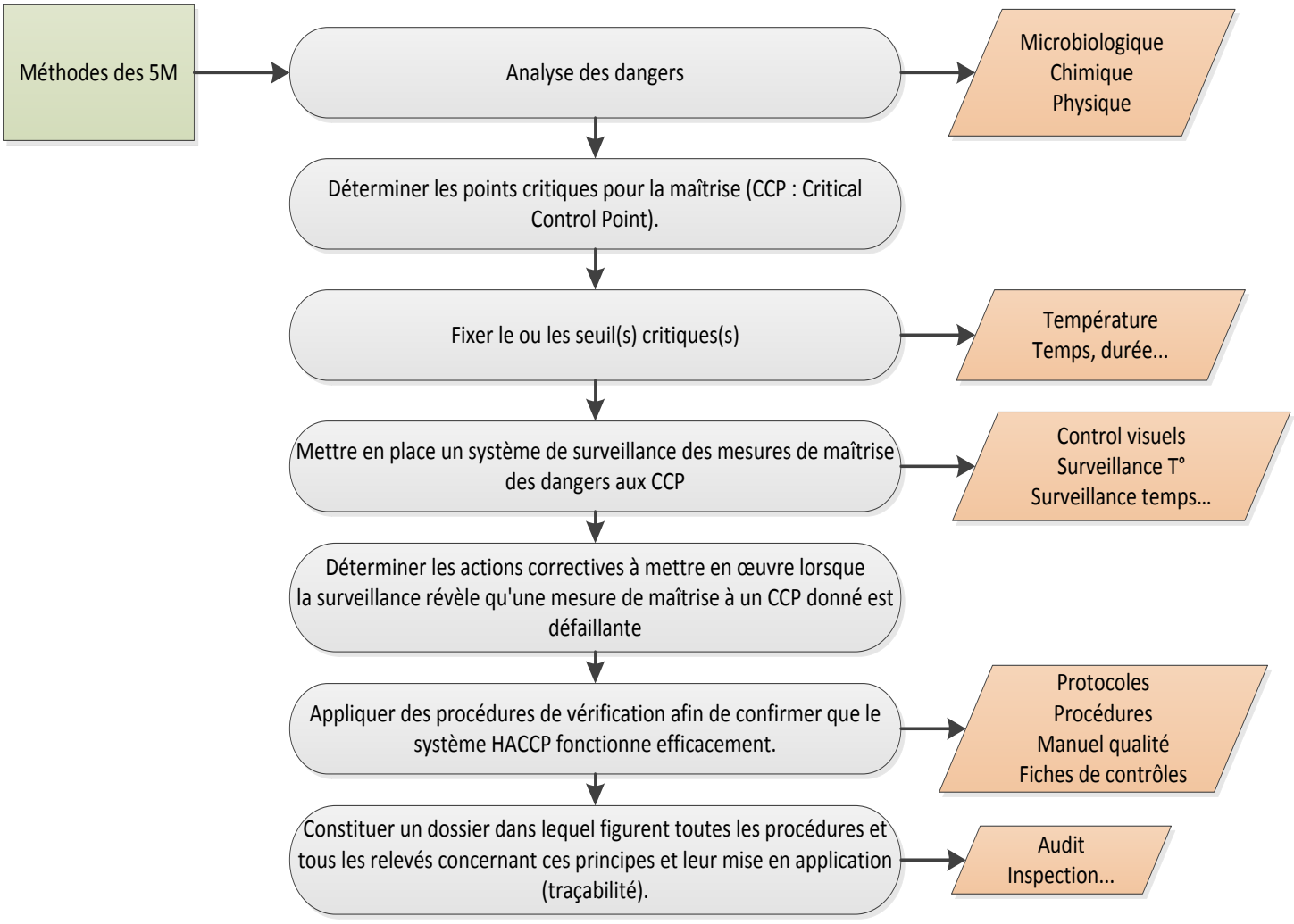


Figure 10 : Schéma des 7 principes de la méthode HACCP

C’est 7 principes sont ensuite complétés par une série de 12 étapes qui permet de respecter ces principes :

• Constitution de l’équipe.

• Définition du champ de l’étude par produit.

• Description du produit.

• Définition de l’utilisation attendue.

• Description du procédé de fabrication (diagramme), Vérification sur site

• Analyse des dangers (causes, mesures préventives)

• Identification des points critiques pour la maîtrise (CCP)

• Établissement des valeurs cibles et tolérances pour chaque CCP

• Établissement d’un système de surveillance pour chaque CCP

• Établissement des actions correctives

• Établissement d’un système documentaire

• Vérification

Cette méthode est actuellement utilisée par exemple lors d’une certification GMP+ qui est une certification de l’alimentation animale, que nous avons obtenue pour Elanco en septembre 2015.

Après avoir étudié les différentes options exigées par les autorités et les outils à notre disposition pour y parvenir nous allons voir dans une deuxième partie la méthode choisie par Elanco Global et comment nous pouvons l’appliquer au niveau de la Filiale France.

II. RISQUE FOURNISSEUR SUR UN SITE EXPLOITANT PHARMACEUTIQUE.

Dans la première partie, nous avons analysé les nombreux outils à notre disposition pour mettre en place une évaluation du risque client fournisseur.

Dans le cadre de cette thèse, nous assoirons cette étude du risque encourue par un site exploitant pharmaceutique à l'aide d'un exemple concret, celui d'Elanco, Business Unit de Lilly France.

C'est pourquoi dans un premier temps nous expliquerons la place d'Elanco France au sein du groupe américain Lilly.

Elanco France étant un établissement pharmaceutique vétérinaire exploitant, il n'exerce pas d'activité de fabrication en France mais soustraite l'ensemble de ses activités de production et de distribution sur le territoire.

Ainsi après avoir défini un site exploitant et ses responsabilités, nous verrons comment le management du risque fournisseur, imposé par le Global Lilly peut s'appliquer au niveau de sa filiale Elanco France.

A. Elanco : Division Santé Animale de Lilly France et définition d'un site exploitant vétérinaire

1. Le groupe Lilly

Le groupe Lilly a été créé en 1876 par le colonel et pharmacien ELI LILLY.

Dès l'origine, une tradition d'innovation thérapeutique a permis de mettre au point et de commercialiser des préparations qui ont marqué l'histoire de la médecine. Pour n'en citer que quelques-unes, l'insuline extraite du pancréas bovins et porcins (1920), fabrication de la pénicilline (1940), vaccins contre la poliomyélite (1950) et enfin première insuline humaine (1982). Mais c'est l'antidépresseur Prozac (milieu des années 80) qui rend l'entreprise célèbre dans le monde entier.

Lilly est présent dans 150 pays dont la France, où il s'est implanté depuis 1962 en en faisant la 4ème filiale du groupe après les USA, le Japon et l'Allemagne. La structure du groupe Lilly peut s'appréhender à partir du schéma suivant.

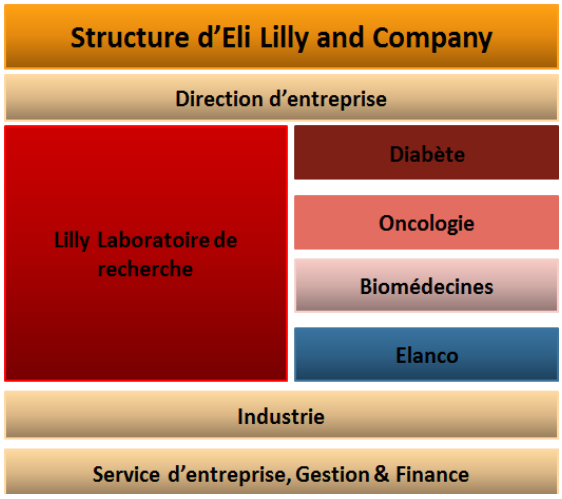


Figure 11 : Aires thérapeutiques et structures

2. Elanco

En 1954 le groupe Lilly créé une division Santé animale « Eli Lilly ANd COmpagnie » = Elanco. Elanco est aujourd'hui un leader mondial dans le développement de produits et de services ayant pour but d'améliorer la santé, le bien-être et les performances des animaux.

Elanco s'engage donc à proposer aux vétérinaires, éleveurs et propriétaires d'animaux une gamme de produits et de services innovants destinés aux espèces présentées ci-dessous:

- les ruminants : antibiotiques, antiparasitaires, maladies métaboliques, …
- les porcs : antiparasitaires, vaccins, antibiotiques,…
- les volailles : anticoccidiens, antiparasitaires, enzymes, antibiotiques, ...
- les animaux de compagnie : antiparasitaires, chirurgie, antibiotiques et autres.

Elanco France, basé à Neuilly-sur-Seine, compte aujourd'hui plus de 70 collaborateurs (siège et délégués vétérinaires). Elanco France contribue à hauteur de 11.1% du chiffre d'affaires de la filiale française du groupe Eli Lilly and Company.



Sa vision est claire : relever le défi alimentaire et renforcer les liens avec les animaux de compagnie « au service d'une vie meilleure », sous le slogan : « Food and companion ship enriching life ».

La stratégie d'Elanco est basée sur l'innovation thérapeutique, et son développement repose sur trois principaux axes : les vaccins, l'Europe et les animaux de compagnie. C'est dans ce contexte qu'Elanco réalise un business développement très important depuis 2010, ainsi :

➔ Rachat du site de production de Pfizer Santé Animale en Irlande en 2010

➔ Rachat de Janssen Santé Animale en 2011, par lequel, il développe alors la partie animaux de compagnie

➔ Rachat du laboratoire Lohmann en 2014 qui est spécialisé dans les vaccins

➔ Rachat de Novartis Santé Animale en 2015, cette dernière acquisition fait passer Elanco de la 4° place mondiale à celle de numéro 2 avec un CA de plus de 3,6 milliards de dollars derrière Zoetis mais devant MSD et Merial. L'acquisition de Novartis santé animale par Elanco comprend tous les actifs : les gammes (600 références), les neuf sites de production de Novartis, ses six centres de R & D (avec 40 projets Novartis en cours), ses filiales commerciales dans 40 pays et son personnel (3000 personnes dans le monde).

Cette acquisition est actuellement en cour de réalisation et amène chaque jour des sujets différents et diversifiés tant au niveau qualité, réglementaire, organisationnel, commercial, social….. La fusion en France des deux sociétés aboutira à la fin de l'année 2016.

L'organisation d'Elanco France est la suivante:



Figure 12 : Organigramme Elanco France

On voit bien dans cet organigramme, qu'Elanco n'a pas de site de production et est seulement un site exploitant vétérinaire. Il est donc important de définir ce qu'est un site exploitant vétérinaire afin de maîtriser les responsabilités de celui-ci.

3. Définition d'un site exploitant vétérinaire :

« Exploitant, l'entreprise comportant un ou plusieurs établissements pharmaceutiques vétérinaires se livrant à l'exploitation de médicaments vétérinaires autres que ceux soumis à des essais cliniques et que les aliments médicamenteux. L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait, ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes. L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5141-5, ou de l'enregistrement mentionné à l'article L. 5141-9, soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament vétérinaire ; »

Article R.5142-1 du chapitre 2 du titre IV du CSP

Les référentiels s'appliquant à l'établissement pharmaceutique exploitant sont :

- Code de la Santé Publique,
- Bonnes Pratiques de Fabrication,
- Bonnes Pratiques de Distribution,
- Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance,
- Les cahiers de l'Agence concernant l'étiquetage, la publicité,
- Les dossiers d'AMM,
- La Pharmacopée,
- La Directive Européenne 2001/83/CE,

Les processus clés de l'établissement pharmaceutique exploitant qui sont sous la responsabilité de Pharmacien/Vétérinaire Responsable sont les suivants :

- Vente en gros ou cession à titre gratuit:

- Gestion des réclamations commerciales,

- Gestion des échantillons,

- Gestion des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU),

- Gestion des demandes de substances actives/ standard,

- Médicaments indispensables (rupture de stock)

- Publicité :

- Contrôle et approbation des éléments promotionnels,

- Gestion des stocks, archivage et rappels des éléments promotionnels,

- Information promotionnelle et du bon usage du médicament (formation, DMOS...)

- Information médicale :

- Gestion des RCP et avis de transparence,

- Approbation des articles de conditionnement.

- Pharmacovigilance (PV) :

- Gestion des effets indésirables concernant les produits commercialisés,

- Gestion des effets indésirables concernant les produits pour essais cliniques,

- Gestion des rapports périodiques et des calendriers PSUR (*Periodic Safety Update Report*),

- Déclaration du responsable PV à l'ANVM.

- Suivi des lots, s'il y a lieu de leur retrait :

- Gestion des réclamations pharmaceutiques, Contrefaçons,

- Rappel de lot,

- Moyens informatiques de suivi des traçabilités,

- Traçabilité des lots distribués en France,

- Règles de gestion pour les produits retournés.

L'ensemble de ces processus clefs démontre que le pharmacien/vétérinaire responsable de l'établissement pharmaceutique exploitant, même s'il n'est pas établissement fabricant, est responsable de la qualité et de la sécurité du produit qu'il exploite sur le territoire français.

Comme vu précédemment, il est responsable de la qualité du produit commercialisé, ainsi il doit s'assurer qu'il est fabriqué selon les Bonnes Pratiques de Fabrication et que le dossier d'AMM suit bien les lignes directrices comme les ICH.

Il est indispensable pour l'acquéreur exploitant de s'assurer que les risques sont maitrisés ou minimisés puisqu'il en sera de sa responsabilité. On parle ici des risques pouvant avoir un impact sur la qualité et la sécurité du médicament que ce soit en termes de fabrication, distribution ou d'utilisation et de conservation.

Il est donc important de définir et maitriser les processus clés qui restent sous la responsabilité du site exploitant mais pouvant être délégués à des fournisseurs.

B. Processus de mise en place d'une relation avec un fournisseur

Pour mieux comprendre le système de l'exploitation pharmaceutique et les différentes collaborations à risque qui peuvent être mises en place, on peut le présenter sous forme de cartographie (***Cf. annexe 3***) et ainsi définir les données d'entrées et les données de sorties du système qualité exploitant qui implique la gestion de ces collaborations.

1. Processus d'achat

Le processus de mise en place d'une collaboration externe peut être schématisé de la manière suivante :



Figure 13 : Schéma du processus de mise en place d'une collaboration

La première étape est une décision stratégique : une approche d'identification et d'évaluation du besoin afin de définir le cadre de l'activité et les exigences par rapport à une future collaboration.

La deuxième étape permet de sélectionner : après la réalisation d'un appel d'offre, le service utilisateur identifie alors les fournisseurs « potentiels » qui peuvent fournir l'activité demandée.

La troisième étape : après les négociations et la validation du point de vue financier, il y a l'approbation par le service qualité suite à des analyses de risque. Cette étape fait partie intégrante du système de management de la qualité sur lequel nous reviendrons plus tard, et aboutit à la signature des contrats juridiques puis à la vérification que tous les contrôles nécessaires sont en place.

La quatrième étape consiste à implémenter l'activité demandée : pour mettre en place cette activité, il faut que le donneur d'ordre transmette au sous-traitant les savoirs et technologies nécessaires. On débute les activités :

- établissement d'un système de management de la qualité
- obtention des autorisations réglementaires,
- Identifications des ressources nécessaires,
- mise en place d'un cahier des charges qui détermine l'approche de contrôle et de surveillance ainsi que la communication entre les deux parties.

La dernière étape : est une étape de surveillance/gouvernance, on a fixé des indicateurs financiers et qualités qui nous permettent de vérifier que l'activité est réalisée conformément à ce qui a été déterminé lors de l'implémentation. Si des écarts apparaissent ceux-ci doivent être alors gérés correctement et les informations transmises à la bonne personne. Il y a une revue régulière des écarts durant toute la durée de la collaboration.

2. Identifications des risques

L'identification des risques fournisseurs est une étape importante dans la proposition d'un processus complet d'évaluation des fournisseurs. Cette étape joue un rôle primordial dans la mesure où elle permet de déterminer les types de risques potentiels qui peuvent apparaître.

