



HAL
open science

Révision de la stratégie d'évaluation des couples fournisseur/fabricant de matière première et d'article de conditionnement chez un site de sous-traitance pharmaceutique

Lucie Carlier

► **To cite this version:**

Lucie Carlier. Révision de la stratégie d'évaluation des couples fournisseur/fabricant de matière première et d'article de conditionnement chez un site de sous-traitance pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02100376

HAL Id: dumas-02100376

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02100376>

Submitted on 15 Apr 2019

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

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

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2019

N° : 24

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Lucie CARLIER
Née le 06 Juin 1993, à Pessac

Le 1^{er} Mars 2019

**REVISION DE LA STRATEGIE D'EVALUATION DES COUPLES
FOURNISSEUR/FABRICANT DE MATIERE PREMIERE ET
D'ARTICLE DE CONDITIONNEMENT CHEZ UN SITE DE
SOUS-TRAITANCE PHARMACEUTIQUE**

Sous la direction de : Mme HEUREUDE Catherine

Jury :

Mme OHAYON Céline	Professeur des Universités	Président
Mme HEUREUDE Catherine	Maître de conférences	Directeur
Mr TABANOU Vincent	Pharmacien Assurance Qualité	Jury

Remerciements :

Aux membres du jury :

Merci à Madame Céline Ohayon d'avoir accepté de présider ma soutenance de thèse, de s'être rendue disponible.

Merci à Monsieur Vincent Tabanou d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse malgré la demande « urgente ».

Merci à Madame Catherine Heureude, pour votre lecture et vos conseils pour la rédaction de cette thèse. Merci pour vos suggestions et vos commentaires avisés qui m'ont plus qu'aidé à la finir.

A ma famille :

Merci à mes parents, pour votre amour, votre confiance et merci de m'avoir soutenu durant toutes ces années d'étude. Merci d'avoir supporté -voire subi- mes coups de nerf et mon mauvais caractère pendant la PACES deux années de suite (le dragon !) et pendant TOUTES mes périodes d'examen. Merci d'être des parents exceptionnels, merci de nous avoir poussés à faire de belles études avec les filles et de nous avoir donné l'opportunité de faire des études qui nous plaisaient. Mamichou, merci d'être une maman merveilleuse, toujours à l'écoute même encore aujourd'hui quand je t'appelle en rentrant du travail, merci de m'avoir toujours soutenu et de me donner quotidiennement autant d'amour, je ne sais pas où j'en serais aujourd'hui sans toi. Papichou, merci d'avoir toujours été là, dans les moments difficiles comme dans les moments heureux, d'avoir supporté d'être mon punching ball pendant cette terrible année de PACES (encore désolé...), merci pour tous ces week-ends à la voile, merci pour tout ton investissement dans ma passion et merci, aujourd'hui, de me soutenir dans ce que je fais. Merci à vous deux de nous avoir inculqué cette passion du voyage, de la découverte et de l'envie d'en apprendre toujours plus. Merci pour tous ces fous rires, cette joie de vivre et cette aura de bienveillance que l'on a toujours connu à la maison. Je vous aime.

Merci à mes sœurs, mes morues d'amour, pour tous ces moments de soutien, d'amour, d'avoir cru en moi, même quand je n'y croyais plus. Merci à Claire, sœur de mon cœur, d'être une sœur exceptionnelle, de nous avoir ouvert la voie de la Pharmacie à Laure et moi, merci de me remettre à ma place parfois, merci de m'avoir toujours justement conseillé, et encore aujourd'hui, de savoir quand je ne vais pas bien par télépathie même à 15 000 km de moi. Merci de m'avoir permis de découvrir la superbe île de la Nouvelle-Calédonie, merci pour ton mauvais caractère (qui me fait déculpabiliser du mien lol), merci pour ta chambre qui a fait office de bureau durant toutes mes études ;). Merci à Laure, ma fausse jumelle, d'être une sœur incroyable, de m'avoir toujours soutenu et de m'avoir fait redescendre la pression lorsque j'étais trop stressée pour les examens, merci pour ces moments de fous rires durant nos révisions, merci pour m'avoir donné un coup de pied aux fesses après mes pleurs suite aux résultats d'examen, merci d'avoir toujours regardé à ma place mes résultats (Bac, PACES) car je n'étais pas capable d'y jeter un œil. Merci d'être aussi folle que moi. Merci à vous deux pour tous ces moments de complicité, pour ce trio infernal mais tellement génial. La dynastie Carlier n'est pas prête de s'arrêter avec nous. Keur keur love.

Merci à mes grands-parents, merci pour ces nombreuses vacances chez vous à Croissy, merci de nous avoir toujours donné envie d'en apprendre plus, merci pour toutes ces visites aux musées, à Versailles, etc. Merci pour la choucroute annuelle, pour ces fameux gâteaux alsaciens excellents. Grand-maman, merci pour ta tendresse, ta bienveillance et ton amour pour tes petites-filles, merci pour la relecture de ma thèse pour la correction des fautes d'orthographe même si tu ne comprends pas tout. Une pensée très particulière pour Grand-papa, merci pour ce savoir que tu nous as inculqué, d'avoir été une bible d'informations sur nos familles, merci pour ton amour, pour ta confiance et pour avoir toujours chouchouté tes petites filles. J'espère que de là où tu es, tu es fier de moi et de ce que je vais devenir. Une pensée particulière également pour Mémé. Je vous aime.

Merci à mes oncles et tantes, François, Jacques, Valérie, Sylvain et Jérôme. Merci pour ces moments passés ensembles, les vacances d'été, les vacances au ski. Tonton François, merci pour ta générosité, nos discussions sur les voyages, le travail ; merci d'être l'oncle à qui je ressemble le plus (famille Asfeld en force !). Tonton Jacques, merci pour ces moments au ski, d'avoir toujours eu un look décalé qui nous a toujours tellement fait rire, merci de me pousser à aller faire ce fichu semi-marathon que je décale à chaque fois, un jour nous le ferons ! Tonton Jérôme, merci pour ces nombreuses vacances exceptionnelles à Maubuisson, merci pour l'association des amis de la bière, merci pour tous ces fous rires. Un ENORME merci à tonton Sylvain pour ton wifi quand j'étais en galère dans l'Oise à ne pas pouvoir faire mes recherches pour cette thèse ! Merci pour tes invitations à manger le samedi midi et qui me permettaient de décrocher de la rédaction de la thèse, merci pour tous ces week-ends à Bordeaux et ces supers moments.

A mes amis :

A Sophie, ma 3^{ème} sœur, merci pour ces voyages merveilleux que tu nous as préparés, merci pour tes conseils « mecs » (lol), merci pour tous ces moments en famille, merci de m'avoir conseillé lorsque mes autres sœurs étaient loin, mais j'insiste, tu restes la 4^{ème} sœur, tu ne passes pas avant moi. Hahaha. Merci pour tout !

A Jessica, ma vieille copine, quelles belles années nous avons passé. Je ne serais jamais aussi heureuse d'avoir un jour envoyé un message sur une boule de bain, THE prétexte pour venir te reparler, merci du coup de m'avoir invité le lendemain chez toi, qu'on ait bu une bouteille de vin en se racontant nos vies respectives et que depuis on ne se soit plus lâchée. Merci d'être mon pilier, d'être toujours là pour moi, même quand je t'énerve. Merci de m'avoir soutenu dans mes moments de détresse capillaire, pour ces nombreuses soirées « mamies » dans ton lit, pour ces nombreux produits de beauté, pour ces moments de bronzette sur ta terrasse. Tu es définitivement la meilleure amie qui soit.

A Sacha, mon sachou, mon p'tit chat, merci pour ces nombreuses soirées, ces nombreux long island de l'ambiance, ces nombreux macdo de l'ambiance dans ton canapé et ces voyages à chaque fois pour se retrouver. Merci d'être venu me rejoindre à Budapest et pour ces vacances inoubliables. Vivement que tu arrives à Lille qu'on se retrouve encore pluuuuus. Merci pour ton amitié et nos nombreux fous rires.

A mes copines de Pharma, Coralie et Marine, merci pour ces nombreuses années de Pharmacie ensemble, ces galas, ces soirées ensemble mais également ces moments de révision intenses. Merci d'être venues à Budapest, quelle belle semaine ! Merci d'être de superbes amies.

A Florette, ma rencontre du Master ! Merci de m'avoir aidé à supporter cette année, de l'avoir rendu TELLEMENT plus agréable, merci pour ces fous rires, merci pour ces moments de complicité, et ces futurs moments géniaux que nous aurons encore j'en suis sûre. Merci d'être ma petite fouine qui me donne des informations, merci d'être une super amie.

A mes colocs compiégnois, à notre coloc de l'ambiance, à nos moments de fous rires, nos sorties dans cette fichue boîte « Underground ». Laurianne, ma coloc éternelle, merci de supporter mes moments de coup de gueule, merci de m'avoir supporté pendant une année d'alternance pour le moins... compliquée. Merci d'être encore une super coloc, merci pour toutes ces soirées, ces moments de glandage et de me supporter quand je débarque dans ta chambre en brillant haha. Un ENORME MERCI pour la conclusion de cette thèse. Merci à Maxime, mon ex coloc de l'ambiance, pour cette fichue salle de bain partagée, ces poils (mon dieu...), pour nos discussions où je t'aidais pour tes rendez-vous haha. Merci à vous deux.

To my Erasmus friends, my roomates Maria Luisa and Claudia and my friends the 2 Giulia's, Anthony & Pauline. Thank you for the most amazing experience of my life in Budapest. For an incredible Erasmus, for our flat in Pest, our parties, restaurants, bars, travels around Europe. Thank you for all you gave to me. Thanks to Maria Luisa, Claudia and Giulia G for our meeting in Sicily during 2 weeks. What an amazing trip. Thanks to Giulia P also for our meeting in Bologne. Don't forget, ERASMUS NEVER ENDS !

A mes collègues de travail à Pharmatis, DA, Justine, Laëtitia, Lucas, Marine, Mélissa et Sarah ; merci de me permettre de venir chaque jour au travail avec le sourire, malgré vos moqueries sur la Bordelaise que je suis, qui n'aime pas la neige. Merci pour votre apprentissage et d'avoir donné sa chance à l'alternante que j'étais.

Table des matières

Remerciements :	3
Table des abréviations :	11
Table des tableaux :	13
Table des figures :	14
I. Introduction	15
I.1 Contexte réglementaire	17
II. L'ICH Q9 : Gestion des risques liés à la qualité	20
II.1 Notions de risque	22
II.2 Présentation du processus de gestion des risques liés à la qualité	24
II.2.1 Appréciation des risques	25
II.2.1.1 L'identification des risques	25
II.2.1.1.1 La méthode 5M ou diagramme d'Ishikawa	25
II.2.1.1.2 L'audit pour cause	27
II.2.1.2 L'analyse des risques	28
II.2.1.3 L'évaluation du risque	28
II.2.2 Maîtrise (ou contrôle) des risques	29
II.2.3 Communication des risques	30
II.2.4 Examen et surveillance des risques	30
II.3 Méthodologie de gestion des risques	30
II.3.1 Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)	31
II.3.2 Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)	33
II.3.2.1 Préparation de l'AMDEC	35
II.3.2.2 Analyse fonctionnelle ou découpage fonctionnel	35

II.3.2.3	Identification des défaillances	36
II.3.2.4	Valorisation ou cotation des défaillances	36
II.3.2.5	Actions correctives	39
II.3.2.6	Mise en application	40
II.3.3	Arbre des défaillances (FTA)	42
II.3.3.1	Construction de l'arbre.....	43
II.3.3.2	Evaluation de l'arbre.....	44
II.3.4	Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)	44
II.3.4.1	Les sept principes de la démarche HACCP (21).....	46
II.3.4.2	Les douze étapes de la méthode HACCP	47
II.3.4.2.1	Assembler une équipe HACCP	48
II.3.4.2.2	Décrire le produit et le procédé.....	48
II.3.4.2.3	Identifier son utilisation prévue.....	48
II.3.4.2.4	Construire le diagramme des flux.....	48
II.3.4.2.5	Confirmer sur place le diagramme des flux.....	49
II.3.4.2.6	Conduire une analyse de risques (Principe 1).....	49
II.3.4.2.7	Déterminer les points critiques pour la maîtrise (CCP) (Principe 2)	50
II.3.4.2.8	Etablir les limites critiques pour chaque CCP (Principe 3).....	52
II.3.4.2.9	Mise en place d'un système de suivi pour chaque CCP (Principe 4)	52
II.3.4.2.10	Etablir les actions correctives (Principe 5).....	52
II.3.4.2.11	Etablir les procédures de vérification (Principe 6).....	53
II.3.4.2.12	Etablir la documentation (Principe 7)	53
II.3.5	Analyse risques-exploitabilité (HAZOP)	53
II.3.5.1	Méthode	54
II.3.6	Analyse préliminaire des risques (APR)	55

II.3.6.1	Méthode	56
II.3.6.1.1	Sélectionner une équipe	56
II.3.6.1.2	La base de données.....	57
II.3.7	Classement et filtrage des risques (RRF)	59
II.4	Positionnement du projet.....	60
III.	Révision de la stratégie d'évaluation des couples fournisseur / fabricant de matière première et article de conditionnement chez Pharmatis.....	61
III.1	Objectif de la révision	62
III.2	Etat des lieux.....	63
III.2.1	La gestion actuelle des couples fournisseur / fabricant chez Pharmatis.....	63
III.2.2	La future gestion des couples fournisseur / fabricant chez Pharmatis	66
III.3	Identification du risque.....	68
III.4	Choix de l'analyse des risques	72
III.5	Confection de l'analyse des risques.....	74
III.5.1	Réalisation.....	74
III.5.1.1	Les différents coefficients utilisés	74
III.5.1.2	Matrice d'analyse des risques Excipient.....	75
III.5.1.3	Matrice d'analyse des risques Fabricant	78
III.5.1.4	Matrice d'analyse des risques Fournisseur	82
III.5.2	Les différents niveaux de criticité	84
III.5.3	Niveau bas.....	87
III.5.4	Niveau moyen	88
III.5.4.1	Le contenu de l'audit documentaire	88
III.5.4.1.1	Audit documentaire – Partie site de sous-traitance	89
III.5.4.1.2	Audit documentaire – Partie Fournisseur.....	89

III.5.4.1.3	Audit documentaire – Partie Fabricant.....	90
III.5.4.2	Résultats de l’audit documentaire	91
III.5.5	Niveau haut.....	92
III.5.5.1	Cahier des charges.....	92
III.5.6	Niveau très haut.....	93
III.6	L’agrément du couple fournisseur/fabricant.....	94
III.7	Modification des questionnaires Fournisseur et Fabricant.....	96
III.7.1	Questionnaire fournisseur	97
III.7.2	Questionnaire fabricant.....	99
III.8	Mise en application.....	100
IV.	Conclusion.....	104
V.	Annexes	106
VI.	Bibliographie	134

Table des abréviations :

AC = Article de Conditionnement

AMDE = Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets

AMDEC = Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leurs Criticités

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APD = Analyse Préliminaire des Dangers

APR = Analyse Préliminaire des Risques

BPD = Bonnes Pratiques de Distribution

BPF = Bonnes Pratiques de Fabrication

BSE/TSE = Bovine Spongiform Encephalopathy / Transmissible Spongiform Encephalopathy

CAPA = Corrective Action and Preventive Action

CCP = Points Critiques Contrôle pour la maîtrise

FMEA = Failure Mode, Effects and Criticality Analysis

FSSC = Food Safety System Certification

FTA = Fault Tree Analysis

GMP = Good Manufacturing Practices

HACCP = Hazard Analysis Critical Control Points

HAZOP = HAZard and OPerability

ICH = International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

IPC = In-Process Control

ISO = International Organization for Standardization

MP = Matière Première

NASA = National Aeronautics and Space Administration

PA = Principe Actif

PQR = Product Quality Review

RAQP = Revue Annuelle Qualité Produit

RRF = Risk Ranking and Filtering

SMQ = Système de Management de la Qualité

Table des tableaux :

- Tableau 1 : Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE) dans l'exemple de la livraison d'une matière première
- Tableau 2 : Analyse des modes de défaillance, leurs effets et leurs criticités (AMDEC) dans l'exemple de la livraison d'une matière première
- Tableau 3 : Mesures de maîtrise du risque selon la méthode HACCP
- Tableau 4 : Mesures de maîtrise du risque selon la méthode APR
- Tableau 5 : Classement du risque selon la méthode APR
- Tableau 6 : Tableau de la méthode RRF
- Tableau 7 : Matrice d'analyse des risques Excipient
- Tableau 8 : Partie de la matrice d'analyse des risques Fabricant
- Tableau 9 : Matrice d'analyse des risques Fournisseur
- Tableau 10 : Niveau de criticité pour les excipients et les articles de conditionnement
- Tableau 11 : Niveau de criticité pour les principes actifs
- Tableau 12 : Points à aborder pour l'audit documentaire – Partie Fournisseur
- Tableau 13 : Points à aborder pour l'audit documentaire – Partie Fabricant

Table des figures :

- Figure 1 : Schéma issu de l'ICHQ9 du procédé de gestion du risque qualité classique
- Figure 2 : Diagramme d'Ishikawa
- Figure 3 : Les différents niveaux de causes à effet du diagramme d'Ishikawa
- Figure 4 : Différentes étapes d'une analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité
- Figure 5 : Les douze étapes de la méthode HACCP
- Figure 6 : Arbre décisionnel pour déterminer les points critiques pour la maîtrise (CCP)
- Figure 7 : Les quatre phases successives de l'HAZOP
- Figure 8 : Système de gestion des couples fournisseur/fabricant chez Pharmatis avant la révision
- Figure 9 : Système de gestion des couples fournisseur/fabricant chez Pharmatis après la révision
- Figure 10 : Mise en œuvre simplifiée de la démarche
- Figure 11 : Diagramme des 5M représentant l'identification des risques chez Pharmatis
- Figure 12 : Typologie des différents risques affectant la Qualité
- Figure 13 : Description des quatre niveaux de criticité

I. Introduction

La production de médicaments est nécessairement composée de risques qui suscitent autant de la part des patients que des acteurs de l'industrie pharmaceutique des exigences en termes de Qualité, d'efficacité, de sécurité (Bonnes Pratiques de Fabrication(1)), de productivité (absence de rupture de la dispensation de la spécialité), de délai de livraison, etc. De ce fait, la responsabilité de répondre à ces exigences incombe à l'industriel.

Déployer une démarche de sécurisation au travers du management du risque permet de démontrer que les risques du fait de l'usage du médicament ont été identifiés, et, de plus, que leur maîtrise est assurée par la mise en place de mesures précises.

Aujourd'hui, les principes de la gestion du risque sont appliqués efficacement dans un grand nombre de secteurs du milieu des affaires et du gouvernement, notamment les milieux de la finance, de l'assurance, de la sécurité au travail, de la santé publique et de la pharmacovigilance. Il existe également depuis quelques années une telle démarche dans l'industrie pharmaceutique autour des risques liés à la qualité. Cependant, cette démarche n'est pas encore suffisamment généralisée et ne rend pas dûment compte de tous les avantages que la gestion des risques a à offrir. Il est aujourd'hui indispensable, de déployer un système de management de la qualité s'appuyant sur une telle approche. Le management des risques permet de maîtriser et de définir le niveau de sécurisation et d'organisation adaptés aux activités de l'établissement.

Il ne faut pas oublier, qu'un patient se tient au bout du cycle de vie du médicament. Le risque susceptible d'atteindre la qualité du produit, et donc d'altérer la santé du dit patient, est la préoccupation majeure des industriels de la pharmacie. Face à un tel enjeu, le management du risque qualité doit se présenter comme un outil capital par les industries pharmaceutiques.

Concernant l'évaluation du risque fournisseur/fabricant, ce système de management de la qualité permet de passer d'un contrôle traditionnel à une délégation de contrôles afin d'acquies une confiance avec le couple fournisseur/fabricant et, de ce fait, un partage des responsabilités.

Le client est le destinataire du produit fourni par le fournisseur, il commande un produit et/ou un service afin de satisfaire un besoin. Dans une situation contractuelle, le client est appelé le donneur d'ordre. Ce client, lorsqu'il commande un produit et/ou une prestation, a une exigence de qualité sur la prestation donc ici, dans la fourniture de la matière première et/ou article de conditionnement.

Le fournisseur est un organisme qui fournit un produit et/ou un service à un client. Il détermine avec le service achat du donneur d'ordre la commande, l'expédition et la livraison du produit. Le terme « fournisseur » est un terme générique permettant de désigner un organisme revendeur, importateur, transporteur. Ce dernier doit satisfaire le besoin du client avec une qualité dans son service et/ou produit.

Un site pharmaceutique a besoin de la collaboration d'entreprises qui deviennent de véritables partenaires au travers de ses fournisseurs de matière première ou article de conditionnement, ou bien de ses sous-traitants (analytique, de contrôle des nuisibles, de nettoyage), etc. Cette collaboration nécessite la mise en place de relations de confiance entre le laboratoire pharmaceutique et ses fournisseurs.

Ainsi, la relation entre donneur d'ordre/fournisseur est basée sur des devoirs et des exigences/obligations de la part de chacune des deux parties :

- Une expression claire des besoins : au devoir du client par la mise en place d'un cahier des charges par exemple ou d'un contrat spécifiant les besoins du client pour le service et/ou le produit commandé.
- La livraison du service et/ou produit conforme aux besoins définis : au devoir du fournisseur, en respectant le dit cahier des charges ou contrat en terme de quantité, de délai, de coût, de sécurité et de qualité.

Cette thèse a alors pour objet de présenter dans quelle mesure l'ICH Q9 s'applique dans la révision de la stratégie d'évaluation des couples Fournisseur/Fabricant de matière premières et d'articles de conditionnement selon la ligne directrice du 19 mars 2015 des Bonnes Pratiques de Fabrication chez un site de sous-traitance pharmaceutique.

Après avoir présenté dans un premier temps « l'ICH Q9 : Quality Risk Management », son objectif et ses principes ; les outils du management du risque qualité tels que définis dans l'ICH Q9 (HACCP, AMDEC, HAZOP, APR, RRF, ...) sont ensuite détaillés.

Enfin, inspiré des caractéristiques principales de chaque outil, nous verrons comment une telle démarche a pu être adaptée dans la révision de la stratégie d'évaluation des couples Fournisseur/Fabricant du groupe Pharmatis.

I.1 Contexte réglementaire

Afin d'aider la pratique de ce management du risque, l'ICH (International Council for Harmonisation) a adopté en Novembre 2005 un guideline, « *ICH Q9 : Quality Risk Management* » (2). Ce document présente les grands principes du processus et propose des outils pour la conduite d'une analyse de risque et ainsi, afin de maîtriser les risques. Il est désormais en phase d'application, sans obligation réglementaire. Cependant, il est de plus en plus utilisé dans les industries pharmaceutiques.

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est délivrée à des industries pharmaceutiques qui produisent des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Cette AMM impose aux industriels de produire ces médicaments selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (1) qui sont la traduction de leur équivalent américain « Good Manufacturing Practices (GMP) »(1).