Il y a deux types de risque :

- Risques liés aux fournisseurs, en tant qu'organisations
- Risques liés aux produits ou services vendus par le fournisseur

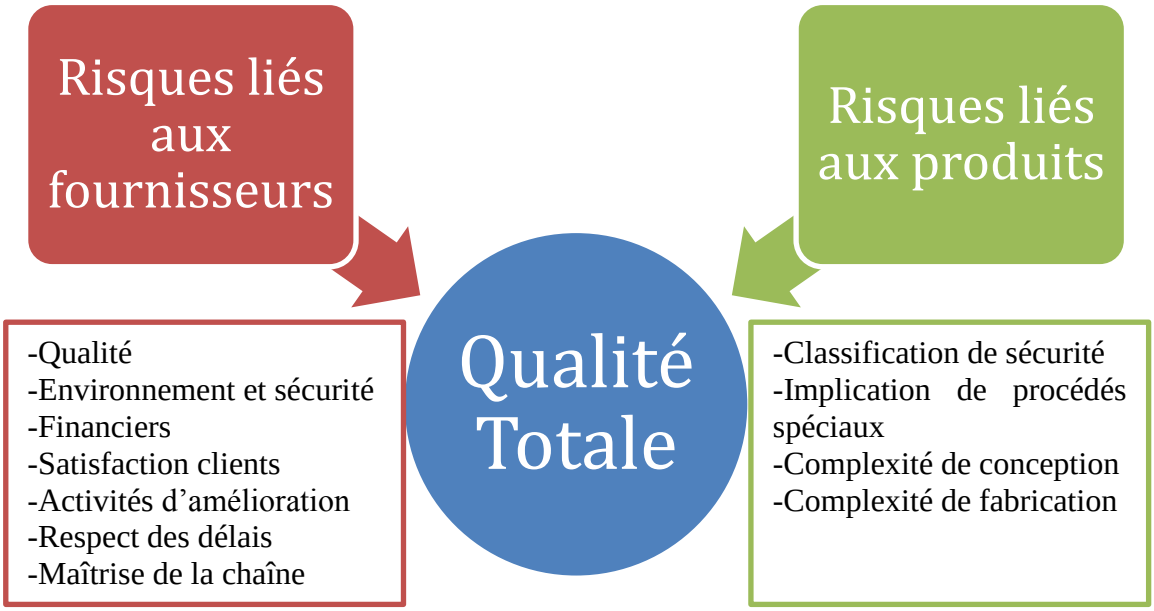


Figure 14 : Typologie des risques affectant la qualité totale.

L'identification des risques liés aux fournisseurs et aux produits est basée sur une analyse de risque déterminée par le SMQ.

C. Système de Management de la Qualité

La Qualité est un des concepts de Management qui implique une « approche » Système.

L'approche « Système » est plus un mode de pensée et d'appréhension de la réalité qu'une «technique» à proprement parler. C'est une méthode d'approche globale (holistique) qui consiste à représenter la « réalité » sous formes d'éléments en interrelation permanente avec effet de feedback.

Le « Management » est une dénomination générale pour «gestion». Il est le domaine de prédilection de l'entreprise ou d'une manière plus générale de l'organisation.

La « Qualité » est le concept le plus « flou » des trois… Systémiquement parlant, c'est un « ensemble de moyens utilisés pour remplir un ensemble d'objectifs ».

La qualité doit être au centre de l'ensemble du processus de la chaîne logistique de l'entreprise. Le SMQ va permettre de maitriser, contrôler et améliorer la qualité dans tous ses aspects. C'est pourquoi, un SMQ doit être en place dans tous les types de collaborations avec des prestataires externes.

Ce système doit inclure les standards nécessaires, la description des processus, des rôles et des responsabilités afin de maitriser les différentes activités qui peuvent être externalisées tout au long du cycle de vie du produit.

A cette fin, il faut se centrer sur la formation, le partage des informations et une bonne communication entre les parties.

Le SMQ implique la mise en place d'une analyse de risque afin de définir les points critiques ainsi que les points de contrôles qui permettront de s'assurer de la maitrise du risque tout au long de la collaboration.

Elanco doit garantir un SMQ efficace encadrant l'évaluation de ses fournisseurs.

Lors d'un audit des autorités, si l'inspecteur veut vérifier la mise en place d'un SMQ, il peut demander la liste des fournisseurs, il peut alors aller directement auditer les fournisseurs ou se

référer à ceux établis en interne, pour contrôler que les exigences sont bien appliquées en accord avec le SMQ défini.

Le SMQ doit inclure un management du risque autrement appelé QRM (Quality risk management).

1. Le Management du risque

La gestion du risque comprend:

- L'analyse du risque des activités à partir de critères définis
- Le contrôle du risque qui est garanti par l'analyse de risque.
- Les intervalles de revue du risque qui doivent être prédéterminés ou basés sur des signaux définis,
- La communication qui permet d'assurer une bonne compréhension de l'approche à tout le personnel impliqué.

L'approche QRM s'assure que :

- L'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance, l'expérience et l'historique pour la protection du patient,
- Le niveau d'attention, de formalité et de documentation est proportionnel au niveau de risque.

Donc plus le degré de risque est élevé, plus il faut de documentations (analyses, respect des protocoles, …) pour s'assurer de la maîtrise de ce risque.

On peut schématiser cette démarche comme suit :

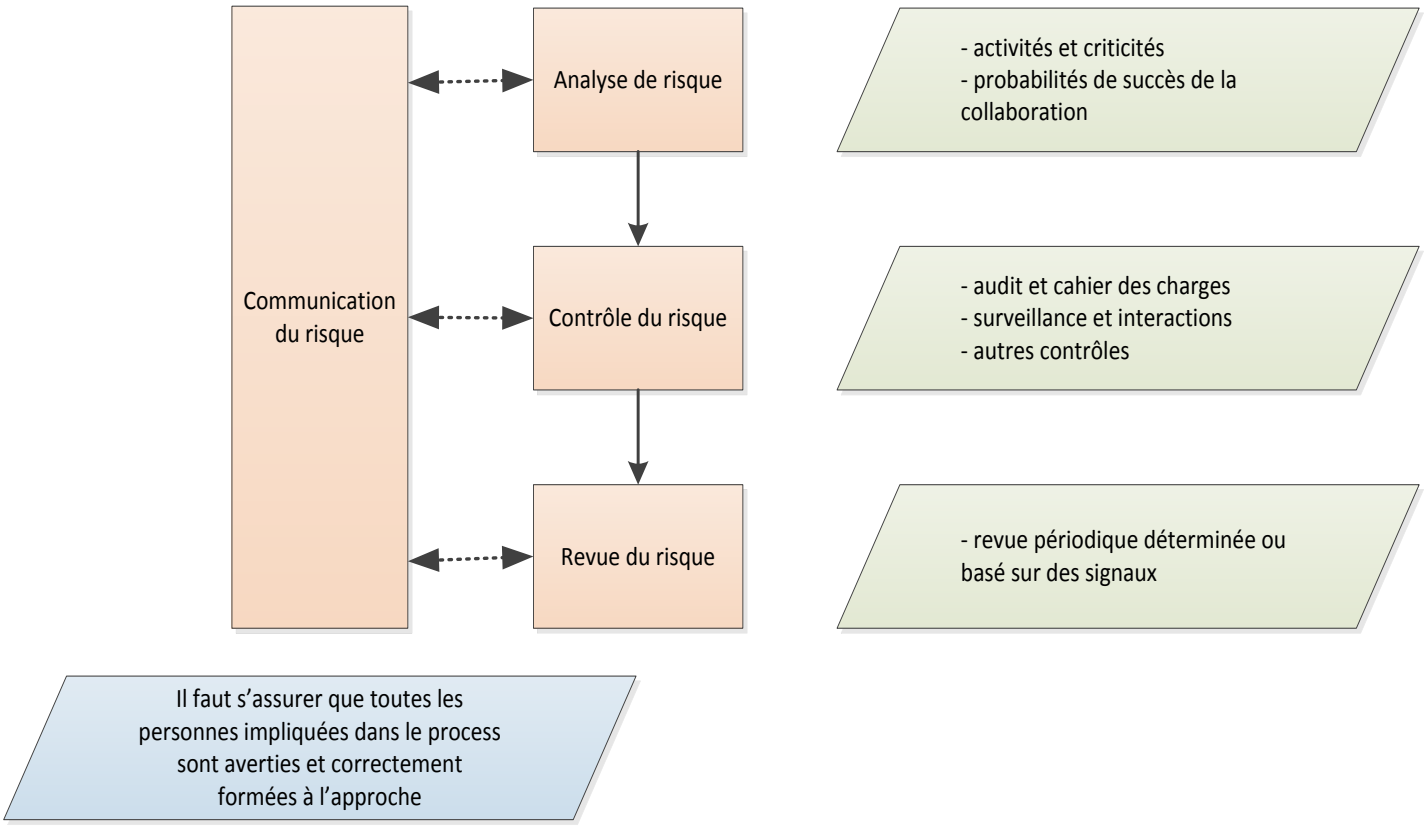


Figure 15 : Représentation du management du risque

Lorsque que l'on parle de management du risque, il est très important de définir clairement le rôle et les responsabilités de tous les acteurs intervenant dans l'activité. Il faut également s'assurer que les ressources et les managers sont impliqués de manière appropriée.

2. Les rôles et responsabilités

Pour maîtriser les risques, il faut bien établir en amont le rôle et les responsabilités de tous les acteurs qui vont intervenir, que ce soit en interne et en externe. Ce détail des responsabilités permet de se retourner contre les éventuels responsables en cas de survenue d'un sinistre.

A cette fin, on peut faire un tableau qui détaille toutes les activités et les acteurs responsables. Pour en donner une force juridique, ce tableau peut être intégré au contrat ou cahier des charges qualité.

3. Surveillance d'un processus par la mise en place de point de contrôle et son management

Après avoir défini les rôles et responsabilités de chacun, il faut mettre en place des points de contrôle afin de maitriser la réalisation de processus. Il faut faire un bilan régulier de ces points de contrôle, pour vérifier leur efficacité et les adapter si nécessaire, on obtient ainsi une vue générale du processus.

Cette vue d'ensemble nous permet de nous assurer des points suivants :

- les décisions sont prises par rapport au niveau de risque,
- le système de management de la qualité reste effectif,
- l'objectif qualité de la collaboration est maintenu.

Le niveau du personnel impliqué doit être proportionnel à la criticité, au cadre, aux risques associés, et à la performance de la collaboration.

Le management du processus de contrôle doit être établi pour :

- Evaluer les décisions d'approbation/rejet
- Fournir une vue d'ensemble du processus de management
- Revoir les performances liées à la qualité périodiquement
- Réévaluer et manager de façon appropriée le management d'un changement d'activité avec le fournisseur
- Rapporter les incidents par rapport à leur criticité
- Répondre aux actions correctives et préventives,
- Fournir les ressources nécessaires en temps et en heure

Cette liste n'est pas prédéfinie, le détail de la surveillance et les points de contrôle seront déterminés en fonction de l'activité et de l'analyse de risque qui lui est associé.

Le collaborateur doit manager et coordonner la surveillance en impliquant les différentes unités concernées. Au moment choisi, le mécanisme de surveillance doit être établi entre le laboratoire et le collaborateur externe.

D. LQS 102 Quality Management of Collaborations with External Parties: Standard Global Lilly

En tant qu'industrie pharmaceutique, Lilly doit définir ses exigences en matière de management des collaborations externes, selon les règlementations en vigueur précédemment étudiées.

La politique qualité Lilly est basée sur des valeurs telles que : « le client est notre priorité », « la qualité crée de la valeur » et « la qualité est de la responsabilité de tous ».

Le système qualité d'ELANCO est lié à celui de Lilly comme vu précédemment. Lilly est une entreprise internationale avec de nombreuses filiales. Elle a donc établi des standards que toutes les filiales peuvent et doivent respecter : les LQS, Lilly Quality Standard. Ces LQS doivent ensuite être adaptés localement à chaque filiale, en procédures locales (SOP).

L'architecture du système Qualité Elanco est représentée comme suit :

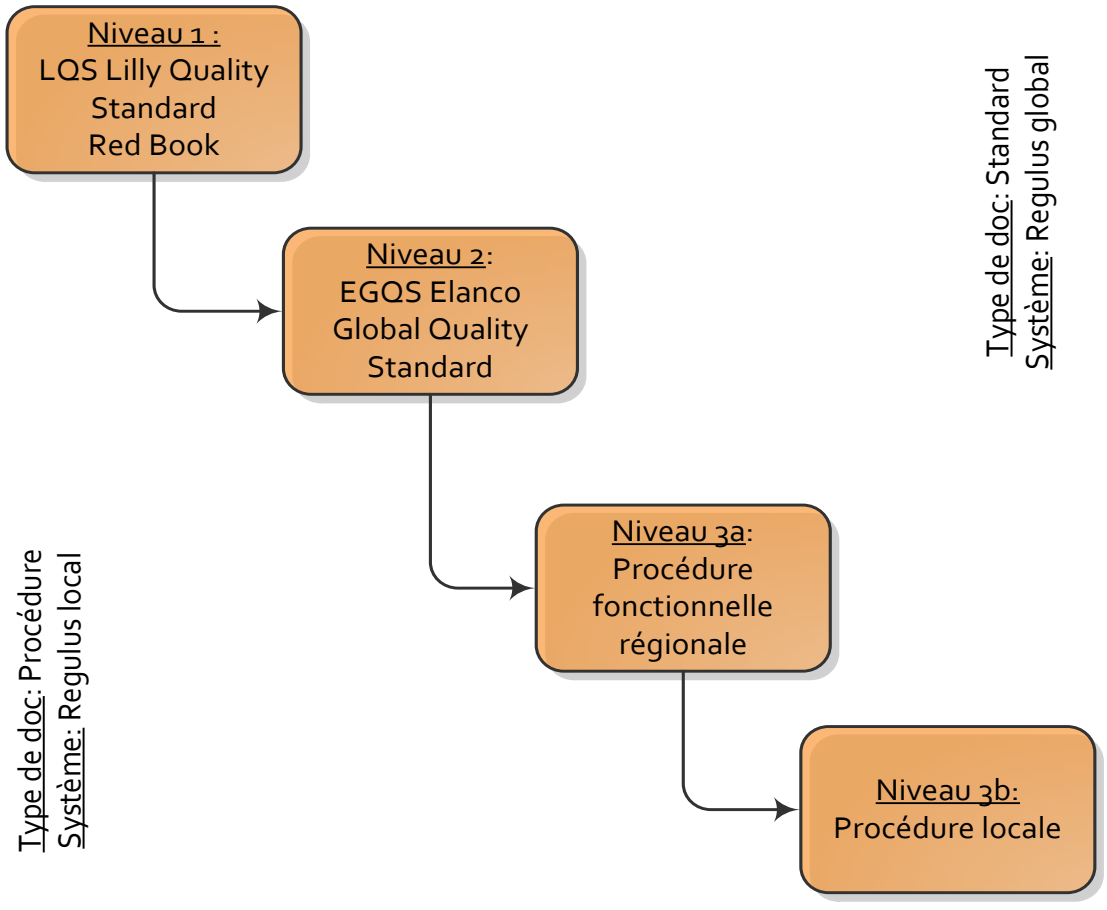


Figure 16 : Architecture du système Qualité

Au niveau de l'évaluation des fournisseurs à risque, le standard qui correspond est le LQS 102 « Quality Management of Collaborations with External Parties ».

Ci-dessous nous allons présenter ce que Lilly a défini dans le LQS 102:

1. **Objectifs**

Ce standard LQS 102 fournit les exigences pour gérer les fournisseurs pour lesquels Lilly/Elanco sera responsable au niveau juridique et réglementaire.