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (1) ont été établies par la Commission Européenne afin de garantir le développement des démarches qualité et ont été instaurées en Système en 1978. Les Bonnes Pratiques de Fabrication constituent le référentiel qualité appliqué par l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) lors des

inspections. Elles donnent les directives à appliquer afin de garantir la qualité du médicament.

Ces Bonnes Pratiques de Fabrication se composent de trois grandes parties :

- Partie I : Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain

Cette partie se décline en neuf chapitres :

- Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique
- Chapitre 2 : Personnel
- Chapitre 3 : Locaux et matériel
- Chapitre 4 : Documentation
- Chapitre 5 : Production
- Chapitre 6 : Contrôle de la qualité
- Chapitre 7 : Activités externalisées
- Chapitre 8 : Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments
- Chapitre 9 : Auto-inspection

- Partie II : Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments

Cette partie se base sur les travaux d'harmonisation de l'ICH Q7 (3).

- Partie III : Documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication

Cette partie se décline en plusieurs sous-parties :

- La Gestion du Risque Qualité (ICH Q9 (2)) que nous détaillerons en II. Gestion des Risques liées à la qualité
- Le Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10 (4))
- Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot (ICH Q10 (4))
- Lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les Bonnes Pratiques de Fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain (5)

Ces Bonnes Pratiques de Fabrication évoluent régulièrement depuis leur création afin de s'accorder et d'élargir la maîtrise de la qualité.

L'évolution de la réglementation européenne impose aux détenteurs des autorisations de mise sur le marché, la déclaration que les Substances Actives utilisées soient conformes aux Bonnes Pratiques de Fabrication en vigueur (Partie II) (1), ainsi que de sécuriser la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement.

La dernière version en vigueur a inséré la ligne directrice du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les Bonnes Pratiques de Fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain (5) au sein de la partie III des BPF.

Cette dernière impose de définir et de vérifier les BPF appropriées pour les excipients critiques. Ces nouvelles dispositions nécessitent que les industriels de la pharmacie optimisent la relation client/fournisseur de matières premières à usage pharmaceutique, selon un processus d'agrément clair, cohérent, documenté et maîtrisé, scientifiquement fondé sur une appréciation des risques.

Cette ligne directrice impose d'utiliser « *des outils de gestion des risques liés à la qualité, à la sécurité et à la fonction de chaque excipient et pour classer l'excipient en question, par exemple, selon qu'il présente un risque faible, moyen ou élevé* ». (5)

II. L'ICH Q9 : Gestion des risques liés à la qualité

Le Conseil International sur l'Harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain (*ICH – International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) a été une initiative commune de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis. Elle a pour mission d'améliorer l'efficacité du processus de développement et d'enregistrement des médicaments. (6)

L'ICH comporte six grandes structures :

- Le comité de pilotage
- Les coordinateurs
- Le secrétariat
- Les groupes de travail
- La coopération globale
- Le comité de direction de MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*)

Elle émet des recommandations afin d'harmoniser l'interprétation et l'application des directives, dans le but d'améliorer les processus de développement et d'enregistrement du médicament et de garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments.

Elle se compose d'acteurs réglementaires et d'industriels. Il existe quatre catégories de sujets que l'ICH traite, à savoir :

- La qualité
- La sécurité
- L'efficacité
- Les sujets multidisciplinaires ne correspondant pas à une unique catégorie citée ci-dessus.

Afin d'aider la pratique du management du risque, l'ICH a adopté en Novembre 2005 un guideline, « *l'ICH Q9 : Quality Risk Management* » (2) qui est utilisé en partie III des Bonnes Pratiques de Fabrication. Ce document présente les grands principes du processus et propose des outils pour la conduite d'une analyse de risque et ainsi, afin de maîtriser les risques. Il est désormais en phase d'application, sans obligation réglementaire. Cependant, il est de plus en plus utilisé dans les industries pharmaceutiques.

L'ICH Q9 (2) a pour objectif de formaliser une approche systématique du management du risque qualité. Il sert de base, indépendamment des autres documents Qualité de l'ICH, et complète les pratiques Qualité, exigences, normes et guidelines existants dans l'industrie pharmaceutique et son environnement réglementaire. D'un point de vue industriel, la mise en place d'une démarche de management du risque Qualité peut s'avérer nettement bénéfique si elle est correctement menée (7). L'ICH Q9 (2) permet une harmonisation internationale partagée de la gestion du risque, elle accroît la confiance réciproque entre les industries pharmaceutiques et les autorités. Le management de la Qualité se traduit par :

- Des guides, des référentiels pour mettre en place, maintenir et améliorer la qualité,
- Des procédures, impliquant une maîtrise du système documentaire,
- Une traçabilité de l'ensemble des opérations réalisées,
- Des audits pour suivre et optimiser la Qualité de façon méthodique et régulière.

La ligne directrice ICH Q9, intégrée en partie III des BPF (1), formalise les principes de base de gestion des risques et propose un ensemble d'outils permettant d'évaluer et de maîtriser les risques. Le choix de l'outil devra être effectué en fonction de la problématique rencontrée, aucun outil n'est spécifiquement privilégié par rapport à un autre.

La maîtrise du risque qualité permet de garantir la qualité du médicament au patient en fournissant un moyen proactif d'identifier et de contrôler les défauts potentiels de qualité.
(7)

II.1 Notions de risque

Le *risque* est défini comme étant la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un *préjudice (ou dommage)* et de la *gravité* de ce préjudice. C'est-à-dire que le risque est l'association de la probabilité d'apparition (occurrence) d'un événement redouté (incident ou accident) et la gravité de ses conséquences sur une cible donnée.

Dans une approche de gestion du risque, il est donc recommandé de considérer deux paramètres :

- La probabilité d'apparition (occurrence) du phénomène dangereux
- La gravité des conséquences ou dommages (préjudices) potentiels

Eventuellement, la notion de détectabilité peut être ajoutée dans certains outils de l'ICH Q9.

Dans le contexte des produits pharmaceutiques, malgré la diversité des intervenants, parmi lesquels on trouve les patients et les médecins ainsi que les secteurs public et privé, la protection du patient par le biais de la gestion des risques liés à la qualité devrait être considérée comme d'une importance capitale.

Le risque au niveau de la relation client/fournisseur, dans notre cas, peut compromettre cette relation, et peut être par exemple :

- Le délai de livraison
- Le coût
- Les spécifications requises pour le produit telles que la qualité pour les matières premières (pH, viscosité, teneur, etc.) ou les articles de conditionnement (dimension, présentation générale, couleur, etc.).
- L'entreprise : situation géographique, image de l'entreprise, parts économiques au sein de l'entreprise, etc.

II.2 Présentation du processus de gestion des risques liés à la qualité

La gestion du risque qualité est un processus systématique pour effectuer l'évaluation, la maîtrise, la communication et la revue des risques pour atteindre la qualité.

Il est régi par deux principes essentiels :

- L'évaluation du risque qualité doit être basée sur des connaissances scientifiques et doit avoir pour objectif principal la protection du patient,
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation doit être proportionnel au niveau de risque considéré, c'est-à-dire que les risques dont les conséquences ne seraient pas acceptables doivent être identifiés et donc traités de façon prioritaire.

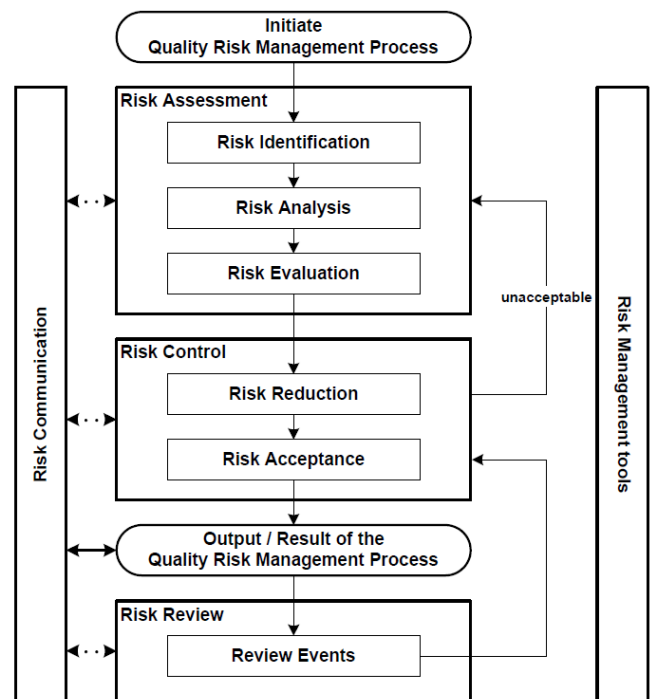


Figure 1 : Schéma issu de l'ICHQ9 du procédé de gestion du risque qualité classique (2)

La figure 1 (2), donne une vision synthétique du processus de gestion des risques et sera détaillé ci-après.

La première étape est l'identification, l'analyse et l'évaluation du risque appelée sous le nom de « *Risk Assessment* » ou en français : « Estimation du risque ».

La deuxième étape est la maîtrise des risques et leurs réductions appelée sous le nom de « *Risk control* » ou en français : « Contrôle du risque ».

La troisième étape est la réévaluation périodique de ces risques appelée « *Risk review* ».(2)

II.2.1 *Appréciation des risques*

L'appréciation des risques consiste à déterminer les dangers et à analyser et évaluer les risques associés. Elle se compose de trois étapes consécutives : l'identification du risque, l'analyse des risques puis l'évaluation du risque.

Les trois questions fondamentales suivantes aident à définir clairement les risques aux fins de leur appréciation (2) :

1. Quels problèmes pourraient se poser ? – *What might go wrong ?*
2. Quelle est la probabilité que ces problèmes se posent ? – *What is the likelihood (probability) it will go wrong ?*
3. Quelles sont les conséquences (gravité) ? – *What are the consequences (severity) ?*

II.2.1.1 L'identification des risques

Elle consiste à décrire le problème ou la question liée au risque. Elle doit répondre à la question « Quels problèmes pourraient se poser ? ». Trois outils peuvent être utilisés afin de réaliser cette identification des risques, à savoir :

- La méthode 5M ou diagramme d'Ishikawa
- L'arbre des défaillances (qui sera vu en II.3.3)
- L'audit pour cause (2)

II.2.1.1.1 La méthode 5M ou diagramme d'Ishikawa

Il s'agit d'une méthode déductive basée sur l'analyse des causes provoquant l'incident (diagramme de cause à effet). Elle permet d'avoir une vision globale entre la conséquence et toutes les causes probables pouvant engendrer cette conséquence. (8)

Les 5M utilisés pour le diagramme d'Ishikawa sont : Méthode, Milieu, Main d'œuvre, Matière et Matériel. Ce diagramme est représenté sous forme de diagramme en arête de poisson (voir figure 2 ci-dessous) (9).

Un 6^{ème} M peut éventuellement s'ajouter : le M de Management.

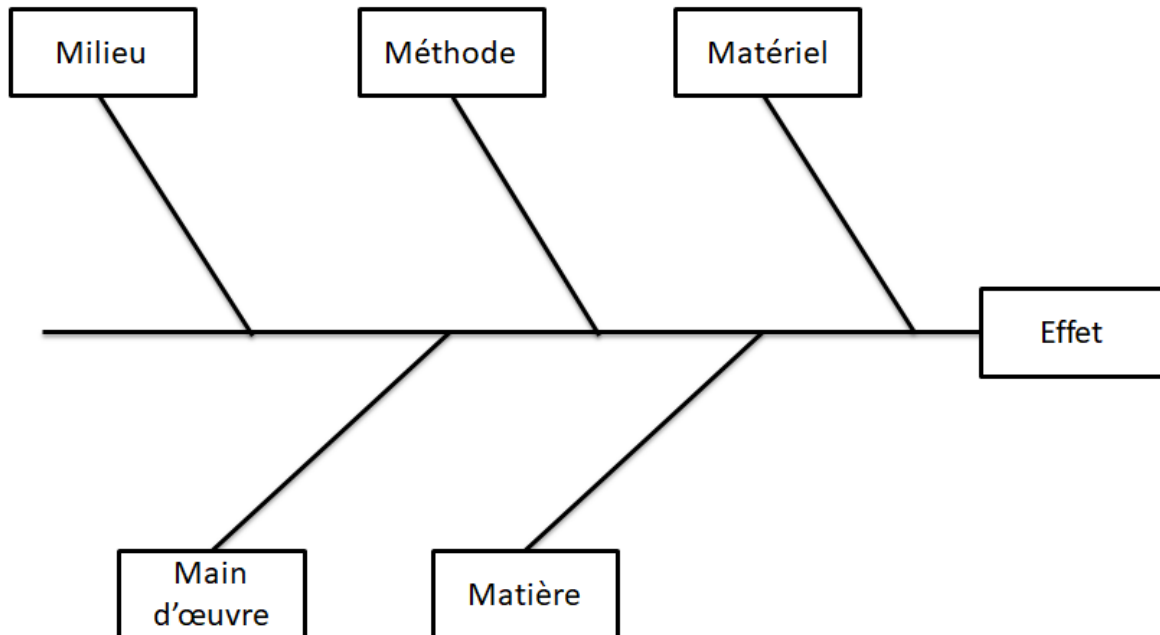


Figure 2 : Diagramme d'Ishikawa (10)

Au sein de ces 5M qui sont les causes principales, s'insèrent des causes secondaires, et ainsi de suite (voir figure 3 ci-dessous). Cela permet donc de remonter petit à petit à la cause initiale qui a engendré l'effet.

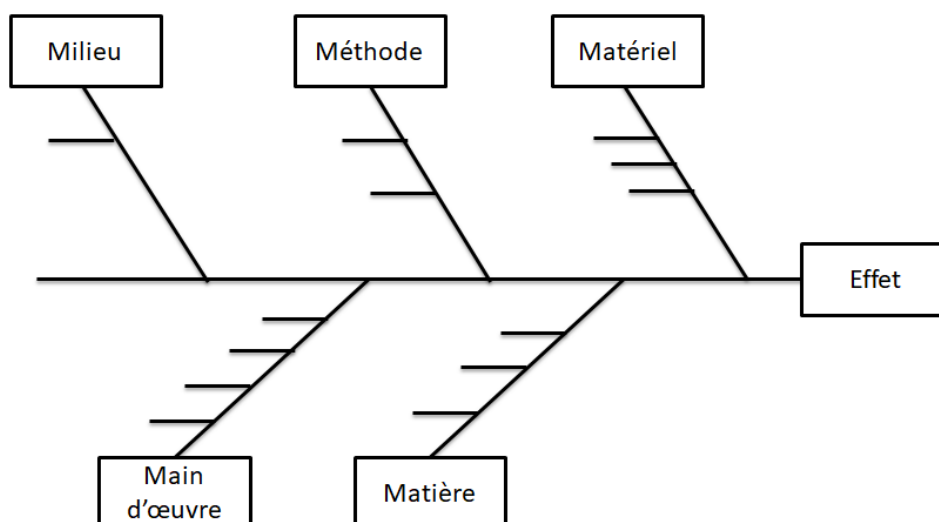


Figure 3 : Les différents niveaux de causes à effet du diagramme d'Ishikawa (10)

Cette analyse peut être effectuée lors d'un Brainstorming suite à un souci au niveau d'un processus de fabrication, ou tout simplement lors d'un nouveau projet afin d'identifier les différents risques qui pourraient engendrer des difficultés lors du projet. (11)

II.2.1.1.2 L'audit pour cause

L'utilisation de l'audit interne (ou externe lors d'audit de fournisseurs ou de prestataires externes) permet de mettre en évidence les dysfonctionnements lors d'un processus. Pour cela, une équipe pluridisciplinaire prépare un champ d'audit à réaliser et se rend ainsi sur le lieu de l'audit afin de vérifier la conformité des étapes du processus, l'organisation, la méthodologie et ainsi de mettre en lumière les dysfonctionnements éventuels afin de préparer l'analyse des risques à venir. (12)

L'audit pour cause est à différencier de l'audit de suivi. En effet l'audit de suivi est réalisé, par exemple chez un fournisseur de matière première, afin de veiller à la qualité de la matière première, le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (1), etc.

L'audit pour cause, lui, se distingue car l'auditeur se rend sur le site de production du fournisseur suite à des dysfonctionnements, que ce soit lié à la qualité ou la productivité de la matière première.

- Par exemple, pour une matière première, des défauts au niveau de la viscosité ou du pH lors des contrôles à réception. Ces spécifications peuvent ne plus rentrer dans les spécifications internes de l'industrie pharmaceutique et de ce fait, nécessiter un audit pour cause afin de vérifier la qualité de fabrication de la matière.
- Cela peut également être lié à des défauts lors de la livraison de la matière première avec des fûts percés, des retards de livraison, etc.

L'audit externe : la mission principale d'un auditeur externe est de veiller au respect des procédures en vigueur dans une autre entreprise (par exemple un fournisseur de matière première). Il veille à la conformité des différentes étapes du processus et essaie de mettre en évidence les dysfonctionnements de l'entreprise, et ceci afin d'améliorer la qualité ou bien même la productivité par la mise en place d'actions d'amélioration continue. (13)

II.2.1.2 L'analyse des risques

Lorsque le risque est identifié, l'analyse du risque a pour but d'estimer ce dernier. Il s'agit d'un processus quantitatif ou qualitatif. Elle répond à la question « Quelle est la probabilité que ces problèmes se posent ? ».

Elle permet de lier la probabilité d'apparition des dommages et leur gravité et dans certains outils, la détectabilité peut être ajoutée et prise en compte dans l'estimation du risque. Ainsi, elle consiste en une classification des risques selon leur niveau de criticité.

II.2.1.3 L'évaluation du risque

Elle consiste à évaluer le risque identifié et analysé en regard des critères donnés. Elle répond à la question « Quelles sont les conséquences (gravité) ? ». Elle permet de comparer les risques identifiés en fonction de leur criticité établie par la fréquence et la gravité (et éventuellement la détectabilité). (2)

Le résultat de l'évaluation du risque peut être :

- Soit une estimation quantitative : une probabilité numérique est alors utilisée.
- Soit une estimation qualitative : le risque est alors exprimé par différents critères tels que « très haut », « haut », « moyen », « faible », définis de façon précise. (11)

II.2.2 Maîtrise (ou contrôle) des risques

La deuxième étape « Risk control » consiste à maîtriser le risque. Le risque est considéré sous contrôle lorsqu'il est maîtrisé et réduit à un niveau acceptable. L'étape de contrôle du risque peut donc aboutir à la décision d'éliminer, de réduire ou d'accepter le risque par la mise en place d'actions correctives et / ou préventives. L'analyse des risques permet une classification des risques selon leur niveau de criticité et ainsi, permet de décider de l'acceptation ou non du risque. Accepter un risque résiduel peut être possible si les efforts pour le réduire deviennent trop importants avec l'enjeu de protection du patient. (2)

A l'étape du contrôle du risque, quatre questions sont à prendre en considération :

- Le risque est-il à un niveau acceptable ?
- Est-il possible de le diminuer ou de le supprimer ?
- Que va-t-on gagner considérant bénéfice, coût et ressources disponibles ?
- Va-t-on introduire de nouveaux risques en traitant les risques identifiés ?

Deux options peuvent alors être envisagées (12) :

- Réduction du risque ou « Risk reduction » : si le risque est critique, l'industriel doit adopter des actions correctives et/ou préventives permettant de réduire sa gravité et/ou sa probabilité d'apparition et/ou sa détectabilité.
- Acceptation du risque ou « Risk acceptance » : si le risque est jugé acceptable, l'industriel peut décider de ne pas mettre en place d'action corrective et/ou préventive. Le choix est alors d'accepter ce risque résiduel.

II.2.3 Communication des risques

Il s'agit de partager les informations à propos du risque, de la gestion du risque et de ses résultats. Les différents services peuvent ainsi communiquer sur les étapes du processus de gestion des risques à propos par exemple de la probabilité, la gravité, l'acceptabilité, la maîtrise, le traitement ou la détectabilité des risques. Ces informations à propos du risque peuvent être communiquées au sein même du site ou envers les autorités réglementaires ou bien le patient. (7)

II.2.4 Examen et surveillance des risques

Une fois la communication avec les différents intervenants faite, il s'agit de réaliser un examen de ces risques. Un mécanisme de surveillance ou de suivi des événements doit être mis en place à la suite de cet examen. Les résultats de la gestion des risques sont revus périodiquement afin de remettre en cause les précédentes décisions sur l'acceptation du risque si besoin. La fréquence de suivi du risque devra être basée en fonction du niveau du risque. (7)

II.3 Méthodologie de gestion des risques

La gestion des risques liés à la qualité s'appuie sur une approche scientifique permettant de statuer sur la réduction ou l'acceptation d'un risque. Pour ce faire, elle utilise des méthodes documentées, transparentes et reproductives permettant la réalisation des étapes du processus de gestion des risques liés à la qualité (vu précédemment) et donc sur l'évaluation des risques. (2) (14)

Ces approches sont des outils reconnus de gestion des risques et/ou de procédures internes. Ces différents outils sont par exemple (2) :

- Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)
- Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)
- Arbre des défaillances (FTA)
- Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)
- Analyse risque-exploitabilité (HAZOP)
- Analyse préliminaire des dangers (APD)
- Classement et filtrage des risques (RRF)

En fonction du type de risque, il s'agira de choisir l'outil adapté pour analyser ce risque. Pour rappel, l'utilisation appropriée de la gestion des risques liés à la qualité ne dispense pas l'industrie de son obligation de satisfaire aux exigences réglementaires.

II.3.1 Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)

L'AMDE est un outil de gestion des risques effectué pour donner la priorité aux risques qui sont le plus urgents. Elle a pour but de comprendre les principes d'analyse d'un processus dans le but d'en identifier ses défaillances potentielles et les sécurités à mettre en place afin de pallier à ces défaillances. C'est une méthode d'analyse et de prévention des défaillances potentielles et leurs effets probables sur le produit et/ou le service. (11)

Il s'agit d'une méthode qualitative sans hiérarchisation des défaillances identifiées permettant la maîtrise d'un enjeu. Pour cela, l'analyse de risques sera décortiquée en plusieurs étapes :

- 1) Décrire le risque identifié, l'acteur concerné
- 2) Identifier les défaillances potentielles, leurs effets et les causes possibles
- 3) Identifier les sécurités à mettre en place : prévention et détection du risque

En dernier lieu, une fois l'analyse effectuée, il faudra rédiger un plan d'action permettant l'acceptation ou la réduction du risque.

Lors de la mise en place de cette analyse, il est important d'adopter un niveau de détail adapté car la méthode peut s'avérer trop lourde et difficile à mettre en place au sein de l'entreprise.

Ci-dessous, un exemple d'une analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE) afin d'illustrer nos propos :

Description du processus		Identification et analyse des défaillances potentielles			Identification des sécurités
Motif	Acteur concerné	Modes de défaillance	Effets Conséquences	Causes possibles des défaillances	Actions en place
Livraison d'une matière première	Fournisseur de la matière première	Absence de livraison de la matière première dans les délais	<ul style="list-style-type: none"> - Retard dans la production du produit fini - Retard dans la livraison au client - Rupture de stock du produit fini dans les officines 	<ul style="list-style-type: none"> - Non-respect du cahier des charges par le fournisseur - Événement particulier lors de la livraison - Événement particulier lors de la production de la matière première 	<p><u>Actions</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mise en place d'un back-up afin de maîtriser les fournisseurs - Mise en place d'un contrat qualité clair et exhaustif - Mise en place d'une analyse de risques permettant de maîtriser les couples fournisseur / fabricant <p><u>Détection</u> : déterminer la fiabilité du fournisseur</p>

Tableau 1 : Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)

L'AMDE peut être utilisée afin de prioriser les risques et vérifier l'efficacité des activités de maîtrise des risques.