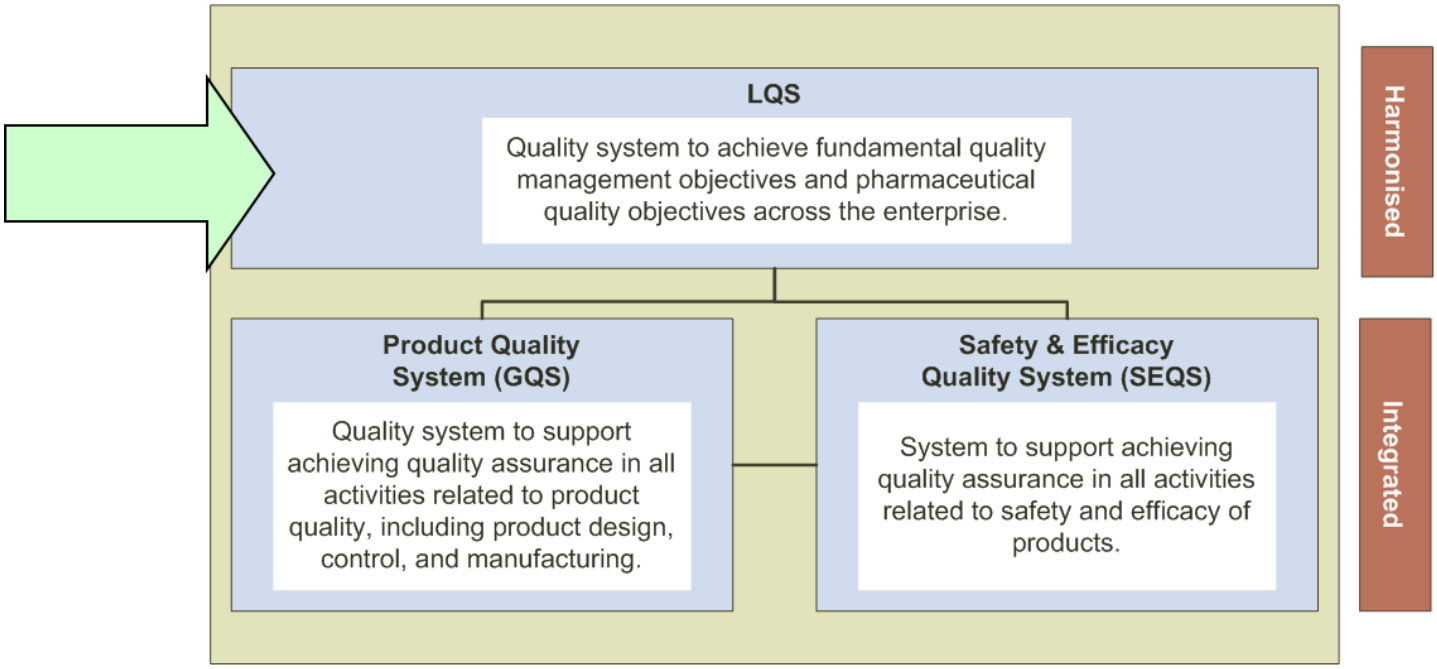


Figure 17 : Schéma global des procédures LILLY/ELANCO

2. **Concepts clés**

Un système de gestion de la qualité efficace assure la réalisation des objectifs qualité Elanco :

- Ils doivent être respectés pendant toute la durée de la relation avec le fournisseur
- Ils sont indépendants du lieu ou par qui les activités sont menées, c'est dire quel que soit le fournisseur.

Une approche qualité fondée sur les risques, Risk based approach, est basée sur la portée et la criticité des activités et la performance du fournisseur. Cette approche par risque définis des contrôles au niveau de points critiques déterminés. Le contrôle ne se fait donc pas dans la globalité de l'activité mais en fonction des risques.

3. Types de collaborations

Pour un site exploitant, il y a différents types d'activités pour lesquels on peut faire appel à un fournisseur mais qui reste sous la responsabilité du laboratoire.

Quelques exemples de collaboration :

- Site de production
- Fabricants du matériel promotionnel
- Imprimeurs du matériel promotionnel
- Dépositaires
- Distributeurs
- Consultants
- Prestataires de services

Pour manager le risque avec les différents fournisseurs le LQS 102 applique le processus que nous avons vu précédemment (B) en encadrant les différentes étapes :

a. Sélectionner

Tous les fournisseurs de services d'une entreprise ne doivent pas être managés par la Qualité. Il est donc important de déterminer la portée et la criticité de l'activité sous traitée, pour définir une liste des collaborations qui doivent être managés par la Qualité.

Pendant la phase de sélection, le service Qualité doit prendre en compte plusieurs critères comme le but de l'activité et l'impact par rapport aux exigences GxP, le risque et la « due diligence ».

La « due diligence » est un anglicisme pouvant se traduire simplement par « diligence raisonnable» ou par « l'ensemble des vérifications nécessaires ».

La « due diligence » est un processus d'examen préalable qui représente l'ensemble des vérifications à réaliser avant une acquisition ou une opération. On peut donc comprendre ces vérifications comme étant une mesure de prudence. Un des objectifs clés est de prévoir et réduire au maximum les risques.

Cette étape est primordiale et implique autant l'acquéreur que le vendeur. Les vérifications de « due diligence » portent en général sur les aspects comptables, stratégiques, économiques, juridiques et fiscaux et s'intéressent à la fois au passé, au présent et au futur de l'acquisition. De plus, le cadre de la « due diligence » ne doit pas se limiter à confirmer des faits, elle permet de soulever de nouvelles questions et interrogations qui n'ont pas été soulevées lors des premières prises de contact.

La « due diligence » est donc un processus qui vise à faire un état des lieux exhaustif de la société ou du produit à acquérir.

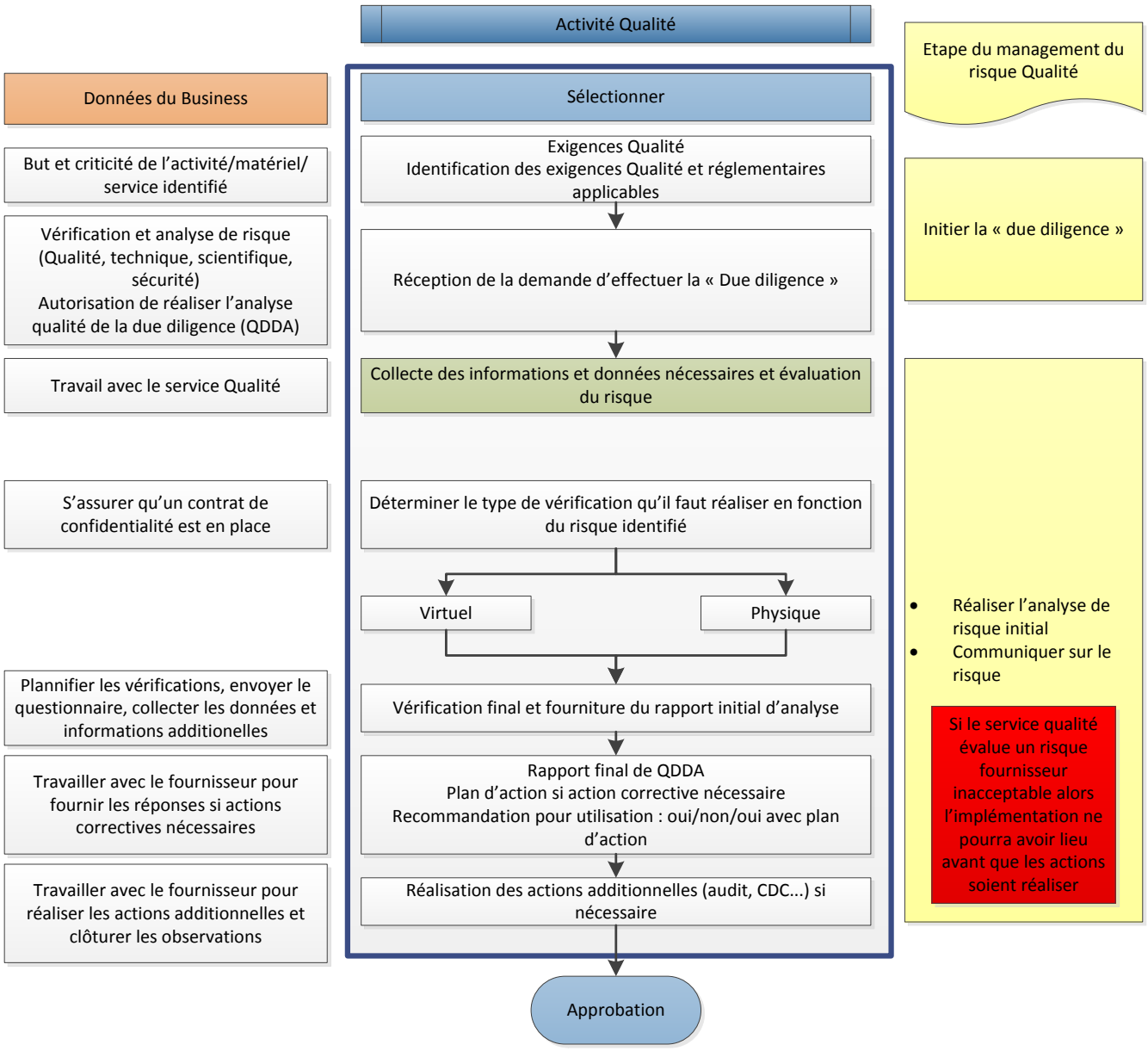


Figure 18 : Considération Qualité de la collaboration (Sélection)

Après cette étape de sélection vient l'approbation du fournisseur.

b. Approuver

Pour approuver un fournisseur il faut réaliser une analyse de risque de l'activité qu'on lui demande et définir quelles sont les actions qu'il faut mettre en place pour chaque collaboration.

- Un contrat juridique est toujours requis
- Un contrat qualité peut être requis pour bien définir les responsabilités et les détails de l'activité.

Le niveau de détails et d'approbation va dépendre de la demande et du degré de risque.

Une fois que l'analyse de risque est réalisée on déterminera le plan d'action à mettre en place en fonction du résultat du risque initial.

c. Appliquer

L'implémentation de l'activité peut commencer lorsque les contrats sont approuvés.

- Cela comprend:
  - Un plan de communication
  - La transmission des informations et technologies
  - Un audit initial (si nécessaire)
  - La définition des outils de contrôles (indicateurs financiers et qualités)
  - Etablir les exigences qualités
  - Etablir les ressources nécessaires
  - Obtenir toutes les autorisations nécessaires
  - Réaliser un « change control » afin de capter toutes les actions à mettre en places
  - Mettre à jour la liste des fournisseurs externes.

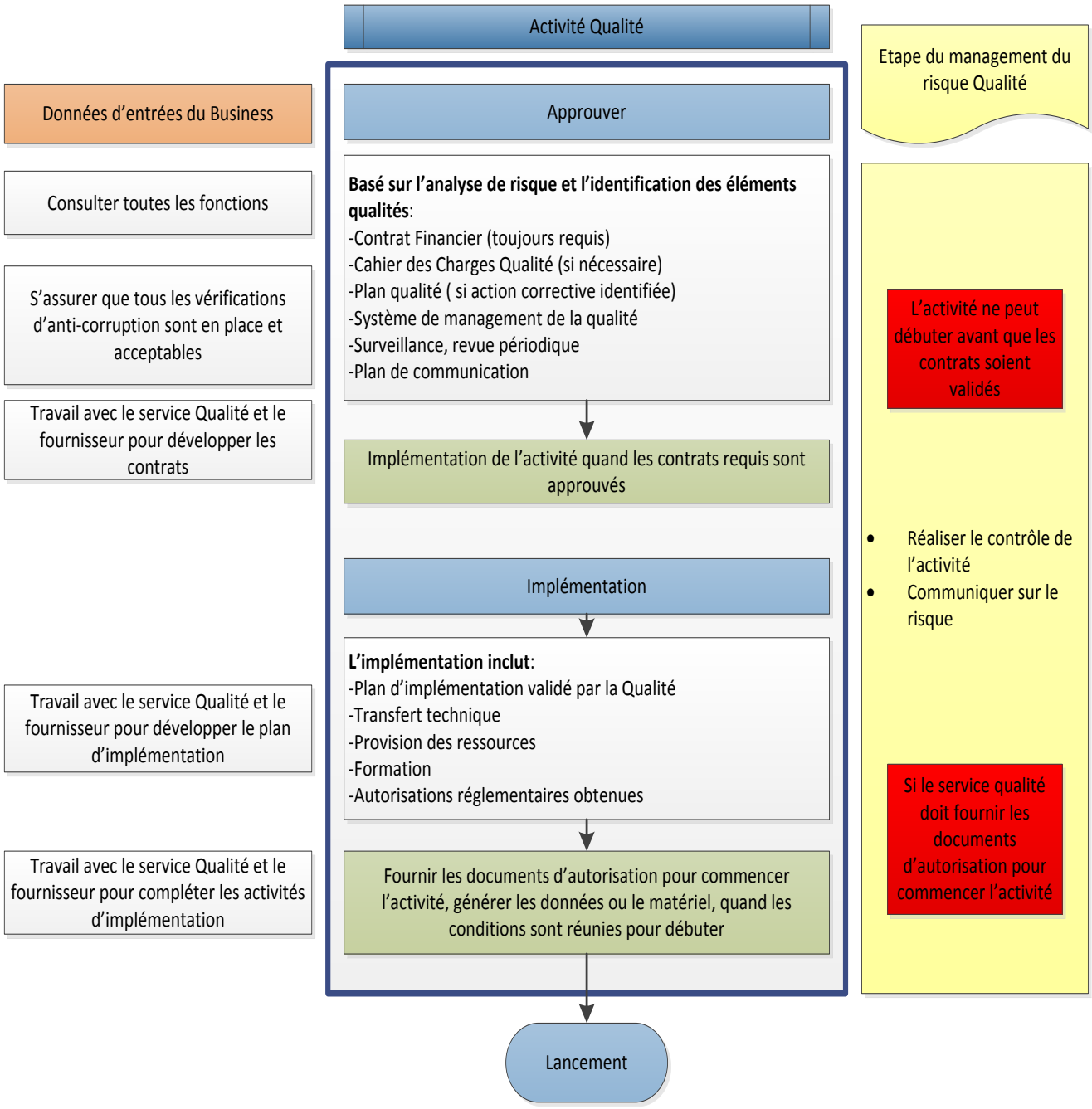


Figure 19 : Considération Qualité de la collaboration (Approbation, implémentation)

d. Surveillances/suivi

Puis une fois le prestataire pouvant avoir un impact sur la Qualité (GMP) approuvé, une évaluation qualité périodique est réalisée pour s'assurer que le prestataire GMP continue à atteindre les exigences Lilly/ Elanco et réglementaires.

La fréquence de revue périodique devra être définie au départ.

Par les indicateurs mis en place, on va pouvoir surveiller l'activité afin de déterminer si celle-ci respecte toutes les exigences. Un programme doit donc être mis en place et doit inclure:

- Les indicateurs
- Plan de contrôle business
- Fréquence audit
- Programme de surveillance

e. Conclure

La fin d'une prestation peut arriver à tout moment dans le processus de validation d'un fournisseur. Cette décision doit être correctement documentée. L'arrêt de l'activité devra être planifié et accepté par les deux parties.

Un prestataire approuvé peut être rejeté pour les raisons suivantes (liste non exhaustive) :

- performance inacceptable (KPI non atteints)
- non-respect des termes du contrat
- action / violation réglementaires
- réclamations clients
- changement majeur chez le prestataire qui pourrait impacter la qualité de la prestation voire du produit
- un problème détecté lors de l'évaluation périodique du système qualité du prestataire GMP (ex : audit, questionnaire qualité).