II.3.2 Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)

L'AMDE peut être élargie de manière à comprendre un examen du degré de gravité des conséquences, de la probabilité de chacune de ces conséquences et de leur détectabilité. Il s'agit de l'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC) ou « *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMEA)* » en anglais. (15)

Cette méthode est née au sein de l'industrie aéronautique dans les années 1960. Elle était initialement employée pour déterminer la fiabilité d'un équipement ou d'un système de par son évaluation des défaillances, puis du classement de ces dernières selon leurs impacts sur le personnel de l'entreprise et la réussite de leurs missions pour la sécurité de l'équipement. (16)

Cette démarche est aujourd'hui à vocation préventive. Elle propose de lister puis d'organiser les modes de défaillances prévisibles et les conséquences lors de la conception d'un produit ou de la mise en œuvre d'un processus par exemple. Il s'agit d'une méthode structurée afin de détecter les défaillances et leurs effets d'un produit ou d'un processus, de définir les actions à entreprendre afin d'éliminer ces défaillances ou bien de réduire leurs effets et enfin, documenter le processus du développement de la démarche.

Elle réunit deux types d'analyses :

- Une analyse **qualitative** des risques par l'observation de la relation cause à effet.
- Une analyse **quantitative** avec la mesure des défaillances par une cotation de trois paramètres : la gravité, l'occurrence (ou fréquence) et la détectabilité.

Il existe 3 types d'AMDEC :

- La méthode AMDEC Produit, mise en œuvre afin de vérifier la conformité d'un produit développé par rapport aux exigences client, vérifier la durée de vie d'un produit, sa sécurité, etc. (15)
- L'AMDEC Processus, mise en place afin de valider la fiabilité du process de fabrication, détecter les défaillances impactant la qualité du produit, ou bien altérant la satisfaction du client, etc. (15)
- L'AMDEC Moyen ou AMDEC Machine, mise en œuvre afin de détecter les défauts relatifs aux machines choisies. Elle formalise l'examen critique de la conception du moyen de production. (15)

Le déroulement d'une AMDEC se décompose comme ci-dessous :

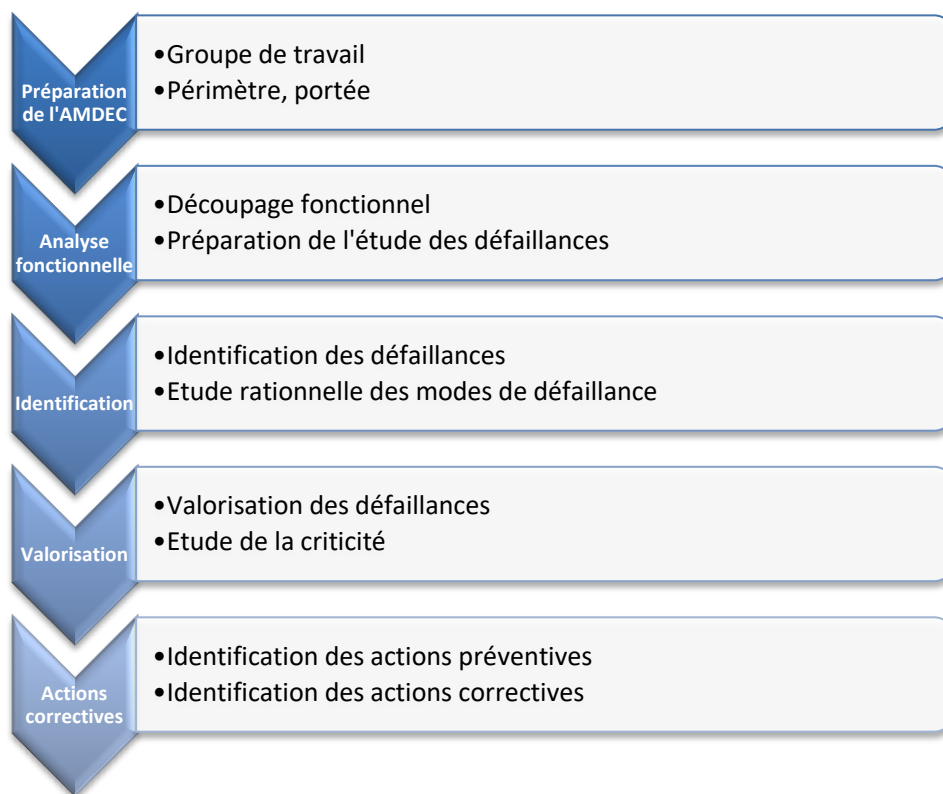


Figure 2 : Différentes étapes d'une analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité

II.3.2.1 Préparation de l'AMDEC

Tout d'abord, cette étape consiste en la préparation et la constitution des groupes de travail. Il est composé de :

- Un demandeur, initiateur de l'étude,
- Un décideur, responsable dans l'entreprise du sujet, qui, s'il n'y a pas prise de décision exerce le choix définitif,
- Un animateur, responsable de l'organisation et de la dynamique de vie du groupe,
- Des personnes qualifiées ou experts ayant connaissances du système étudié et pouvant apporter les réponses nécessaires à l'analyse.

Une fois la composition du groupe constituée, il s'agit de déterminer l'objet de l'étude son périmètre et sa portée. De plus, c'est l'occasion de préciser le déroulement de la démarche, on met ici en place les outils nécessaires à l'analyse par le biais d'une grille. (7)

II.3.2.2 Analyse fonctionnelle ou découpage fonctionnel

Il s'agit d'identifier les éléments à étudier et les fonctions à étudier tels que :

- Les phases du processus dans le cas d'une AMDEC processus
- Les fonctions du produit dans le cas d'une AMDEC produit
- Les fonctions de la machine dans le cas d'une AMDEC Moyen

Autrement dit, il s'agit de décomposer les systèmes en composants unitaires pour lesquels nous disposons d'informations suffisantes. Elle permet ainsi de faciliter l'analyse des défaillances et d'obtenir un découpage des fonctions ou des phases à analyser.

II.3.2.3 Identification des défaillances

Cette étape propose d'attribuer à chaque élément découpé ou décomposé un mode de défaillance. Il s'agit de réaliser une étude rationnelle des modes de défaillance potentiels, des causes et des effets. Cette étape est directement dépendante au soin apporté par la deuxième étape : le découpage fonctionnel. On recherche dans cette partie :

- Les risques identifiés ou modes de défaillance
- Les paramètres influents ou causes : il s'agit de l'événement initiateur qui est susceptible de conduire au mode de défaillance. Il s'agit d'un écart par rapport à la normal. Le diagramme d'Ishikawa est souvent utilisé à ce moment, permettant ainsi d'identifier les causes grâce à cinq domaines : matière, milieu, méthode, main d'œuvre, matériel.
- L'impact ou l'effet c'est-à-dire la conséquence du mode de défaillance sur le système.
- La criticité : ou la cotation de la défaillance par la gravité, l'occurrence et la détectabilité.

II.3.2.4 Valorisation ou cotation des défaillances

La valorisation des défaillances potentielles (du risque potentiel) se base sur une étude de la criticité. Il s'agit d'un outil de hiérarchisation des défaillances. Elle détermine ainsi le choix des actions correctives et fixe la priorité entre les actions à entreprendre.

Cette cotation des défaillances tient compte de :

- L'occurrence (O) estimée ou fréquence d'apparition de la cause : sur une échelle de 1 à 10 (exceptionnelle à très fréquent) (7)

Indice d'occurrence (ou fréquence d'apparition) dans le cas d'une AMDEC produit	
Note	Correspondance
1	Jamais auparavant ou 1 x / 10 ans
3	1 x / an
5	1 x / mois
10	1 x / semaine ou plus

- La détection (D), c'est la probabilité de non détection de la cause : sur une échelle de 1 à 10 (évident à indétectable)

Indice de détectabilité	
Note	Correspondance
1	Détection préventive systématiquement
3	Détection a posteriori systématiquement
5	Détection possible
10	Indétectable

- La gravité potentielle (G) ou sévérité de l'effet du défaut ou de la défaillance : sur une échelle de 1 à 100.

Indice de gravité	
Note	Correspondance
1	Pas d'impact sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit
5	Non-respect des spécifications internes Impact organisationnel Peu ou aucun effet sur l'utilité ou l'efficacité du produit
10	Impact BPF Impact sur la qualité matière (MP/AC) Impact sur la fonctionnalité / l'efficacité du produit
100	En contradiction avec le cahier des charges Impact significatif sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit Risque pour la santé du patient Perte de traçabilité

<i>Criticité SYSTEME = Gravité x Occurrence x Détection</i>

La multiplication de ces critères permet d'obtenir une criticité que l'on répartira dans des niveaux de criticité en fonction d'une grille permettant d'évaluer le risque. Selon ce niveau, il sera décidé des actions et délais à entreprendre.

Score de priorisation niveau 1 : Gravité x Détection

Gravité				
100				
10				
5				
1				
	1	3	5	10
	Indice de non-détection			

On multiplie ensuite le score par l'occurrence :

G x D \ x R	1	3	5	10
50	50	150	250	500
100	100	300	500	1000
300	300	900	1500	3000
500	500	1500	2500	5000
1000	1000	3000	5000	10000

Niveaux de criticité	
50 < C ≤ 300	Négligeable : on laisse ce risque de côté
500 < C ≤ 1500	Moyen : on se pose la question de mettre des actions en œuvre
2500 < C < 10000	Elevée : actions prioritaires à mettre en œuvre

La criticité s'exprime habituellement sur une échelle limitée pouvant atteindre jusqu'à 10 niveaux selon les cas, bien que 4 niveaux soient suffisants dans la plupart des cas (17). La criticité permet de hiérarchiser les différentes causes de risques ou défaillances et contribue à évaluer les actions à entreprendre. La grille de cotation utilisée ici n'est qu'un exemple et l'équipe AMDEC peut les adapter en fonction du cas de figure qu'ils rencontrent.

Il est important, lors de la cotation de la criticité de ne pas mettre une échelle impaire, de sorte de ne pas avoir de note, pour chaque facteur gravité, occurrence ou détectabilité qui soit moyenne. Ainsi, l'acteur cote la fréquence, la capacité de détection et la gravité de sorte à être obligé de statuer quant à la criticité.

II.3.2.5 Actions correctives

Les actions correctives sont ainsi mises en place en fonction de la criticité obtenue ci-dessus. Une diminution de la criticité sera obtenue grâce à une modulation de un ou plusieurs facteurs du produit $G \times O \times D$.

II.3.2.6 Mise en application

Cette analyse des risques est quasiment toujours présentée sous forme de tableau. Il n'existe aucune matrice type car elle est adaptée en fonction de l'équipe AMDEC. Une trame définie ne doit pas être utilisée mais plutôt un tableau adapté à la démarche, au projet et à l'équipe en poste. Au minimum, le tableau représentera :

- L'étape considérée
- Les risques identifiés à cette étape
- Les paramètres influents
- Les impacts
- La criticité
- Les actions correctives : mise sous contrôle du risque
- On peut également ajouter la vérification de la mise sous contrôle du risque

Ci-dessous, nous reprenons l'exemple utilisé dans l'AMDE, cette fois-ci en utilisant l'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leurs criticités (AMDEC) afin d'illustrer nos propos :

Etape	Risques identifiés	Paramètres influents				Impact	Niveau de risque			Mise sous contrôle du risque	Vérification de la mise sous contrôle du risque
		(X)	O	D	G		(Y)	(X) [O x D x G] x (Y)			
Livraison d'une matière première	Absence de livraison de la matière première	Non-respect du cahier des charges	3	5	100	Retard dans la production du produit fini	3	4500	Elevé	Mise en place d'un back-up fournisseur/fabricant Mise en place d'un contrat clair et exhaustif Mise en place d'une analyse de risque fabricant/fournisseur	Back-up agréé et maîtrisé via l'analyse de risque Contrat rédigé, complété et signé par les deux parties
		Evénement particulier lors de la livraison	3	5	5	Retard dans la livraison au client	3	75	Négligeable		
		Evénement particulier lors de la production de la matière première	5	10	10	Rupture de stock du produit fini dans les officines	3	1500	Moyen		

Tableau 2 : Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leurs criticités (AMDEC) dans l'exemple de la livraison d'une matière première

L'objectif de la méthode AMDEC est de déterminer un indice de criticité permettant d'identifier les actions à mener afin de mettre sous contrôle le risque.

Dans l'exemple de la livraison d'une matière première, le risque identifié est l'absence de livraison de la matière première. Les causes pouvant engendrer ce mode de défaillance peuvent être un non-respect du cahier des charges par le fournisseur ou par le transporteur, un événement particulier lors de la livraison ou bien un événement particulier lors de la production de la matière première chez le fournisseur.

Une fois les paramètres influents (ou causes) déterminés, le but est de classifier le niveau de criticité de ces causes. On utilisera pour cela les grilles de criticité d'occurrence du défaut, la détectabilité et la gravité du défaut.

La criticité est alors évaluée en multipliant l'occurrence, la détectabilité et la gravité de la cause. Grâce à cette multiplication, nous pouvons déterminer si l'impact de la cause a une criticité négligeable, moyenne, élevée ou très élevée.

Du fait du niveau de risque, plusieurs actions correctives seront mises en place en fonction du niveau de criticité obtenu. Dans notre cas, il s'agira de :

- Mettre en place la rédaction d'un contrat clair et exhaustif prenant en compte tous les possibles événements pouvant impacter la livraison de la matière première.
- Trouver un back-up pouvant remplacer le fournisseur actuel en cas de défaut de livraison ou de défaut de qualité de la matière première.
- Mettre en place une analyse des risques afin d'évaluer les fournisseurs (nous verrons comment dans la partie III. Révision de la stratégie d'évaluation des couples fournisseur / fabricant de matière première et article de conditionnement chez Pharmatis).

II.3.3 Arbre des défaillances (FTA)

Cette méthode est utilisée pour anticiper les défaillances bien en avance. La défaillance potentielle est ainsi identifiée en avance durant le cycle de développement du produit pour diminuer le risque de manière efficace. Cette méthode de prévention est utilisée pour protéger le patient d'éventuels événements inacceptables. La méthode d'arbre des défaillances est un des nombreux outils permettant d'identifier les éventuelles défaillances et leurs causes, il s'agit d'une analyse déductive dépeignant visuellement le chemin menant à la défaillance. Du fait de la complexité de plus en plus importante des processus de fabrication, la méthode « visuelle » de l'arbre des défaillances a prouvé son efficacité pour être utilisée seule ou bien en supplément de l'AMDEC.(18)

L'analyse par arbre de défaillance (*Fault tree analysis*) est une méthode qui utilise une structure arborescente pour représenter les événements élémentaires (cause de défaillance) et leurs combinaisons conduisant à l'occurrence d'un événement redouté (ou encore appelé événement indésirable). Les combinaisons des événements élémentaires sont réalisées par des portes logiques. Elle permet de remonter de causes en causes jusqu'aux événements de base susceptibles d'être à l'origine de l'événement redouté.

Cette méthode permet ainsi de quantifier la probabilité d'occurrence d'un événement indésirable et le chemin critique (c'est-à-dire le chemin le plus court) conduisant à l'occurrence de cet événement. Il s'agit de la méthode la plus utilisée afin d'analyser les défaillances des systèmes complexes et comprenant des redondances. (17)

La méthode de l'arbre de défaillances comprend une partie qualitative, qui correspond à la construction de l'arbre et la recherche des coupes minimales, et une partie quantitative qui vise à évaluer les probabilités d'occurrence au niveau des événements élémentaires, des coupes minimales et donc au niveau de la défaillance.

Les coupes minimales sont les événements de base ou conditions nécessaires à produire l'événement sommet. Si un seul des éléments d'une coupe minimale est retiré, l'événement sommet n'est plus généré. Grâce à ces dernières, une fois qu'elles sont identifiées, il est possible d' :

- Eliminer les redondances d'événements dans une même coupe
- Eliminer les redondances de coupes c'est-à-dire lorsque le même ensemble d'événements est produit par plusieurs voies.
- Eliminer les « super-coupes » qui en contiennent d'autres. Autrement dit, lorsqu'un événement est contenu dans un autre, il n'est utile de ne garder que le plus petit.

II.3.3.1 Construction de l'arbre

Un arbre de défaillance est généralement présenté de haut en bas. Au sommet de l'arbre se trouve uniquement la défaillance (ou événement redouté) que l'on cherche à analyser. Chaque ligne détaille la ligne supérieure en présentant la ou les combinaison(s) possible(s) de produire l'événement de la ligne supérieure auquel elles sont rattachées.

- 1^{ère} étape : définir l'événement sommet (la défaillance) en se posant des questions telles que « Combien de fois ? », « Combien de temps ? », « Quel est l'impact qualité ? », « Quel est l'impact environnemental ? », etc. L'événement sommet est souvent coloré en fonction de son risque :
 - Rouge : risque critique
 - Orange : risque élevé
 - Jaune : risque mineur
 - Vert : risque acceptable
- 2^{ème} étape : décrire l'ensemble des événements ou événements intermédiaires, par des combinaisons logiques, pouvant engendrer l'événement sommet. Cela ressemble à la méthode des 5 pourquoi, exception faite que l'arbre des défaillances doit se concentrer sur un seul niveau avant de passer au suivant.

- 3^{ème} étape : décrire successivement l'ensemble des lignes permettant d'expliquer les lignes supérieures par des événements intermédiaires et des connecteurs logiques jusqu'à l'obtention de toutes les causes connues. Autrement dit, il s'agit de répéter la 2^{ème} étape jusqu'à avoir des événements plus précis. (19)

II.3.3.2 Evaluation de l'arbre

A l'aide de statistiques, il est possible d'évaluer la probabilité de l'événement redouté (événement sommet) à partir des probabilités des événements intermédiaires. Il s'agit d'une exploitation quantitative et préventive qui permet de hiérarchiser les différentes causes possibles.

Cette méthode peut être employée lors d'investigation sur les réclamations ou les déviations afin de déterminer la cause racine et d'aider à la mise en place d'actions correctives.

II.3.4 Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)

Il s'agit d'un acronyme pour *Hazard Analysis Critical Control Points*. La traduction française officielle (version française des Directives Européennes) est « Analyse des risques, Points Critiques pour la (ou leur) Maîtrise ».

L'HACCP a été initialement développée par la NASA, l'armée américaine et la Société Pillsbury dans les années 1960, dans le cadre du projet Apollo. Le but était de garantir que les astronautes ne seraient pas rendus malades par leur alimentation durant le vol. Cette méthode a ensuite été formalisée par le Codex Alimentarius et s'applique, du coup, à toutes les étapes de la production, transport, stockage et distribution des aliments.

Aujourd'hui il s'agit d'une méthode scientifique qui identifie les dangers et les mesures pour leur contrôle. Cette méthode se focalise sur la prévention plutôt que sur les

actions correctives. Elle est, maintenant, de plus en plus appliquée dans d'autres milieux industriels tels que l'aéronautique, l'automobile, l'industrie chimique et pharmaceutique. Cet outil de gestion des risques est utilisé à l'international afin de garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité d'un produit.(20)

Les dangers auxquels s'adresse l'HACCP sont de 3 ordres :

- Les dangers biologiques : bactéries, levures, moisissures, virus, parasites, etc.
- Les dangers chimiques : pesticides, métaux lourds, dioxines, méthanol, allergènes, mycotoxines, etc.
- Les dangers physiques : corps durs ou coupants susceptibles de blesser le consommateur (verre, métal, pierre, etc.) (20)

II.3.4.1 Les sept principes de la démarche HACCP (21)

1) Procéder à une analyse de risque	<ul style="list-style-type: none">• Identifier les dangers• Evaluer leur probabilité d'apparaître• Identifier les mesures préventives
2) Déterminer les points critiques pour la maîtrise (CCP)	<ul style="list-style-type: none">• Déterminer parmi les points ceux dont la maîtrise est critique
3) Fixer le (ou les) seuil(s) critique(s)	<ul style="list-style-type: none">• Fixer les limites à ne pas dépasser pour assurer sa maîtrise• Un CCP peut avoir plusieurs limites critiques
4) Mise en place d'un système de surveillance	<ul style="list-style-type: none">• Analyse ou mesure ou enregistrement de données pour s'assurer du contrôle des CCP
5) Déterminer les mesures correctives à prendre lorsque la surveillance d'un CCP n'est pas maîtrisé	<ul style="list-style-type: none">• Actions immédiates à mettre en oeuvre pour retrouver les conditions de maîtrise du procédé• Ces mesures correctives ne sont pas les actions correctives exigées par l'ISO 9001
6) Appliquer des procédures de vérification pour vérifier le fonctionnement	<ul style="list-style-type: none">• Audit de pratiques couplé à une réflexion sur l'amélioration continue• Vérification que les modifications ont été prises en compte
7) Constituer un dossier	<ul style="list-style-type: none">• Etablissement d'un système documentaire : procédures, modes opératoires, etc

II.3.4.2 Les douze étapes de la méthode HACCP

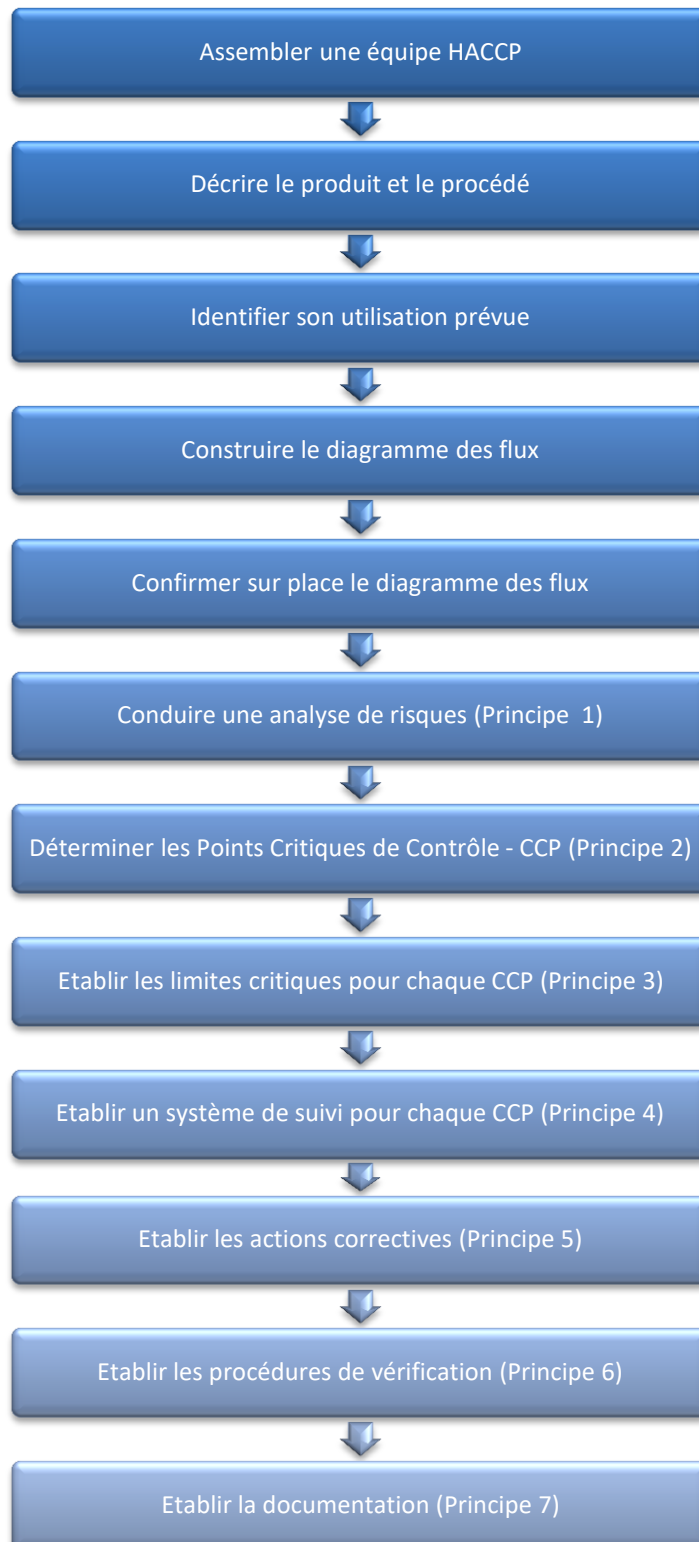


Figure 4 : Les douze étapes de la méthode HACCP (7)