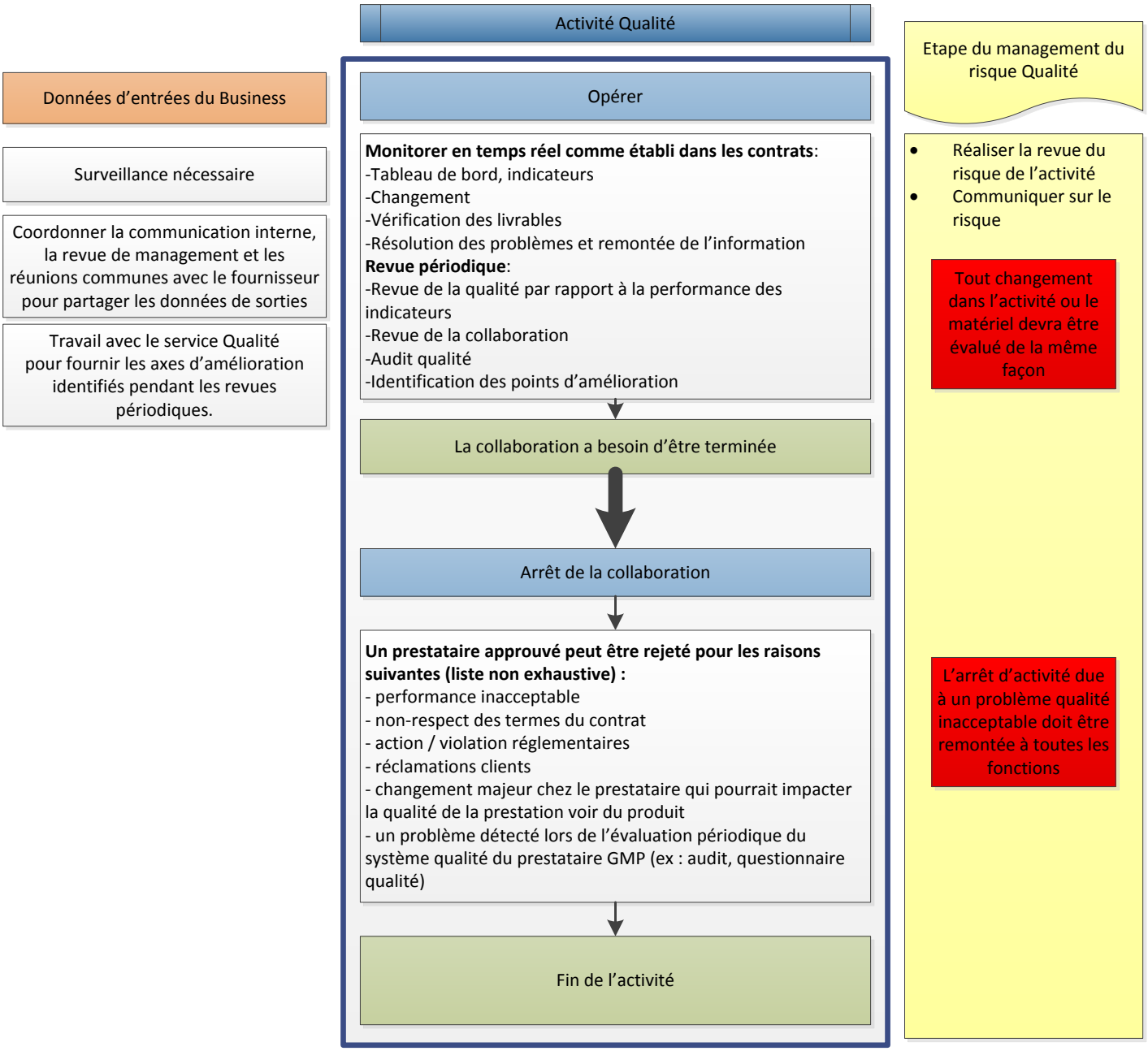


Figure 20 : Considération Qualité de la collaboration (Opérationnel, clôture)

Le LQS 102 est un standard défini par le Global Lilly, il faut maintenant l'appliquer au niveau de la filiale France, Elanco, et pour cela écrire une procédure locale.

E. Procédure Locale d'évaluation des fournisseurs

Une procédure est définie dans l'ISO 9000 comme « une manière spécifiée d'effectuer une activité ou un processus ».

Au sien d'Elanco, notre système de management de la qualité peut être représenté de la façon suivante :

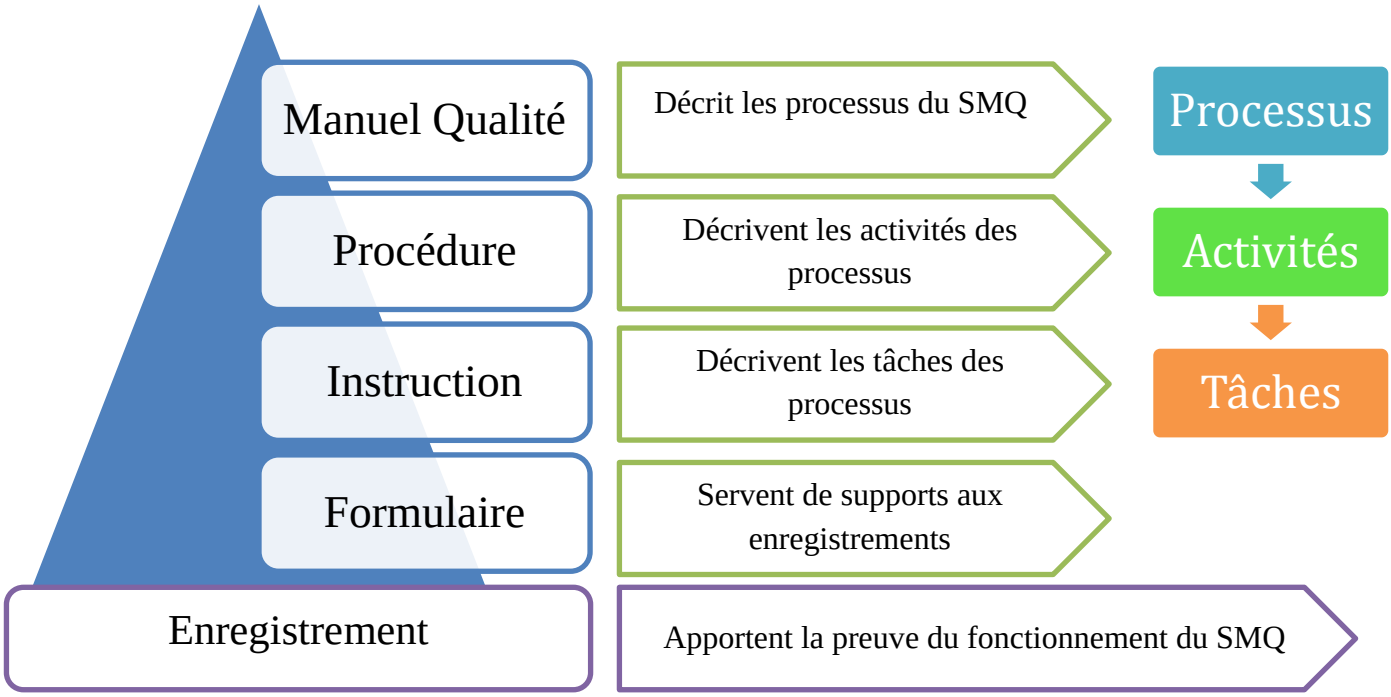


Figure 21 : Schématisation du SMQ au sein d'Elanco

On écrit donc des procédures pour décrire des activités. Ici, l'activité est la mise en place d'une collaboration avec un nouveau fournisseur pouvant avoir un impact qualité.

Il est important de mettre en place une procédure au sein du système qualité Elanco France pour gérer par la suite les futures collaborations avec les fournisseurs et permettre une amélioration continue du processus.

Cette procédure sera créée sous le nom : SOP-EL-FR-23 GESTION DES COLLABORATIONS AVEC DES FOURNISSEURS EXTERNES.

L'objectif de cette procédure est de définir le processus de sélection, évaluation et approbation lors de la mise en place d'une collaboration externe, pouvant avoir un impact qualité au sein d'Elanco Santé Animale. Cette procédure doit être en conformité avec le LQS 102 de Lilly.

Dans chaque procédure, un « flowchart », (diagramme) représente l'enchainement des différentes étapes de la procédure. Ce flowchart permet une simplification du suivi des procédures.

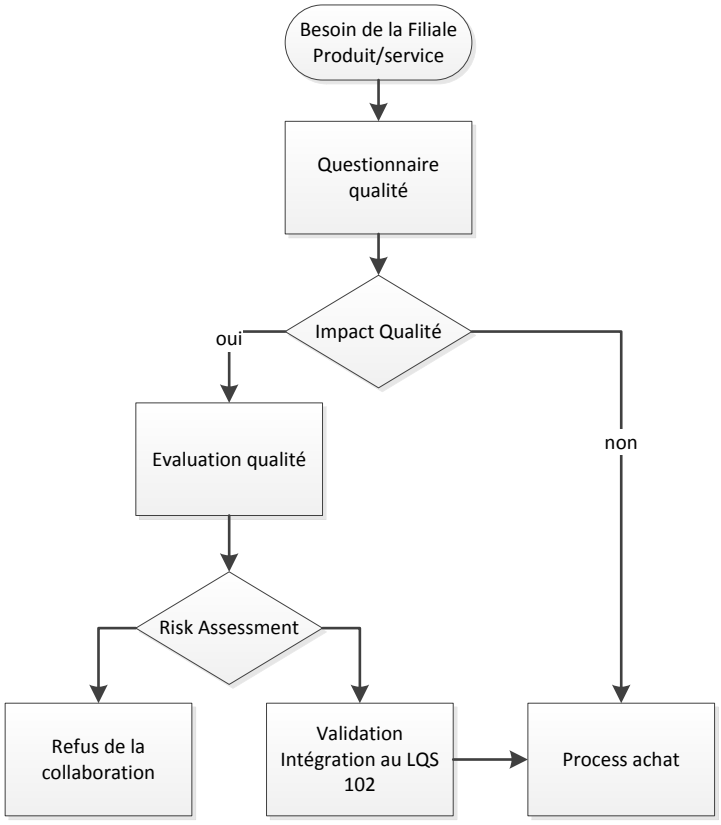


Figure 22 : Flowchart de la procédure de gestion des fournisseurs externes

1. Explications détaillées

Le processus de sélection et d'évaluation initiale d'un nouveau fournisseur est initié lorsqu'un service identifie un besoin. Le demandeur identifie alors les spécifications auxquelles le besoin doit répondre. Comme décrit dans les Bonnes Pratiques, les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre les produits ou services. 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, implique l'utilisation du questionnaire qui permet de définir si le fournisseur doit être géré au travers d'une procédure de gestion des modifications par le service Qualité.

Après finalisation du choix du nouveau fournisseur, le service utilisateur renseigne un formulaire de demande d'évaluation initiale du fournisseur et le transmet au service Qualité. Ce formulaire comprend un certain nombre d'informations relatives au fournisseur, comme son nom, son adresse, mais aussi l'explication de l'activité pour pouvoir évaluer sa criticité. Ce formulaire est ensuite complété et validé par le service Qualité.

L'évaluation qualité du fournisseur consistant à l'approuver pour utilisation.

2. Questionnaire qualité destiné en interne

Dans le cadre de cette procédure, la responsabilité appartient donc à chaque collaborateur Elanco de suivre le processus afin de s'assurer qu'il n'y a pas de risque sur le fournisseur auquel il fait appel.

Pour suivre la procédure, lorsque les collaborateurs doivent faire appel à un fournisseur externe, ils doivent remplir le Formulaire de revue des fournisseurs (***Cf. annexe 4***). Ce dernier, leur permet de savoir si l'activité qu'ils veulent externaliser a un impact qualité. Dans l'affirmative, le fournisseur doit faire l'objet de l'approbation du service qualité.

3. Formations des utilisateurs

Il est de la responsabilité du service qualité de former les utilisateurs à cette procédure pour permettre à cette dernière d'avoir un fonctionnement optimal.

Pour cela on peut se servir du système « Sucessfactor » (système de gestion de la formation interne) en place chez Lilly, on peut aussi réaliser un « Top Tip Friday » qui permettra de fixer les informations les plus importantes. On peut aussi faire des rappels lors des différents séminaires.

4. Suivi du processus

Il est important de définir une date d'évaluation pour voir si la procédure mise en place est respectée et si on peut l'améliorer en mettant en place des actions correctives et préventives (CAPA). Pour cela, on réalise une « self inspection » régulière.

La mise en place de cette procédure nous permettra de gérer les futures collaborations à risque, il nous faut maintenant réaliser l'analyse de risque des activités déjà externalisées.

III. MISE EN PLACE D'UNE EVALUTATION DES FOURNISSEURS A RISQUE

Actuellement chez Elanco France nous n'avons pas de gestion des risques de la collaboration externe ce qui est un écart par rapport aux exigences des autorités et du Global Lilly.

Il s'agit alors de réaliser l'analyse de risque des fournisseurs déjà existants, puisqu'en ce qui concerne les futurs fournisseurs le problème ne se posera plus après la mise en place de la procédure « SOP-EL-FR-23 » vu précédemment (Partie II).

Dans le Plan Qualité de la filiale France, nous avons donc pour objectif de gérer les collaborations externes selon le standard Lilly LQS 102.

La collecte des données et l'analyse des fournisseurs est un élément indispensable pour réaliser ce projet (A).

Il faut aussi définir, déterminer et planifier les actions de contrôle (B).

Cette analyse de risque va permettre de déterminer des indicateurs afin de réaliser le suivi du risque lié aux fournisseurs (C).

A. Réalisation de l'analyse de risque des fournisseurs

Cas d'une collaboration déjà existante

Lorsqu'une collaboration existe déjà avec des fournisseurs, l'analyse de risque doit être faite rétroactivement par les étapes suivantes :

- Etape 1
  - Nom, adresse et service fourni
- Etape 2
  - Compléter l'analyse de risque
- Etape 3
  - Liste des activités et plan des actions qualité

1. Définir les fournisseurs et leurs activités

Chaque activité doit être correctement définie pour réaliser l'analyse selon le LQS 102. A cette fin, il faut prendre par exemple, une liste de base au niveau des achats, puis déterminer avec l'aide des collaborateurs Elanco l'activité et les relations avec le fournisseur. Il faut réaliser un tri en déterminant si le fournisseur doit être géré ou non par le service qualité.

On s'appuie sur les définitions suivantes pour effectuer ce tri, celles-ci sont destinées à aider à décrire les activités exercées par un fournisseur pouvant avoir un impact qualité (cette liste est non exhaustive).

- Réclamation Qualité ou pharmacovigilance : tout prestataire de services qui est impliqué (mais pas nécessairement compris) dans l'enregistrement, le suivi, et la coordination logistique des événements indésirables et / ou des réclamations relatives aux produits.
- Fournisseur de matière première : tout prestataire de services qui fournit à Elanco des matières premières de fabrication.
- Matériel promotionnel : tout fournisseur de services qui produit et / ou distribue des articles ou matériels de promotion des produits Elanco (kits de diagnostic,, les systèmes d'administration) aux clients Elanco,
- Centre d'appel : tout prestataire de services qui est impliqué (mais pas nécessairement compris) recevant et / ou traitant les demandes des clients et / ou des effets indésirables et / ou des réclamations qualité.
- Recherche clinique: tout fournisseur de services qui fournit l'exécution et / ou des informations de recherche préclinique ou clinique qui peuvent finalement être utilisées dans le cadre des activités d'enregistrement pour un produit Elanco.
- Laboratoire externe: tout prestataire de services qui exécute les tests de produits d'analyse, les tests de dosage d'alimentation, et / ou les tests du programme de stabilité du produit pour le compte d'Elanco.