II.3.4.2.1 Assembler une équipe HACCP

Il s'agit d'une équipe multidisciplinaire, constituée d'experts et de techniciens spécialisés dans le produit et le process de fabrication. Cette équipe est animée par un spécialiste de la méthode HACCP. Dans un premier temps, cette équipe doit définir la portée de l'étude et doit être capable de répondre aux sept principes de l'HACCP.

II.3.4.2.2 Décrire le produit et le procédé

Cette étape de description du produit comporte la structure physique ou chimique, les traitements utilisés sur le produit, les modalités de fabrication, de conditionnement, de stockage, de conservation et de distribution entre autres ainsi que les méthodes de conservation du produit.

II.3.4.2.3 Identifier son utilisation prévue

La description de l'utilisation prévue du produit doit être établie en fonction des utilisations attendues par le consommateur. Il faut également identifier les populations à risque tels que les enfants, population gériatrique, immunodéficients, femmes enceintes, etc.

II.3.4.2.4 Construire le diagramme des flux

Toute l'équipe HACCP doit s'impliquer mais pour cette étape, ce seront les experts du procédé qui seront le plus sollicités. On découpe la fabrication en étapes élémentaires, de la réception des matières premières, jusqu'à l'expédition des produits finis.

II.3.4.2.5 Confirmer sur place le diagramme des flux

On identifie à cette étape les écarts, mais surtout il est possible de mettre en évidence les facteurs qui ne se voient pas sur place. Les risques et les mesures de maîtrise de ce risque sont identifiés par rapport à cette étape.

II.3.4.2.6 Conduire une analyse de risques (Principe 1)

A chaque étape du process, sont listés tous les risques potentiels. Pour cette étape, un « brainstorming » peut être utilisé, ou directement aller sur ligne de production afin de demander aux opérateurs de chaque étape de fabrication les risques potentiels qu'ils peuvent observer. Il faut ensuite trier et classer ces risques afin de se focaliser sur les plus importants.

Pour ce principe, trois étapes sont mises en place :

- **Analyse des dangers**

L'équipe détermine ici les dangers véritablement menaçants pour la sécurité du produit. Il faut sélectionner les dangers significatifs pour le produit. L'équipe HACCP doit ensuite évaluer les dangers en tenant compte de leur probabilité d'apparition, de leur gravité et de leur probabilité de détection.

- **Détermination des causes**

Pour la liste des dangers significatifs de l'étape de l'analyse des dangers, il est important de dresser un inventaire des causes puis de les hiérarchiser. Pour cette étape, le diagramme causes/effets ou diagramme d'Ishikawa est souvent utilisé.

- **Identification des mesures de maîtrise**

Grâce aux deux étapes précédentes, l'équipe HACCP détermine des mesures par rapport à chaque danger abordé.

Critère	Niveau
Gravité	1 : peu important, la santé du consommateur n'est pas affectée
	3 : moyennement important, la santé du consommateur pourrait être affectée mais pas dans les conditions « normales » de consommation
	5 : important, conséquences définitives pour le consommateur (blessure, maladie, décès)
Probabilité d'apparition	1 : très faible, événement improbable
	3 : moyenne, événement possible dans les conditions normales d'exploitation
	5 : élevée, on sait que l'événement se produit
Probabilité de détection	1 : très élevée, l'événement est toujours détecté
	3 : moyenne, l'événement peut passer inaperçu
	5 : très faible, si l'événement se produit, on ne pourra pas le détecter avant que le produit ne soit mis sur le marché

Tableau 3 : Mesures de maîtrise du risque selon la méthode HACCP (20)

Les valeurs 1, 3 ou 5 sont arbitraires. L'équipe HACCP doit ainsi décider des niveaux de criticité sur l'échelle et de leur valeur. L'importance du risque se calcule alors avec le produit des trois critères :

$$\text{Importance} = \text{Gravité} \times \text{Probabilité d'apparition} \times \text{Probabilité de détection}$$

II.3.4.2.7 Déterminer les points critiques pour la maîtrise (CCP) (Principe 2)

Parmi les étapes du procédé de fabrication, toutes ne sont pas critiques pour la maîtrise des risques. Il faut, dans ce cas, utiliser un arbre décisionnel permettant de déterminer lesquelles sont des CPP ou Points critiques pour la maîtrise. Le document du Codex prévoit 4 questions successives (voir figure 5 ci-dessous).

Q1 : Des mesures préventives sont-elles en place ? Si non, en faudrait-il ?

Q2 : Le danger doit-il être éliminé ici ?

Q3 : Une contamination peut-elle apparaître ou augmenter ?

Q4 : Une étape ultérieure élimine-t-elle le danger ?

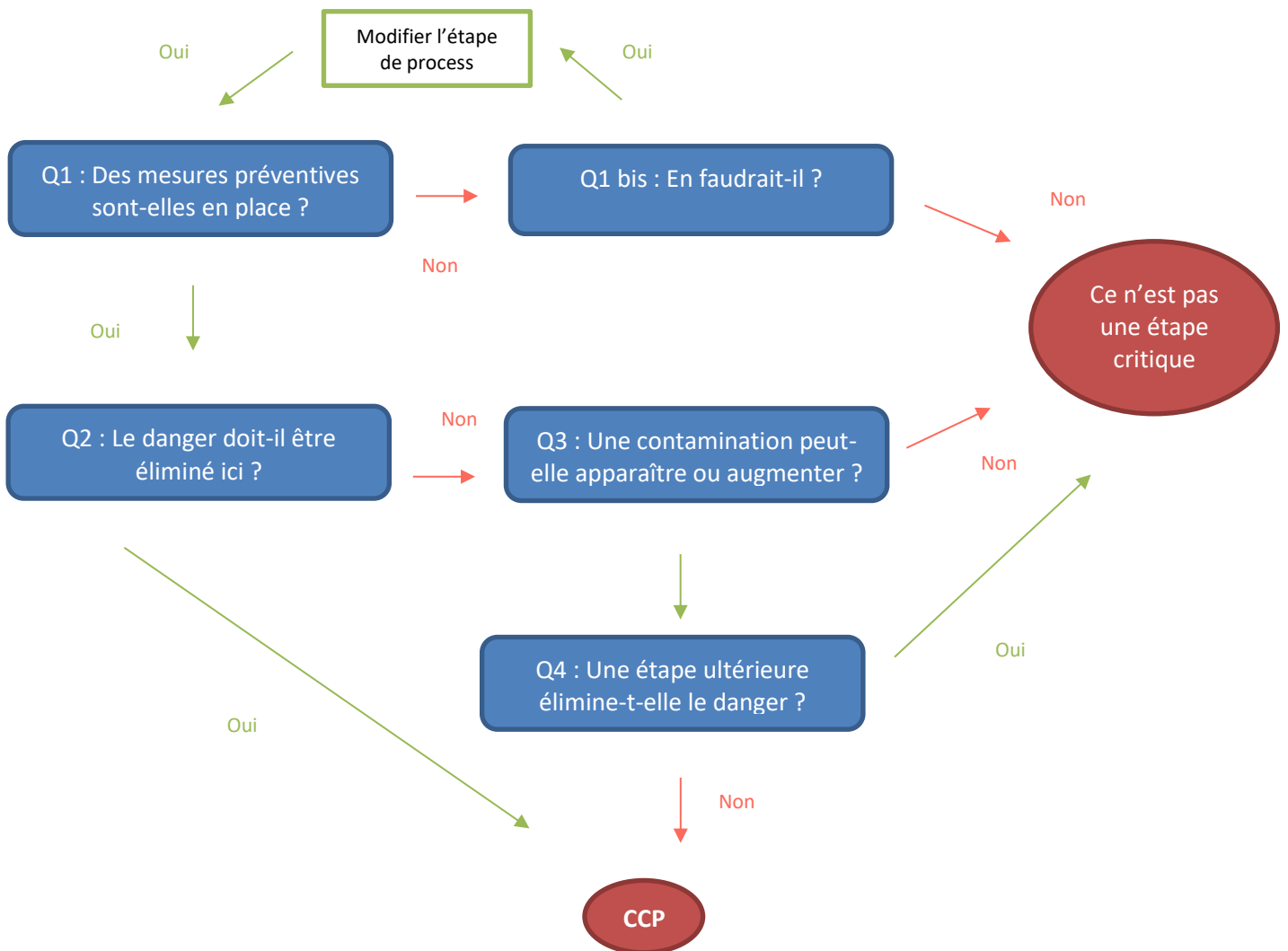


Figure 5 : Arbre décisionnel pour déterminer les points critiques pour la maîtrise (CCP)
(20)

La définition des Points critiques pour la maîtrise (CCP) est le stade auquel une surveillance peut être exercée et est essentielle pour prévenir ou éliminer un danger menaçant la salubrité de l'aliment ou le ramener à un niveau acceptable.

II.3.4.2.8 Etablir les limites critiques pour chaque CCP (Principe 3)

Une fois les CCP clairement identifiés, il est nécessaire de garantir l'efficacité de la mesure préventive que l'on a établie. De ce fait, il est déterminé des « seuils critiques » ou « limites critiques ». Ces limites permettront un bon déroulement du processus de fabrication par les opérateurs. Ainsi, un dépassement de ces limites critiques signifiera la perte de maîtrise. Les critères utilisés peuvent être la température, le taux d'humidité, le pH, la vitesse d'agitation, etc.

II.3.4.2.9 Mise en place d'un système de suivi pour chaque CCP (Principe 4)

Un système qui va scruter les paramètres pour déceler une limite critique doit être mis en place. Ce suivi consiste en une mesure ou observation d'un point critique de contrôle par rapport aux limites critiques. Ces suivis vont alors permettre de détecter s'il y a perte de maîtrise, et ce suivi doit être suffisamment rapide afin d'effectuer des ajustements rapides, voir immédiats, permettant le contrôle du procédé.

II.3.4.2.10 Etablir les actions correctives (Principe 5)

L'équipe HACCP établit les actions à mettre en œuvre une fois que le système de suivi des CCP détecte une déviation. Dans l'idéal, on prévoit les actions de l'opérateur dès l'apparition d'une tendance dans le paramètre étudié ; ceci afin d'éviter au maximum d'avoir à bloquer ou détruire des lots de produits finis.