- Fabricant (CM, Contract Manufacturer): tout fournisseur de services qui est sous contrat pour fabriquer tout ou partie d'un produit Elanco.
- Force de ventes sous contrat: organisation qui est engagée pour effectuer des ventes et / ou des activités de marketing pour Elanco.
- Distributeur (stock sous la responsabilité d'Elanco): tout fournisseur de service autre que le fabricant d'origine qui stocke et/ ou distribue les produits au nom d'Elanco.
- Gestion de document GxP: tout prestataire dont les services peuvent inclure l'examen des documents et des processus d'approbation, de stockage et / ou d'archivage de document contenant des informations critiques selon les GxP. Ces services peuvent être facilités par une solution informatique.
- Site de production Elanco et Lilly: tout site de fabrication du réseau Elanco ou Lilly interne qui produit tout ou partie d'un produit pour Elanco.
- Transporteur: prestataire de services qui gère tous les besoins logistiques afin d'expédier un produit par voie terrestre, aérienne ou maritime (ceci peut inclure l'importation et l'exportation).
- GxP Consultants: tout fournisseur de services engagé pour le transfert des connaissances de GxP (la formation, la production et / ou l'examen de la documentation et des avis de danger médicales ou de santé).
- Fournisseur de service IT: tout fournisseur de services informatiques, par exemple: logiciels.
- Étude de marché: tout prestataire de services qui réalise une étude de marché pour le compte d'Elanco. .
- Emballage et étiquetage: tout fournisseur de services (similaire à CM) qui fournit toutes les opérations, y compris le remplissage et étiquetage d'une matière première, produit intermédiaire, médicament ou produit en vrac. Il se réfère également à tout matériau destiné à les protéger pendant le stockage ou le transport.

- Imprimeur: tout fournisseur de services qui produit des matériaux d'emballage imprimés.
- Centre d'archivage: collaboration qui gère le cycle de vie des documents qui comprend la réception, le dépôt, le maintien, l'archivage et l'élimination sécurisée selon le calendrier de conservation des dossiers à la demande d'Elanco.
- Alliance stratégique: terme général utilisé pour décrire une relation de collaboration formée selonun accord juridique entre deux (ou plusieurs) sociétés distinctes qui restent indépendantes, mais acceptent de travailler ensemble sur un'intérêt mutuel. En règle générale, ces collaborations sont caractérisées en tant que Co-développement et / ou Co-commercialisation, où les risques et les avantages sont partagés.

Au niveau de la filiale France on a donc fait un état des lieux des fournisseurs actuels, afin de sélectionner les fournisseurs ayant un impact qualité, fournisseurs dit « à risque ». Ces fournisseurs feront ensuite l'objet d'une analyse de risque.

On obtient une liste de fournisseurs à risque (***Cf. annexe 5***) et on peut ainsi compléter le tableau détaillant leur nom, adresse et activités.

On a volontairement enlevé les sites de production puisque ceux-ci sont compris dans notre contrat avec Speke, siège Européen Elanco. En effet, Elanco a une gestion régionale pour ses produits et la responsabilité des sites de production est prise par le siège Européen basé à Speke qui réalise la vérification de la libération des produits.

Afin de réaliser une analyse de risque de ces fournisseurs, il faut déterminer les critères objectifs sur lequel on va baser cette étude.

2. Définir les critères d'examen du risque

Pour définir les critères d'examen du risque, il faudra déterminer le niveau d'évaluation qui va s'y référer.

Le risque est classé en:

High = criticité élevée,

Medium = criticité moyenne

Low = criticité faible.

En fonction des paramètres suivants :

a. la nature de la prestation et sa criticité par rapport au produit ou procédé

b. les processus de contrôle employés par le prestataire de service

c. le niveau de contrôle et l'implication de Lilly/Elanco dans les activités du prestataire de service.

La classification du risque peut être abaissée en fonction de facteurs de mitigation, tels que :

a. Le prestataire de service fournit les ressources mais l'activité est conduite sous un niveau approprié de supervision Lilly,

b. Le prestataire de service a des procédures en place, et/ou un système qualité pour atténuer les risques identifiés

c. L'endroit où le service est rendu (ex : service effectués chez Lilly)

d. Le type de formation du prestataire de service (prestataire formé aux procédures Lilly ou aux autres standards reconnus),

e. L'accréditation approuvée par autorité réglementaire ou nationale ou la participation à un consortium reconnu (ex : ISO9001, COFRAC, TAPA, …).

Par exemple, on va déterminer qu'un des critères d'examen du risque va être l'apparition des réclamations qualité. Par conséquent, s'il n'y a aucune réclamation, cela veut dire que le risque est considéré comme faible. Si par rapport aux ventes, on considère que le nombre de réclamations est modéré, le risque sera alors moyen. En revanche s'il y a beaucoup de réclamations alors le risque sera élevé.

On part du tableau suivant qui nous est imposé par le global pour en définir un qui soit applicable pour l'évaluation de nos fournisseurs.

	Low	**Medium**	**High**
Surveillance data and information (e.g., external regulatory data, pre-determined or other signals)	No signals	Moderate number of signals	High number of signals
Routine periodic performance data e.g., quality metrics such as deviations/non-conformities and notification to management (NTM)	Level 1 deviations/non-conformities, no trends identified	Level 2 deviations/non-conformities and/or sufficient number of Level 1 deviations indicating a trend	High volume of deviations/non-conformities, including occurrences of severe/critical events/incidents (Level 3 deviations and/or NTM)
Routine periodic performance data e.g., KPI metrics	KPIs within expected/agreed values	Some KPIs not meeting expected/agreed values	KPIs consistently not meeting expectations
Audit findings during review period	No audit observations	Operating unit/function to adapt/define medium	Significant audit observations, including major, critical or repeat observations
Data from the Governance & Management Review	No, or low number of issues observed during the collaboration	Issues identified but not having significant impact on product or service	Significant issues observed during the collaboration, e.g., agreement(s) not being adhered to
This has been intentionally left undefined/blank for the User to adapt	Operating unit/function to adapt/define low	Operating unit/function to adapt/define medium	Operating unit/function to adapt/define high

On détermine le tableau suivant pour la France :

	Low	Medium	High
a. Risks associated with the external activity (an intrinsic risk estimate):			
Does the external party's activity have potential to significantly impact patient safety, regulatory commitments, Lilly business, efficacy and/or product quality?	Unlikely or not applicable	Could have moderate impact, but not major	Yes -this external party is responsible for key deliverables in these risk areas
How many GxP business functions does the external activity span?	One (e.g., GMP)	Two (e.g., GMP, GVP)	Three or more (e.g., GMP, GVP, GPP, GCP)
What is the volume of work/service placed with the external party e.g., volume of consignment stock	Low volume or all non - consigment stock	Moderate volume	High volume
Probability of Adverse Event/Product Complaint (AE/PC) capture	Not applicable or unlikely	Anticipate some AE and PC capture	Probability of significant volume
This has been intentionally left undefined/blank for the User to adapt	Operating unit/function to adapt/define low	Operating unit/function to adapt/define medium	Operating unit/function to adapt/define high
b. Risks associated with external party (a compliance-related risk estimate):			
Prior collaboration history with Lilly	Has previous history with Lilly, good performance and consistent quality	Little or no history with Lilly	No history with Lilly, or inconsistent quality, or poor performance/collaboratio n history
Previous audit history i.e., regulatory compliance information	History of successful audit(s)	Little or no known audit history	Poor audit performance/history, with major audit observations
External accreditation(s) e.g., ISO	Holds all relevant recognized external accreditations for the work placed	Holds a recognized external accreditation	Holds no recognized external accreditations, or has failed an accreditation inspection
Experienced external party	Experienced, established and known external party	Some experience (1-3 years)	New to activity, inexperienced (<1year) or unknown entity
Capability of organization/infrastructure, such as staffing levels or facilities	Data indicate appropriate capability for activity	Data highlights a potential risk	Data indicates external party may not be capable
This has been intentionally left undefined/blank for the User to adapt	Operating unit/function to adapt/define low	Operating unit/function to adapt/define medium	Operating unit/function to adapt/define high

Après avoir défini le critère d'examen du risque on détermine le niveau de risque de chaque fournisseur. Par rapport à chaque niveau de risque, il faut mettre en place des contrôles adéquats et les associer à des actions de contrôle (audit, questionnaires, …).

3. Définir les mesures de contrôle du risque

Les mesures de contrôle du risque doivent être définies en fonction de la criticité du fournisseur.

Par exemple, un risque élevé nécessitera un audit tous les ans ou tous les deux ans, alors qu'un risque faible sera géré soit par un audit moins fréquent soit seulement par un questionnaire.

On peut se baser sur le tableau suivant qui nous est imposé par le global pour le contrôle de nos fournisseurs :

	Low	**Medium**	**High**
Audit schedule/program	Audit frequency determined by operating unit based on continued low risk classification e.g., operating unit decides	Moderate frequency of audits e.g., 4 years	Audit program with a higher frequency of audit e.g., every 2 years
Ongoing performance monitoring, including level of Lilly oversight interactions	Limited number of key metrics collected/collated e.g., reporting/submission cycle-time and reconciliation metrics	Collect and review metrics within Lilly	Significant performance monitoring e.g., via joint meeting with Lilly and External Party operational groups
Key Performance Indicator (KPI) controls i.e., the defined/agreed critical quality attributes (CQAs)	Define and monitor limited number of KPI controls to ensure CQAs covered	Define and monitor KPI controls to ensure CQAs covered	Define and monitor significant/key KPIs to ensure successful delivery of activity and that CQAs adhered to
Level of Lilly supervision required to manage external party collaboration activity	Lower level of mitigating control agreed e.g., virtual Lilly oversight	Moderate level of Lilly oversight/supervision via virtual and on-site means	Level of oversight/supervision may warrant Lilly personnel presence to oversee activity real-time or periodically
Business/Safety/Quality Agreement, as applicable	Operating unit/function decides frequency of Agreement(s) review, revision and maintenance	Operating unit/function decides frequency of Agreement(s) review, revision and maintenance	Agreements reviewed, revised and maintained every 3 years
Due diligence	Prior to the introduction	Prior to the introduction	Prior to the introduction

4. Réalisation de l'analyse de risque « Risk Assessment »

L'analyse de risque doit être révisée et documentée une fois par an. En effet les critères d'examen évoluent au cours du temps, on a donc défini une réévaluation du risque annuel. Le processus doit être dirigé par une revue périodique des indicateurs clés de performance.

Chaque fournisseur doit être analysé par une équipe pluridisciplinaire, on va donc prendre pour nos fournisseurs la personne qui est à la base de la collaboration et le service Qualité.

La première partie est l'analyse de risque initial et la classification de l'activité et du fournisseur. On va donc évaluer le risque associé à l'activité sous traitée :

- Le fournisseur a-t'il un impact significatif sur la sécurité, la qualité, le business ou les exigences réglementaires ?
- Quel nombre de Business Unit est touché par l'activité ?
- Quel est le volume de l'activité ?
- Quelle est la probabilité d'avoir des cas de pharmacovigilance ou de réclamation qualité ?
- Comment est considéré l'historique avec Lilly/ Elanco ?
- Quels sont les historiques d'audit ?
- Les certifications sont-elles en place par rapport à l'activité ?
- Expériences antérieures avec le fournisseur ?
- L'organisation et l'infrastructure correspondent ils à l'activité ?

La deuxième partie de cette analyse est le contrôle du risque par rapport au fournisseur :

- Programme d'audit
- Evaluation des données de performance
- Contrôle des indicateurs clés
- Niveau de supervision par Lilly
- Actions additionnelles pour mitiger/ réduire ou supprimer les risques
- Contrat qualité/sécurité/business

La troisième partie va permettre la revue du risque par rapport à la surveillance que l'on fait du fournisseur :

- Surveillance des données et des informations
- Sévérité et nombre de déviation/ réclamation/ non-conformité
- Performance par rapport aux indicateurs
- Audit réalisé durant la période de révision
- Données de performance et revue de management.

On obtient donc un tableau pour la première analyse de risque réalisée pour Elanco France (***Cf. annexe 6***).

Cette analyse de risque nous permet de planifier et mettre en place des actions de contrôle conformément aux mesures de contrôle définies précédemment (***Cf. annexe 7***).

B. Planification des actions de contrôle

Il faut tout d'abord déterminer, en fonction du niveau de risque que l'on a attribué à chaque fournisseur quelles actions nous allons mettre en place. Dans le tableau suivant on a défini une base pour tous les types de fournisseur :

Niveau de risque du Fournisseur	**Low**	**Medium**	**High**
Questionnaire Qualité	OUI	OUI	OUI
Audit	OUI tous les 2 ans	OUI tous les 4 ans	NON
Revue de performance périodique	OUI tous les 2 ans	OUI tous les 4 ans	NON
Change control	OUI	OUI	OUI
Cahier des charges Qualité	OUI	[1]	[1]
Due diligence	OUI (avant approbation)	OUI (avant approbation)	OUI (avant approbation)

[1] : Un contrat qualité n'est pas nécessaire si une autre forme de contrat existe par ailleurs décrivant les prestations et les responsabilités du fournisseur. Le type de contrat requis est déterminé lors de l'évaluation du risque.

Ces actions de contrôle seront de trois types : le questionnaire(a), le Cahier des Charges qualité (b) et l'audit(c) dont il faut planifier les révisions.

1. Questionnaire

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.

Chez Elanco, on a mis en place un enregistrement afin de gérer ce questionnaire, c'est l'ENR-FR-EL-08/00- Questionnaire d'évaluation des fournisseurs (***Cf. annexe 8***)

A réception du questionnaire complété par le fournisseur, une revue critique du document est effectuée par le service Qualité pour évaluer si le système qualité du fournisseur est en conformité avec les directives qualité. Dans le cas où un audit n'est pas nécessaire, la signature du questionnaire d'évaluation équivaut à un statut approuvé.

Par l'intermédiaire de ce questionnaire sont demandés les certificats délivrés par les différentes autorités.

Par exemple dans le cas d'un dépositaire de médicament vétérinaire il faut avoir un certificat GDP ou ISO.

2. Cahier des charges Qualité

Un cahier des charges est un document contractuel formalisant, de façon exhaustive, les règles à mettre en œuvre, afin d'établir les relations de partenariat entre le donneur d'ordre et le fournisseur, pour une unité de prestation donnée, sur un site donné.

Le but est d'assurer la maîtrise des risques liés à la qualité spécifiée de l'unité de prestation et de partager éventuellement tout ou partie des contrôles dans le respect des exigences réglementaires en vigueur. Il doit se concevoir à partir d'un historique et/ou d'une évaluation ayant permis de bâtir une relation de confiance mutuelle entre les partenaires.

La documentation est laissée à l'appréciation des parties et sera adaptée en fonction de l'unité de prestation.

a. Les avantages

La mise en place d'un CDC nécessite une charge de travail supplémentaire lors de son initialisation, cependant, elle permet une meilleure coordination entre les différents acteurs.

Pour le donneur d'ordre celui-ci permet une optimisation de la prestation, de la maîtrise des risques, des contacts facilités, de la fidélisation, un partage des contrôles, l'amélioration de la compétitivité, l'optimisation des flux et la maîtrise des coûts.

Pour le fournisseur celui-ci amène les mêmes avantages avec en plus la notoriété si la prestation est correctement réalisée.

b. Constitution d'un Cahier des Charges Qualité

Les points clés que doit contenir un cahier des charges entre un donneur d'ordre et un fournisseur/ sous-traitant sont:

- La désignation des parties, le document est établi entre deux parties et atteste de l'engagement contractuel.
- La description de l'objet du CDC et du système de management de la qualité entre les différentes parties.

- La description des exigences de confidentialité et d'accessibilité aux informations/données, (ou se réfère au contrat de confidentialité).
- Plan des objectifs qualités et standards qualités spécifiques à la collaboration avec un fournisseur, en incluant la réglementation par rapport à l'activité demandée.
- Définir les rôles et responsabilités en incluant le management et les délégations.
- Les exigences par rapport aux qualifications et formations du personnel.
- Description du système de management de la qualité de l'entreprise et du fournisseur (documents, procédures/ processus, CAPA, notification management/utilisation de sous-traitants, rappel de lot).
- Les exigences et le processus de notification de gestion des questions liées à la qualité,
- Droit des audits et accès à l'information sur les locaux / équipement / données / matériaux. Inspections réglementaires.
- Analyse de risque, audit qualité et auto-inspections.
- Information et gestion de la documentation, du système pour les actions correctives et préventives CAPA et leur suivi,
- Notification des réclamations qualités et pharmacovigilances
- La surveillance, les mesures, la gestion et l'examen périodique de surveillance (y compris les processus d'examen conjoint),
- Communication entre les parties et les mécanismes de contrôle,
- Définir des exigences installation / infrastructure / données / matériels.
- Définir la durée de validité, mise à jour, suspension ou résiliation
- Une liste de contacts couvrant le personnel responsable
- Une liste des responsabilités partagées entre le fournisseur et le client.

Le cahier des charges est un outil de communication indispensable entre le donneur d'ordre et le sous-traitant et entre le chef de projets et les différents prestataires ou exécutants en interne. Il peut être modifié au cours du projet en fonction de ses évolutions.

3. **Audit**

« Examen méthodique et indépendant » en vue de déterminer : si les activités et les résultats relatifs à la Qualité satisferont aux dispositions préétablies, si ces dispositions sont mises en œuvre de façon efficace, aptes à atteindre les objectifs Qualité. »

Normes NFX-50-120

« Processus systématique, indépendant et documenté en vue d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits »

Norme ISO 19011

L'audit constitue un outil d'amélioration continue. Il permet de faire le point sur l'existant afin d'engager les points faibles et/ou non conformes.

Ce constat, nécessairement formalisé sous forme de rapport écrit, permet de mener par la suite les actions adéquates dans le but de corriger les écarts et dysfonctionnements constatés. On identifie les écarts par rapport à un référentiel donné.

Il y a différents types d'audit

- Audit de routine, de suivi
- Audit pour cause particulière
- Audit produit
- Audit système, processus
- Audit procédé

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 et de contrôle et de son système qualité. L'audit peut être réalisé sur le site du fournisseur ou bien à distance selon une évaluation

documentaire. L'objectif est de vérifier que les services ou produits fournis garantissent la qualité, la sécurité et l'efficacité pour l'usage prévu.

Chaque aspect du système qualité du fournisseur fait l'objet d'une section qui est documentée au cours de l'audit.

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 ou service. Des audits ciblés peuvent être réalisés en complément si cela est jugé nécessaire.

La réalisation des audits est répartie entre le GQAAC (auditeur global du groupe Lilly) et le PQR de la filiale, en fonction de l'entité qui a en charge du fournisseur concerné.

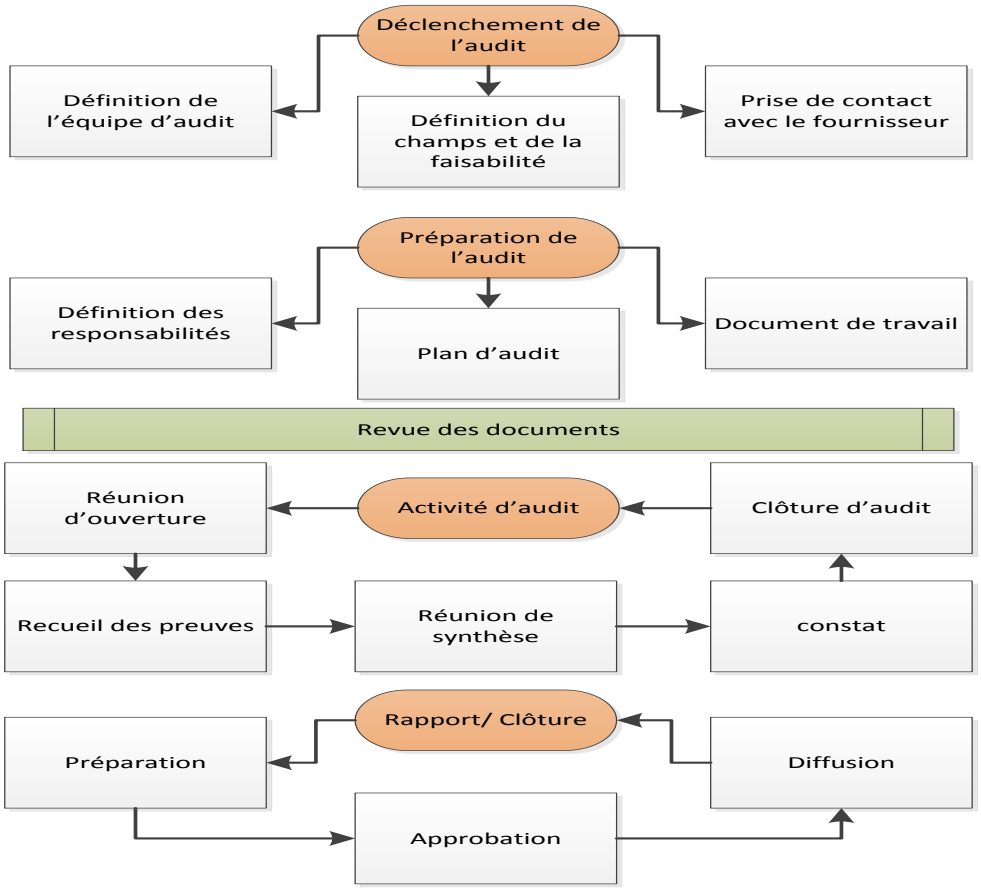


Figure 23 : Chronologie des étapes constituant un audit

Après avoir défini le trio d'actions qui nous permet de contrôler les fournisseurs on réalise un planning qui doit être mis en place suite à notre analyse de risque.

C. Suivi de performance : indicateurs Qualité

Le suivi des fournisseurs est une démarche dynamique permettant de suivre les performances des fournisseurs agréés. Il faut donc déterminer des indicateurs afin de faire le suivi de ces fournisseurs.

1. Définition d'un indicateur

Un indicateur est un " événement " observé, prélevé, mesuré, déterminé par le calcul permettant d'identifier qualitativement ou quantitativement une amélioration positive ou négative du comportement d'un procédé.

Un indicateur de qualité est " une information choisie, associée à un phénomène, destinée à en observer périodiquement les évolutions au regard d'objectifs qualité. "

Norme NF X50-171

L'indicateur permet de transcrire des informations dans tous les domaines.

- qualité / sécurité / environnement
- technique
- économique
- ressources humaines

2. Typologie

Il n'y pas de règles quant au classement des différents types d'indicateurs, cependant deux types d'indicateurs sont à retenir. Ces indicateurs tentent de recouvrir deux aspects du système de production de service : un aspect lié aux états et un aspect lié aux processus.

Un indicateur de résultat indique une valeur à un moment donné : il est le reflet de ce qui a été réalisé. Il ne permet pas de répondre à la question " que faire pour l'améliorer ? ". Cependant c'est l'évolution de cet indicateur qui traduira l'efficacité ou non d'une activité.

Il semble donc intéressant de se tourner vers la mesure du fonctionnement du service, de son organisation à partir d'indicateurs de processus dont la perspective est à long terme.

3. Caractéristiques

L'indicateur est un outil d'évaluation, il est donc nécessaire que celui-ci possède certaines propriétés à savoir:

- simplicité et utilité : de par sa compréhension et son utilisation notamment pour une bonne communication.
- pertinence : il doit respecter fidèlement ce que l'on veut mesurer, ceci pour ne pas être piégé par de fausses interprétations: c'est à dire significatif car il pourra faire l'objet de tests statistiques (aptitude de la mesure à décrire complètement l'effet observé). Cette caractéristique doit donc être considérée avec beaucoup d'attention.
- économique : du point de vue financier et temporel, il serait contradictoire que le temps passé à analyser l'indicateur et à investir dans son amélioration soit supérieur aux bénéfices qu'il doit engendrer.

De plus, il est bon de retenir :

- ✓ qu'un indicateur n'est jamais unique, en effet il s'agit d'évaluer le service biomédical dans sa globalité. Si une faiblesse est remarquée, c'est l'analyse de l'ensemble des résultats qui sera prise en compte pour résoudre le problème.
- ✓ Et que les indicateurs doivent concerner toutes les activités du service biomédical pour aller dans le sens de la réalisation de l'objectif principal : répondre aux besoins exprimés par le client.
- ✓ les indicateurs seront en nombre limité afin de garder toute leur efficacité et éviter ainsi une gestion compliquée de ces outils à vocation pratique.

Si ces propriétés ne sont pas respectées, il y aura peu de chance pour que le personnel soit motivé, et qu'il en fasse bon usage (sensibilisation, implication).

D'autres termes peuvent définir l'indicateur : précision, reproductibilité, fiabilité, rapidité, synthétique : l'indicateur doit être un réel instrument de pilotage.

L'indicateur de qualité est une donnée quantitative, il peut être quantifié sous forme d'un taux, d'un ratio, d'un indice, d'un nombre (comptage). Sa représentation pourra être un tableau, une courbe ou tout autre type de diagramme (toile d'araignée...).

4. Objectifs

Les objectifs des indicateurs qualités sont :

- Fiabiliser le flux produit ou service, suivre le niveau de la qualité, maitriser les coûts de non qualité et optimiser les gains de productivité pour le client et le fournisseur.
- comparer de façon objective les fournisseurs d'une même famille de produits et de fixer avec eux des objectifs de progrès.
- fournir des outils de pilotage et d'aide à la décision, des éléments de tableau de bord, voire d'aide à la répartition des achats chez les différents fournisseurs.

5. Exemples d'indicateurs

➔Recueil des données concernant le fournisseur et ses fournitures,

Enregistrement des données d'achat / approvisionnement

- le nombre de réception,
- les quantités réceptionnées et commandées,
- les délais de livraisons, le nombre de retard,
- les délais de paiement,
- les dérives de prix,
- +/- les stockages, taux de rotation ….

Le recueil de ces données est généralement pris en charge totalement par le service Achats.

Enregistrement des non conformités

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.

Que ce soit lors de la réception au magasin, du contrôle au laboratoire ou de la mise en œuvre en production, toute non-conformité ou tout écart concernant la fourniture se doit d'être signalé.

Les fiches d'écarts sont le support papier de l'enregistrement de ces non conformités qui pourront être reportées dans une base de données informatique pour en faciliter l'exploitation.

Suivi des audits qualité

Le suivi des audits qualité menés chez les fournisseurs permet de recueillir un certain nombre de données intéressantes pour la mesure de performance du fournisseur :

- le nombre d'écarts recensés lors du dernier audit,
- l'importance des écarts recensés (critique, majeur, mineur),
- le nombre d'actions correctives réalisées depuis le dernier audit.

➔Construction d'un tableau de bord qui sera le reflet de la performance du fournisseur.

Elaboration d'un tableau de bord qualité

Le tableau de bord permet de suivre l'évolution des indicateurs dans le temps, et de mesurer la performance des fournisseurs d'une année sur l'autre.

D. Cas pratique

Un site exploitant, comme on l'a vu dans la définition, a la responsabilité de la publicité :

- Contrôle et approbation des éléments promotionnels,
- Gestion des stocks, archivage et rappels des éléments promotionnels,
- Information promotionnelle et du bon usage du médicament (formation, DMOS...)

Pour la gestion des stocks, archivage et rappels des éléments promotionnels, on peut alors faire appel à un fournisseur de service, ce qui est le cas chez Lilly/ Elanco.

Initialement Lilly/Elanco avait pour « fournisseur number 23 » en France qui stockait le matériel promotionnel de 5 pays de l'union Européen (UK, France, Allemagne, Italie, Espagne). En effet, comme le laboratoire Lilly/ Elanco est une organisation qui dépend d'un management Européen, certaines activités peuvent être mutualisées pour en diminuer le coût.

Mais dans ce cas, après avoir procédé à une évaluation de cette activité commune, on a constaté des écarts dans la gestion logistique : les délais et les frais de livraison étaient très importants dans tous les pays hormis la France. Conclusion, une décision stratégique a été prise : changer de fournisseur.

Nous sommes donc dans le cas que nous avons étudié dans la deuxième partie, un processus de mise en place d'une relation avec un fournisseur. (B)

Ainsi comme nous l'avons décrit dans ce processus, après recherche des fournisseurs potentiels correspondants à notre besoin, Lilly/Elanco a procédé à un appel d'offre entre les différents prestataires de stockage de matériel promotionnel qui proposaient des solutions plus adéquates et plus économiques.

Suite à cet appel d'offre, "fournisseur number 45" : Spécialiste européen du picking de détail depuis 1989, a été sélectionné. "Fournisseur number 45" propose des solutions logistiques innovantes pour les entreprises qui souhaitent externaliser tout ou partie des opérations d'approvisionnement de leur réseau ou de leurs clients.

L'entreprise a développé un savoir-faire unique dans la gestion des flux multifournisseurs, multi-clients et multi-produits à partir de ses plateformes en Europe. Une mutualisation des ressources et des moyens qui est génératrice de valeur ajoutée pour ses clients.

Après avoir défini les besoins internes à chaque pays, selon un cahier des charges spécifique :

- Définition des prises de commandes et du site interne pour cette prise de commande
- Définition de la livraison logistique (colis, palette…)
- Définition du besoin en sécurité, de la place nécessaire , des conditions de stockage

et la validation du point de vue financier, il y a l'approbation par le service qualité.

Contrairement à « fournisseur number 23 », notre précédent fournisseur, "fournisseur number 45" a ses propres plateformes en Europe.

Une première validation de ses actions a donc été directement faite par le service qualité de la zone EMEA.

Puis le GQAAC (auditeur Lilly) a procédé à un audit initial de chaque structure dans chaque pays, pour confirmer que les installations étaient conformes aux exigences définies.

Suite à ceux-ci, on a relevé des écarts par rapport aux cahiers des charges définis et des plans d'action avec des dates de clôture ont été proposée par "fournisseur number 45", validés par Lilly avant de pouvoir implémenter l'activité.

En France, on a constaté des écarts par rapport à la définition des besoins exprimés :

1. Le système de management de la qualité n'inclut pas toutes les exigences requises
2. La validation des systèmes informatiques n'est pas suffisamment documentée
3. Absence de procédure définissant la gestion des formations
4. Absence de procédure « pest control »
5. Absence de procédure de nettoyage
6. Le process de destruction n'est pas sécurisé.

Comme dans les autres pays, un plan d'action a été proposé par "fournisseur number 45" France, puis validé par la qualité Lilly/Elanco.

Au sein d'Elanco, nous avons utilisé les étapes du modèle de gestion des risques selon l'ICH Q9, que nous avons décrit dans notre première partie.

Avec l'administrateur Elanco de la gestion de "fournisseur number 45", nous avons réalisé l'analyse de risque pour cette activité selon le LQS 102.

Nous sommes arrivés à la conclusion que par rapport à nos critères d'examen, l'impact règlementaire et financier classait ce prestataire dans un niveau de risque moyen.

Ainsi le contrat financier et juridique a pu être signé et l'implémentation de l'activité s'est faite au sein du nouveau prestataire.

Les indicateurs de suivi ont été définis et devront être pris en compte l'année prochaine lors de la revue du risque fournisseur.

CONCLUSION

La démarche qualité devient de plus en plus présente dans les entreprises, quel que soit leur secteur d'activité. Au sein des laboratoires pharmaceutiques, ces dernières années, la qualité s'étend à des secteurs d'activités nouveaux : distribution, vente, marketing et business développement.

Les textes réglementaires sont en perpétuelle évolution et les pratiques doivent elles aussi suivre ces tendances. En 2011, le *Quality Risk Management* (Gestion du Risque Qualité) est intégré aux GMP Européennes suite à la publication de l'ICH Q9. En conséquence en 2013, la gestion du risque qualité est également intégrée en partie III des BPF Françaises. La gestion du risque qualité est donc désormais un domaine incontournable pour l'industrie et pour ce faire on se doit de mettre un place un réel système de management de la qualité.

La mise en place d'une gestion stricte et rigoureuse des risques relatifs aux relations client-fournisseurs est donc nécessaire pour tout établissement pharmaceutique pouvant avoir un impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments mis sur le marché.

La politique des industries pharmaceutiques afin d'évaluer les fournisseurs à risque, vise à apprécier les conséquences sur le produit, dès l'identification et la description de l'activité ou du service. Chaque collaboration est évaluée afin de définir sa criticité, et ainsi en adapter les différents moyens de contrôle, pour s'assurer de faire tendre le risque vers zéro.

Au sein d'Elanco, Laboratoire Pharmaceutique Vétérinaire International, le Global a choisi d'utiliser l'AMDEC, outil de l'ICH Q9, pour analyser les risques fournisseurs. Cette analyse nous a permis de mieux maîtriser les fournisseurs à risques pour notre site et définir le plan de contrôle à mettre en place. Une telle analyse devra par la suite être renouvelée selon une périodicité définie afin de vérifier la cohérence de nos critères d'examen, de contrôle et ainsi s'assurer que l'ensemble du processus est maitrisé en fonction de sa criticité.

Une fois qu'un système est mis en place, il peut cependant y avoir de nouveaux éléments qui entrent en jeu remettant en question son fonctionnement. Comme nous l'avons vu au cours de cette étude, Elanco a acquis le laboratoire Novartis Santé Animale et la fusion est en cours de réalisation. Depuis le début de cette intégration, nous constatons que dans un même domaine d'activité, ces deux laboratoires ont des visions différentes d'un point de vue de l'orientation du business, de la culture de l'entreprise mais aussi au niveau du management de la Qualité.

En effet, chaque laboratoire appréhende le risque fournisseur différemment. Novartis Santé Animale développera une évaluation que si un risque critique est identifié, alors qu'Elanco développe une analyse de risque sur tous les fournisseurs produit ou service pouvant avoir un impact qualité avant même la mise en place de l'activité. On passe donc d'un suivi qualité classique à un système de management de la qualité.

La problématique sera donc de rationnaliser l'ensemble des fournisseurs et de mettre en place une évaluation commune, conformément à ce qui devra être pratiqué au sein de la nouvelle entité Elanco France.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Exemple de TOP TIP FRIDAY



Qu'est-ce que la qualité ?

La qualité c'est comme la beauté: elle est difficile à définir car elle n'a pas le même sens pour chacun d'entre nous….

3 types :
– La qualité pour le client = satisfaction client
– La qualité dans l'entreprise = conformité du produit à des spécifications
– La qualité du produit = la qualité perçue qui se mesure par des indicateurs comme par exemple le nombre de réclamations client/produit.

A votre avis : Qu'est-ce qui différencie la qualité d'un stylo à bille d'une marque de luxe valant 200 € de celle d'un stylo ordinaire valant 1 € ? j'attends avec impatience votre retour….

> **Au niveau d'un site exploitant (comme le nôtre), quels sont les domaines concernés par la qualité ?**

- ☐ Réclamation/pharmacovigilance
- ☐ Gestion et contrôle de la publicité
- ☐ Gestion des AMM
- ☐ Suivi des écarts qualité
- ☐ Contrôle des ayants droit
- ☐ Audits et auto-inspection
- ☐ Suivi des lots et gestion des rappels de lots
- ☐ Gestion du stockage des produits
- ☐ Vente en gros ou cession à titre gratuit
- ☐ Contrôle des règles d'éthique et compliance
- ☐ Gestion du système documentaire

La Qualité concerne tous les domaines ! Le système qualité contient les documents relatifs à l'organisation, les actions, les procédures et les moyens mis en œuvre pour que la qualité soit atteinte.

L'assurance qualité est adoptée lorsqu'une entreprise veut garantir à ses clients et ses fournisseurs la qualité du produit ou du service qu'elle commercialise.

Document Lilly France à usage strictement interne, à ne pas diffuser à l'extérieur de l'entreprise.
Toute utilisation et/ou divulgation par une personne non autorisée pourra donner lieu à des poursuites en application des textes en vigueur.

ANNEXE 2 : Les 10 grandes principes des BPF et les 5M

1. Écrire les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.

2. Suivre scrupuleusement procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.

3. Renseigner rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.

4. Prouver que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.

5. Intégrer les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.

6. Effectuer la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.

7. Développer et démontrer clairement les compétences au poste de travail.

8. Protéger les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.

9. Construire la qualité dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.

10. Planifier et effectuer régulièrement des audits afin d'assurer conformité aux BPF et efficacité du système qualité.

- Ces principes sont souvent résumés autour des "5M":

Matériel : identifié, entretenu, nettoyé, qualifié, etc. ;

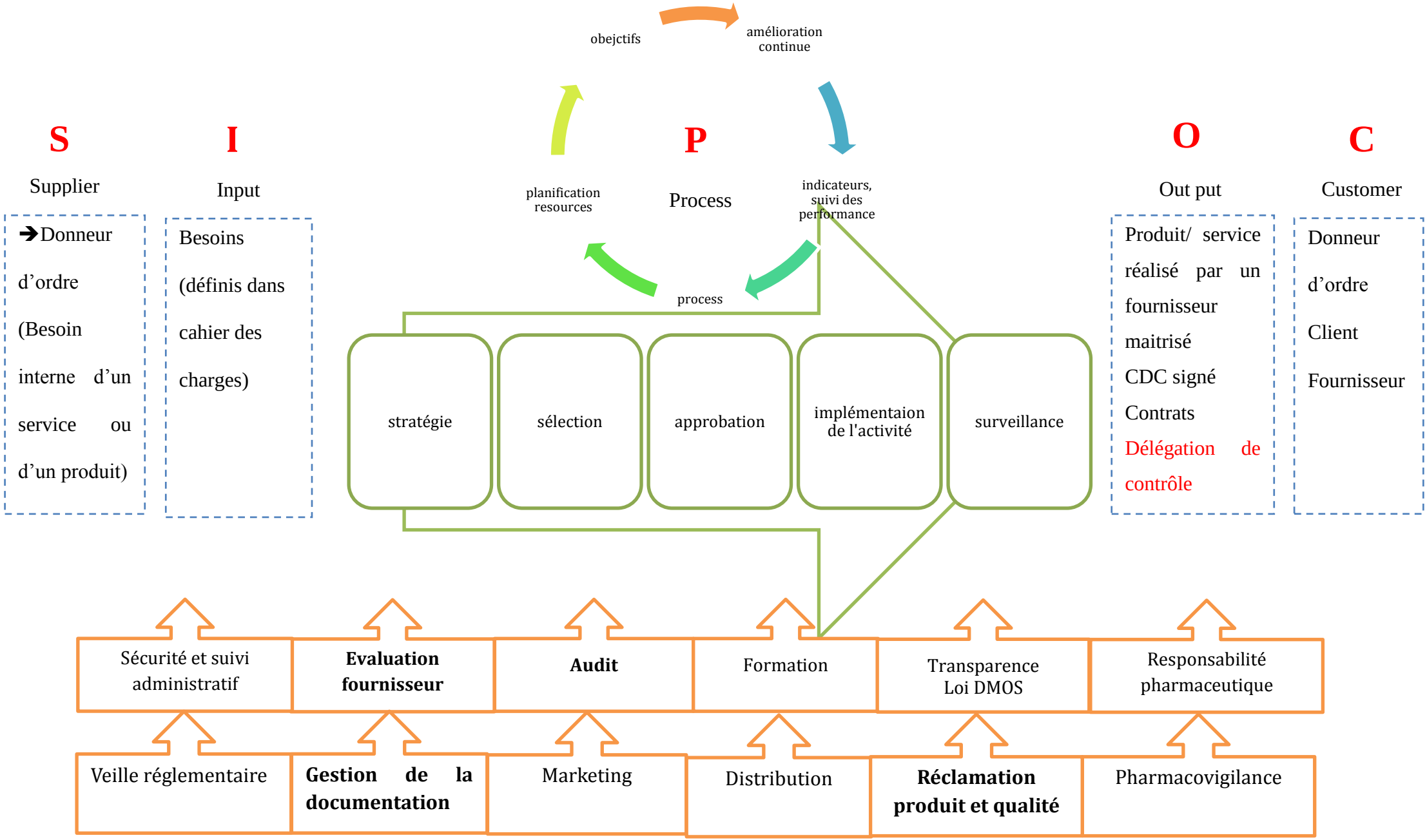
Méthodes : disponibles, détaillées, précises, vérifiées, validées, auditées, etc. ;

Main-d'œuvre : formée et habilitée au poste de travail ;

Matières : identifiées, contrôlées, etc. ;

Milieu : infrastructures de production qualifiées, etc.

ANNEXE 3 : Cartographie d'une relation client-fournisseur



ANNEXE 4 : Formulaire de revue qualité des fournisseurs

Nom du fournisseur : Description de l'activité :	

Cocher la case si applicable aux fournisseurs.		**EXEMPLES**
	Concerne **le stockage** ✓ De produit pharmaceutique et échantillon ✓ Additif alimentaire ✓ Matériel promotionnel avec/ ou non impact Qualité ✓ Document GMP/GDP	…
	Concerne **le transport** ✓ De produit pharmaceutique et échantillon ✓ Additif alimentaire ✓ Matériel promotionnel ✓ Document GMP/GDP	…
	Concerne le **matériel promotionnel** ✓ Fabrication de matériel promotionnel avec impact qualité ✓ Informations avec impact GMP (étiquettes/ stickers)	….
	Concerne **la codistribution, la co-promotion, le co-marketing** ✓ De produits pharmaceutiques et échantillons ✓ Additif alimentaire	…
	Concerne la réception de cas de **Pharmacovigilance** et/ou de **réclamations qualité Produits** ✓ Centre d'appel	…
	Doivent reporter des cas de **pharmacovigilance** ou **réclamation Qualité**: ✓ Force de vente non Elanco ✓ Essai clinique ✓ Etude de marché (questionnaires)	…
Cocher la case en fonction des réponses précédentes		
	Aucune des cases ci-dessus n'est cochée : **L'assurance qualité n'est pas consultée.**	
	Au moins une case ci-dessus est sélectionnée: **L'assurance qualité est consultée.**	

(Nom- Prénom) de l'émetteur	(Date)	(Signature)

VALIDATION du fournisseur par l'ASSURANCE QUALITE ELANCO		
(Nom- Prénom)	(Date)	(Signature)

ANNEXE 5 : Tableau d'information des fournisseurs

GXP EXTERNAL PARTY	ADRESS		SERVICE
FOURNISSEUR 1	**FOURNISSEUR**	ADRESSE	Graphic design of promotional materials. All works are controlled by Elanco responsible Printing of promotional materials. All works are controlled by Elanco responsible. Cf List of agence in ENR
	FOURNISSEUR	ADRESSE	
	FOURNISSEUR	ADRESSE	
	FOURNISSEUR	ADRESSE	
FOURNISSEUR 2	ADRESSE		Warehousing and Distribution Consignment stock Repackaging activities
FOURNISSEUR 3	ADRESSE		Co-promotion in agreement for the product Spartrix manufactured by Lusomedicamenta. Lusomedicamenta is the MA Holder. Elanco is the supplier; Elanco brand is not on packaging items. Elanco Sales Reps do not distribute/handle product sample.
FOURNISSEUR 4	ADRESSE		Stock promotionnal material
FOURNISSEUR 5	ADRESSE		Scientific information & Promotion of Elanco Products

FOURNISSEUR 6	ADRESSE	Co-promotion in agreement for surgical materials produced by Ethicon. Elanco brand is not on packaging items.
FOURNISSEUR 7	ADRESSE	1. Analytical Service on medicated food (occasional/ upon Customer's request) 2. Post registration studies (e.g. CIMs determination)
FOURNISSEUR 8	ADRESSE	Warehousing and Distribution Consignment stock Feed additive
FOURNISSEUR 9	ADRESSE	Supply of Antibiogram discs
FOURNISSEUR 10	ADRESSE	Data processing / accounting of Elanco free goods distributed to veterinarians. Control of distribution legal limits.
FOURNISSEUR 11	ADRESSE	Emergency phone assistance (poisoning)
FOURNISSEUR 12	ADRESSE	Quality oversight on production Quality Assurance batch disposition Quality Assurance batch certification and release
FOURNISSEUR 13	ADRESSE	Co-promotion in agreement for the product Biocanivers manufactured by Lusomedicamenta. Elanco is the supplier; Elanco brand is not on packaging items. Elanco Sales Reps do not distribute/handle product samples.

ANNEXE 6 : Risk assessment d'une relation client fournisseur

	Initial Quality Risk Assessment and classification for GxP Activity and external Parties										Risk Control for GxP External parties							Risk Review for GXP External Parties					
	Risk associated with the external activity				Risk associated with External Party						Mitigating Controls							Periodic & Governance Review					
GXP External Party	External Party's activity has the potential to significantly impact on Product Safety/Quality,Business, Regulatory Commitments	Outsourced activity spans a number of Business Functions	Size of work/service in place (i.e. business stock volume)	Probability of PC/AE capture	Prior collaboration history with Lilly	Previous audit history	External accreditation (e.g. ISO)	Experienced external Party	Capability of organization/Infrastructure	Initial risk classification	Audit scheduling program	Ongoing performance monitoring, including level of Lilly Oversight interactions	Key performance Indicators (KPI) control (i.e. the defined agreed CQAs	Level of Lilly supervision required to manage external party outsourced activity (i.e. mitigation control)	Additional/other actions to mitigate/reduce/avoid risk	Business/Safety/Q agreement	Revised risk classification	Surveillance data & information (External regulatory, pre-determined or signals)	Routine periodic performance data (e.g.. severity and number of deviations/complaints/etc.	Routine periodic performance data e.g performance issues identified through routine monitoring	Audit findings during the review period	Data from Performance & Management Review	Post-periodic/Governance Review Risk classification
FOURNISSEUR 1	L	NA	L	NA	L	NA	NA	L	L	L	NA	NA	NA	L	NA	L	L	L	L	NA	NA	NA	L
FOURNISSEUR 2	H	M	M	M	L	L	L	L	L	H	H	H	H	H	L	H	H	H	H	L	M	M	M
FOURNISSEUR 3	M	L	L	L	L	NA	L	L	L	L	NA	NA	NA	NA	NA	L	L	L	L	NA	NA	NA	L
FOURNISSEUR 4	M	L	H	L	L	NA	NA	L	L	M	NA	NA	NA	L	L	L	L	L	L	NA	NA	NA	M
FOURNISSEUR 5	M	M	L	H	H	NA	L	L	NA	M	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
FOURNISSEUR 6	H	M	H	H	L	NA	L	L	L	M	NA	NA	NA	NA	NA	L	L	L	M	NA	NA	NA	M
FOURNISSEUR 7	M	L	M	M	L	NA	L	L	L	M	NA	M	NA	L	L	L	L	L	L	NA	NA	NA	L
FOURNISSEUR 8	H	M	H	L	L	M	L	L	M	M	H	M	M	M	L	H	M	L	L	NA	L	L	M

GXP External Party	Initial Quality Risk Assessment and classification for GxP Activity and external Parties										Risk Control for GxP External parties							Risk Review for GXP External Parties					
	Risk associated with the external activity				Risk associated with External Party						Mitigating Controls							Periodic & Governance Review					Post-periodic/Governance Review Risk classification
	External Party's activity has the potential to significantly impact on Product Safety/Quality,Business, Regulatory Commitments	Outsourced activity spans a number of Business Functions	Size of work/service in place (i.e. business stock volume)	Probability of PC/AE capture	Prior collaboration history with Lilly	Previous audit history	External accreditation (e.g. ISO)	Experienced external Party	Capability of organization/Infrastructure	Initial risk classification	Audit scheduling program	Ongoing performance monitoring, including level of Lilly Oversight interactions	Key performance Indicators (KPI) control (i.e. the defined agreed CQAs	Level of Lilly supervision required to manage external party outsourced activity (i.e. mitigation control)	Additional/other actions to mitigate/reduce/avoid risk	Business/Safety/Q agreement	Revised risk classification	Surveillance data & information (External regulatory, pre-determined or signals)	Routine periodic performance data (e.g.. severity and number of deviations/complaints/etc.	Routine periodic performance data e.g performance issues identified through routine monitoring	Audit findings during the review period	Data from Performance & Management Review	
FOURNISSEUR 9	M	L	L	L	H	NA	L	L	L	L	NA	NA	NA	NA	NA	NA	L	L	L	NA	NA	NA	L
FOURNISSEUR 10	H	M	H	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	NA	M	M	L	L	L	L	L	L
FOURNISSEUR 11	H	NA	L	L	H	M	H	L	L	L	NA	L	L	L	L	L	L	L	L	NA	NA	NA	L
FOURNISSEUR 12	H	H	H	H	L	NA	L	L	L	M	NA	NA	NA	NA	NA	M	M	NA	NA	NA	NA	NA	L
FOURNISSEUR 13	L	L	L	M	L	L	NA	L	L	L	NA	NA	NA	NA	NA	M	L	L	L	NA	NA	NA	L

ANNEXE 7 : Revue des différentes activités

Third Party	Service	Initial Risk class	Quality Agmnt	Q Agmnt date	Last Audit	Audit Action plan	Next Audit	Next Risk Review	Action Plan / Comments
FOURNISSEUR 1	Graphic design of promotional materials.All works are controlled by Elanco responsibles Printing of promotional materials. All works are controlled by Elanco responsibles	L	Not required	Not required	Not required	Not required	Not required	Not required	NA
FOURNISSEUR 2	Warehousing and Distribution Consignment stock Repackaging activities	H	Y	In review	DEC 2014	Complete	2016	Not yet determined	Determined next audit
FOURNISSEUR 3	Co-promotion in agreement for the product Spartrix manufactured by Lusomedicamenta. Lusomedicamenta is the MA Holder. Elanco is the supplier; Elanco brand is not on packaging items. Elanco Sales Reps do not	L	N	NA	Not required	NA	Not required	Not yet determined	Need a QA

Third Party	Service	Initial Risk class	Quality Agmnt	Q Agmnt date	Last Audit	Audit Action plan	Next Audit	Next Risk Review	Action Plan / Comments
	distribute/handle product samples.								
FOURNISSEUR 4	Stock promotionnal material	M	Y	30mar2013	NA	NA	NA	Not yet determined	questionnaire
FOURNISSEUR 5	Co-promotion in agreement for surgical materials produced by Ethicon. Elanco brand is not on packaging items.	M	Y	01june2011	NA	NA	NA	Not yet determined	questionnaire
FOURNISSEUR 6	1. Analytical Service on medicated food (occasional/ upon Customer's request) 2. Post registration studies (e.g. CIMs determination)	L	Y	22jan2013	NA	NA	NA	Not yet determined	questionnaire
FOURNISSEUR 7	Warehousing and Distribution Consignment stock Feed additive	M	Y	25jun2012	Dec2014	Complete	2016	Not yet determined	Review QA
FOURNISSEUR 8	Supply of Antibiogram discs	L	N	NA	Not required	Not required	Not required	Not yet determined	questionnaire
FOURNISSEUR 9	Data processing / accounting of Elanco free goods distributed to	M	Y	20feb2013	Juil2014	NA	2016	Not yet determined	No action for moment

Third Party	Service	Initial Risk class	Quality Agmnt	Q Agmnt date	Last Audit	Audit Action plan	Next Audit	Next Risk Review	Action Plan / Comments
	veterinarians. Control of distribution legal limits.								
FOURNISSEUR 10	Emergency phone assistance (poisoning)	L	Y	7oct2014	NA	NA	NA	Not yet determined	NA
FOURNISSEUR 11	Quality oversight on production Quality Assurance batch disposition Quality Assurance batch certification and release	H	Y	Jan 2015	NA	NA	NA	Not yet determined	Update QA
FOURNISSEUR 12	Co-promotion in agreement for the product Biocanivers manufactured by Lusomedicamenta. Elanco is the supplier; Elanco brand is not on packaging items. Elanco Sales Reps do not distribute/handle product samples .	L	N	NA	NA	NA	NA	Not yet determined	Write QA

ANNEXE 8 : Questionnaire d'évaluation des fournisseurs

IDENTIFICATION

Raison sociale/ *Corporate name* :

Adresse / *Adress* :

Téléphone / *Phone number*:

Fax :

N° Agrément/enregistrement (regt. CE n°183/2005)/ *Registration number*

Fabricant/ *Feed miller* ☐ ☐ Distributeur / *Distributor*

Contacts :

SERVICE/ ***DEPARTMENT***	**CONTACT**	**TELEPHONE/** **PHONE**	**MAIL**
Service commercial/ *Sales*			
Service qualité/			
Service achats/			
En cas d'urgence/			

CERTIFICATIONS

CERTIFICAT/	**DATE DE VALIDITE/**	**CERTIFICAT/**	**DATE DE VALIDITE/**
FAMI QS/ GMP +		ISO 22001	
GMP		ISO 14001	
ISO 9001		AUTRES/ OTHERS	

Merci de joindre les certificats/ Thank you for attaching the corresponding certificates to this document

TRACABILITE/ *TRACEABILITY*

Le fournisseur assure respecter les dispositions légales et réglementaires, et garantit que son système de traçabilité interne est fiable, et qu'il permet de retrouver l'origine d'une matière/produit/service commandée par ELANCO.

The supplier respects the legal and regulatory dispositions, and guarantees that its internal traceability system is reliable, and enables to trace the origin of a product ordered by ELANCO.

CONTROLE QUALITE/ *QUALITY CONTROL*

Chaque matière réceptionnée par ELANCO est échantillonnée et contrôlée. Les contrôles par nos soins conditionnent l'acceptation de la matière.

Every raw material received by ELANCO production is sampled and controlled. The control conducted by our quality department determines the acceptation of the product.

En cas de non-conformité, le fournisseur sera averti par le service qualité et devra apporter une réponse concernant la non-conformité de la matière.

In case of non-compliance, the supplier will be informed by the quality department and requested to provide an answer to the non-compliance of the product.

RESPONSABILITE CIVILE/ *CIVIL RESPONSABILITY*

Le fournisseur, en la personne du responsable désigné, devra pouvoir gérer une éventuelle situation de crise conséquente à une alerte communautaire ou une non-conformité majeure ayant des conséquences économiques importantes, et lancer les investigations et actions nécessaires à l'identification, à la maitrise et à la réparation des conséquences d'une non-conformité déclarée.

The supplier, designed by the person in charge, should be able to handle an eventual crisis situation (Consequent in a community alert or a major non-compliance having important economic consequences) and to throw (launch) the investigations and the actions (shares)

necessary for the identification, for the control and for the repair of the consequences of a declared non-compliance.

TRANSPORT

Le fournisseur s'engage, dans le cas de transport de matières à risque, à appliquer la réglementation en vigueur en fonction du type de transport utilisé.

The supplier commits, in the case of transport of dangerous goods, to abide by the regulations in term of concerned transport.

AUDIT

Le fournisseur autorise l'audit de ses installations et de son système de traçabilité demandé par un auditeur d'ELANCO. (Conditions à préciser le cas échéant)

The supplier authorizes the audit of its equipment and traceability system if requested by an auditor of ELANCO (conditions to precise).

Fait à / In :

Date / On :

Visa : (précédé de la mention « Bon pour accord »/ *with the mention 'signed and agreed*') :

Cachet de l'entreprise/ Company stamp :

BIBLIOGRAPHIE

- **Normes International**

Norme ISO 8402, août 1994 : Management de la qualité et assurance de la qualité

Norme ISO 9001, 2015 : Systèmes de management de la qualité

Norme ISO 9004, août 1994 : Système qualité - Modèle pour l'assurance de la qualité en conception, développement, production, installation et prestations associées

Normes ISO 9004-2, août 1994 : Gestion de la qualité et éléments de système qualité - Lignes directrices pour les services

Norme NF X50-171, oct 1993 : Qualité et management / Indicateurs et tableaux de bord qualité

ICH Q8, International Conference on Harmonisation : Pharmaceutical Development

ICH Q9, International Conference on Harmonisation, : Quality Risk Management

ICH Q10, International Conference on Harmonisation: Pharmaceutical Quality System

Code de la santé public, 2015

GMP, Good Manufacturing Practice ➔ BPF, 2008 : Bonne Pratique de Fabrication

GDP, Good Distribution Practice ➔BPD, 2014 : Bonne Pratique de Distribution

- **Supports internes Lilly/Elanco**

LQS102, juil 2015 - Quality Management of Collaborations with External Parties

Attachment B, An External Party List Template

Attachment C, A Tool for Quality Risk Assessment, Classification, Control and Review

Attachment D, Summary Checklist for Selection, Approval, Implementation, Operating, Monitoring, Governance, and Termination Process

Attachment E, Due Diligence Processes

Attachment F, Recommended Documents for External Collaboration Activities

Attachment G, Examples of Types of Collaborations with External Parties

Attachment H, Guidance on Quality Agreement Content

LQS-RES-102-1, janv 2014: Quality Function Guidelines for Use in Evaluating External Collaboration Proposals

LQS-RES-102-2, oct 2013: Resources for the Management of Collaborations with External Parties

- **Supports de formations**

« Relation Client- Fournisseur » **TCHORELOFF P.,** 2013-2014 - Cours Master 2 Management de la qualité . Faculté de Pharmacie de Paris Sud.

« Assurance Qualité et établissement exploitant » **TCHORELOFF P.,** 2013-2014 -Cours Master 2 Management de la Qualité– Faculté de Pharmacie Paris Sud

« Les outils de base de résolution des problèmes exploitant » **TARABAH F.**, 2013-2014 - Cours Master 2 Management de la Qualité– Faculté de Pharmacie Paris Sud

« Le concept de la Qualité » **F.TARABAH**, 2013-2014 -Cours Master 2 Management de la Qualité– Faculté de Pharmacie Paris Sud

- **Rapport, Thèse**

« Le système qualité de l'exploitant » **Les Entreprises du médicament**, 10 déc 2014

« Arrêté du 21 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments vétérinaires » Journal officiel de la république française- texte 12 sur 104

« Processus de délégation de contrôle selon un modèle de gestion partagée des fournisseurs » **CORNET E . ,** 2012- Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie

« Gestion des risques en industrie Pharmaceutique, initiation de la gestion de risques » DUQUESNE A., 2011- Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie

« La charte Qualité Client fournisseur », Commission SFSTP juin 2003

- **Site Web**

http://www.larousse.fr/encyclopedie

http://www.iso.org/iso/fr/home.htm

http://www.ich.org/home.html

GLOSSAIRE

Assurance de la qualité de la distribution en gros : Concept qui recouvre l'ensemble des mesures mises en œuvre pour s'assurer que les médicaments vétérinaires sont distribués dans des conditions permettant d'assurer la traçabilité des opérations et de respecter leur qualité.

Auto-inspection : L'auto-inspection, réalisée par des personnes de l'établissement, a pour but de déterminer la conformité ou la non-conformité aux présentes bonnes pratiques et de proposer éventuellement les mesures correctives nécessaires.

Autorisation de mise sur le marché (AMM) : Autorisation administrative mentionnée à l'article L. 5141-5 du code de la santé publique.

Contrefaçon de médicament vétérinaire : Atteinte à un droit de propriété industrielle concernant un médicament vétérinaire. Elle consiste généralement, dans le fait d'avoir fabriqué un médicament vétérinaire sans l'accord exprès du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Dépositaire : Toute entreprise, comportant un ou plusieurs établissements pharmaceutiques vétérinaires, se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou de plusieurs exploitants, au stockage de médicaments vétérinaires dont elle n'est pas propriétaire et à leur distribution en gros et en l'état.

Distributeur en gros de médicaments vétérinaires : Toute entreprise, comportant un ou plusieurs établissements pharmaceutiques vétérinaires, se livrant à l'achat de médicaments vétérinaires autres que ceux soumis à des essais cliniques et que les aliments médicamenteux, à leur stockage et à leur distribution en gros et en l'état.

Exploitation : Opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, des opérations de stockage correspondantes concernant des médicaments vétérinaires.

Libération des lots : Décision par laquelle le fabricant ou l'importateur atteste qu'un lot de médicaments vétérinaires a bien été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences du dossier de l'autorisation de mise sur le marché et des bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires et que ce lot de médicament vétérinaire peut donc être mis sur le marché.

Lot : Quantité définie d'un médicament vétérinaire fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Médicament vétérinaire : Selon les dispositions combinées des articles L. 5111-1 et L. 5141-1 du code de la santé publique, on entend par médicament vétérinaire toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. Les différentes catégories de médicaments vétérinaires sont définies à l'article L. 5141-2 du code de la santé publique.

Norme AFNOR : signifie Association Française de NORmalisation. Créée en 1929, l'Association française de normalisation est l'organisation officielle en charge des normes en France. Depuis 2004 et sa fusion avec l'Agence française pour l'amélioration et le management de la qualité (AFAQ), elle est rattachée au groupe AFNOR qui agit dans les domaines de la normalisation, la certification, l'édition spécialisée et la formation.

Numéro de lot : Combinaison caractéristique numérique, alphabétique ou alphanumérique qui identifie spécifiquement un lot.

Rappel de lot: Procédure mise en oeuvre pour appliquer la décision de retrait d'un ou plusieurs lots de médicaments vétérinaires.

Réclamation : Plainte ou requête formée par un professionnel ou un utilisateur d'un médicament vétérinaire ayant trait à la qualité, et notamment à un défaut de présentation, de conservation ou d'aspect, à l'exclusion des effets indésirables qui doivent faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance ou des problèmes économiques.

Responsable pharmaceutique : Pharmacien ou vétérinaire responsable de l'entreprise ou pharmacien ou vétérinaire responsable délégué de l'établissement tel que défini aux articles L. 5142-1 et R. 5142-20 du code de la santé publique.

Suivi du médicament vétérinaire : Accomplissement d'un ensemble de formalités permettant de connaître le parcours et de retrouver tout médicament vétérinaire, en particulier en fonction de son numéro de lot.

Système informatisé : Système comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport, soit de contrôle automatique.

Validation : Etablissement de la preuve que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, activité ou système permette d'atteindre les résultats escomptés.

RESUME

Université de Bordeaux

Année de soutenance 2016

Faculté de Pharmacie

NOM ET PRENOM : MARCHESSEAU ANNE

TITRE DE LA THESE : MISE EN PLACE D'UNE EVALUATION DES FOURNISSEURS AU SEIN D'UN SITE EXPLOITANT

Résumé de la thèse :

L'industrie pharmaceutique est soumise à de nombreuses exigences, tant au niveau des médicaments à usage humain que vétérinaire. Pour garantir l'efficacité et l'innocuité du produit, il est important de maîtriser tout le cycle de vie du médicament de sa fabrication jusqu'à la distribution au patient. La maîtrise de ce cycle passe par la gestion des risques liés aux fournisseurs Pharmaceutiques qui peuvent fournir du développement, des produits, du matériel ou des services. Pour chaque collaboration, le risque dépend de l'activité demandée et fournie. Il est important de définir les différents outils disponibles pour maitriser ce risque dans un système de management de la qualité.

Le but de cette thèse est de décrire les exigences du système de management de la qualité pour toutes les collaborations liées à la qualité du produit, son efficacité ou sa sécurité avec des fournisseurs externes. En effet, le laboratoire pharmaceutique donneur d'ordre conserve et partage avec le fournisseur les responsabilités pour la qualité des résultats de la collaboration d'un niveau juridique et réglementaire. Pour mieux comprendre ces exigences, un exemple concret sera étudié, celui d'un site exploitant vétérinaire Elanco.

Mots clés : MANAGEMENT – RISQUE - ANALYSE – FOURNISSEUR

JURY

Président :	Mr Pierre TCHORELOFF	Professeur de Management de la Qualité, UFR bordeaux
Membres :	Mr François CREUX	Spécialiste EKS, Elanco France
	Mme Sylvia TEISSIER	Docteur d'Etat en Pharmacie