II.3.4.2.11 Etablir les procédures de vérification (Principe 6)

L'équipe HACCP doit vérifier l'efficacité du plan mis en place afin de s'assurer de l'identification des dangers et leurs maîtrises. Des vérifications ultérieures doivent également être menées si le système présente un échec non expliqué, s'il a été identifié de nouveaux dangers, ou un changement dans le produit, procédé de fabrication ou conditionnement. Pour cela, il peut être utilisé des audits internes par exemple.

II.3.4.2.12 Etablir la documentation (Principe 7)

Il s'agit de constituer un dossier qui prenne en compte les divers documents, les procédures, les modes opératoires et les enregistrements. Ce système documentaire permet de démontrer la conformité et la validité du plan HACCP. Ce sont ces documents que l'on pourra présenter comme preuve de la maîtrise du risque aux autorités et aux clients. Les registres doivent être bien tenus et régulièrement mis à jour.

II.3.5 Analyse risques-exploitabilité (HAZOP)

La méthode HAZOP (HAZard and Operability) a été développée par la société Imperial Chemical Industries (ICI) au début des années 1970. Il s'agit d'un outil utilisé dans le domaine des procédés et de l'ingénierie afin d'identifier les déviations d'une installation. Elle était particulièrement utilisée dans l'examen de systèmes thermo-hydrauliques, où les paramètres tels que le débit, la température, la pression ou la concentration sont particulièrement importants pour la sécurité de l'installation.

Les déviations des valeurs de ces divers paramètres physiques qui régissent le processus de fabrication sont mises en lumière dans cette méthode. (22)

II.3.5.1 Méthode

L'HAZOP ressemble à la méthode proposée par l'AMDE, sauf que l'HAZOP ne considère plus les modes de défaillance mais les dérives (ou déviations) potentielles des paramètres liés à l'exploitation de l'installation. En effet, elle est centrée sur les installations tandis que l'AMDE est centrée sur les composants. Tout comme l'AMDEC ou la méthode HACCP, une équipe de travail doit être constituée. (17)

Elle est constituée de quatre phases successives (voir *figure 6* ci-dessous).

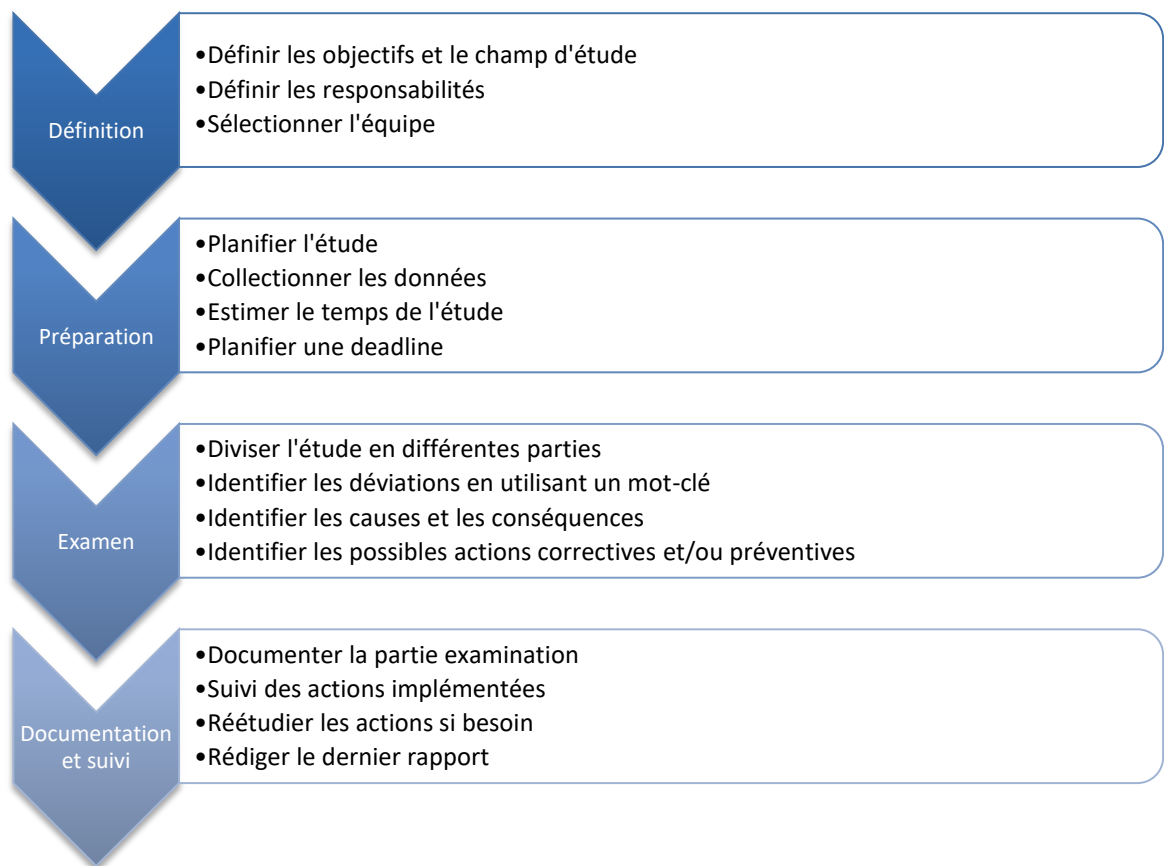


Figure 6 : Les quatre phases successives de l'HAZOP (22)

Lors de la phase d'examen, l'équipe constituée doit générer des dérives potentielles par l'association de mots-clés à chaque paramètre. Les mots-clés peuvent être : « ne pas faire », « plus », « moins », « en plus de », « partie de », « inverse », « autre que », « plus tôt », « après », etc. (7)

Une identification des méthodes et outils de détection et prévention de ces dérives est ensuite réalisée. Des actions correctives sont mises en place en cas d'apparition de la dérive ou bien des actions préventives en vue d'éviter l'apparition de cette dérive.

II.3.6 Analyse préliminaire des risques (APR)

L'analyse préliminaire des risques (ou *Preliminary hazard analysis*) est une analyse semi-quantitative utilisée pour :

- Identifier tous les risques potentiels qui peuvent provoquer un accident,
- Les classer en fonction de leur sévérité,
- Et ainsi identifier les différentes actions correctives pouvant éviter ces accidents ou au moins réduire les risques associés à ces dangers. (17)

Il s'agit donc d'une méthode permettant d'identifier, évaluer, hiérarchiser puis maîtriser les risques résultant d'un danger susceptible de menacer un système.

Cette méthode était utilisée en premier lieu dans les premières étapes de la mise en place d'un système/projet. Elle permet d'identifier les faiblesses tôt dans la vie du système, permettant ainsi d'éviter une perte de temps / d'argent. Son champ d'action a aujourd'hui été élargi et cette méthode est maintenant utilisée régulièrement lors d'une modification dans un système préexistant par exemple. (23)

L'analyse préliminaire des risques (APR) devra prendre en considération :

- Tous les éléments dangereux.
- La sécurité concernant ces éléments dangereux (y compris les logiciels).
- Les contraintes environnementales.
- Les opérations, tests, maintenances, diagnostics, procédures d'urgence.
- Les installations de production, équipements de support, formation de personnel.
- Sécurité concernant les équipements, leur protection, et les approches alternatives si besoin.
- Les possibilités de mauvais fonctionnements des équipements, du système ou du logiciel.

II.3.6.1 Méthode

II.3.6.1.1 Sélectionner une équipe

Cette équipe sera composée :

- D'un leader qui aura des compétences et de l'expérience dans la méthode utilisée
- D'un administratif qui retranscrira les résultats dans un rapport
- D'une équipe pluridisciplinaire composée d'experts : le nombre de membres dans cette équipe dépendra de la complexité du système et des objectifs de la mise en place de l'analyse.

Cette équipe va ainsi définir et décrire le système à analyser : les plans d'installation, le diagramme des opérations, l'utilisation et le stockage du matériel utilisé dans le système, les conditions environnementales, les systèmes de contrôle et de détection des événements dangereux, système d'urgence, etc. (24)

Trois questions sont à considérer (2) :

1. De quoi le système est-il dépendant (*inputs*) ?
2. Quelles sont les activités réalisées par le système (*functions*) ?
3. De quoi le service est-il dépendant (*outputs*) ?

Une fois le système décrit, l'équipe va collecter les informations sur le risque en créant une base de données et ainsi mettra en place les différentes actions préventives/correctives à mettre en place afin d'éviter la survenue du risque.

II.3.6.1.2 La base de données

Cette base de données est souvent réalisée sous forme de tableau (voir tableau 4 ci-dessous).

SYSTEME :						
Produit / Equipement	Evènement redouté	Cause probable	Fréquence	Sévérité	Actions correctives / préventives	Observations

Tableau 4 : Mesures de maîtrise du risque selon la méthode APR (23)

Cette base de données est créée à l'aide d'un brainstorming entre les différents membres de l'équipe en identifiant les risques par examen des systèmes similaires existants et leurs risques et revue des flux, procédures, process de fabrication, etc.

Afin de déterminer le risque, il faudra estimer la fréquence et la sévérité de chaque évènement redouté.

Sévérité	
Note	Correspondance
4	Catastrophique : blessure majeure ou mort du personnel
3	Critique : blessure mineure, exposition à des substances nocives (radiations, produits chimiques), feu etc.
2	Majeur : faible niveau d'exposition au personnel
1	Mineur : faible dommage du système mais aucun dommage sur le personnel

Fréquence	
Note	Correspondance
1	Exceptionnelle : Moins d'une fois par an
2	Rare : Moins d'une fois par mois
3	Fréquent : Moins d'une fois par semaine
4	Très fréquent : Plus d'une fois par semaine

Une fois la fréquence et la sévérité estimée, le risque est établi grâce à la combinaison de ces deux facteurs : $R = \text{Sévérité} \times \text{Fréquence}$. Ainsi, le tableau ci-dessous (tableau 5) permet de déterminer si oui, ou non, des mesures correctives sont à mettre en place afin de réduire/supprimer le risque. (25)

Fréquence / Sévérité	1 : Exceptionnelle	2 : Rare	3 : Fréquent	4 : Très fréquent
4 : Catastrophique				
3 : Critique				
2 : Majeur				
1 : Mineur				

Tableau 5 : Classement du risque selon la méthode APR

Niveau bas	Risque acceptable : pas d'action nécessaire
Niveau moyen	Risque acceptable : investigations nécessaires pour déterminer si des actions correctives / préventives sont nécessaires
Niveau haut	Risque non acceptable : actions correctives / préventives obligatoires

L'APR peut être utilisée durant toute la durée de vie du système. Il s'agit d'une méthode inductive, systématique et simple à mettre en œuvre. (25)

II.3.7 Classement et filtrage des risques (RRF)

Le classement et filtrage des risques (ou *Risk ranking and filtering* en anglais) s'agit d'une méthode initialement utilisée afin de réaliser une macroanalyse systémique et ainsi de dresser une cartographie des risques pour identifier les actions prioritaires à mener. Il est utilisé afin de comparer et classer les risques des systèmes complexes par l'application d'un modèle de filtre. (14)

Cette méthode comporte :

- 1) Une détermination par Brainstorming des critères définissant les criticités, avec l'expression de ces critères sous forme de questions fermées : si la réponse à ces questions est « Oui », le risque est alors présent.
- 2) Détermination des coefficients afin de pondérer les critères les uns par rapport aux autres : ainsi la combinaison de ces coefficients permet une cotation qui sera utilisée pour classer les risques.
- 3) Utiliser la matrice pour chaque élément à coter. (26)

Il s'agit de la méthode qui sera utilisée et modelée en fonction du système en place chez notre site de sous-traitance.

II.4 Positionnement du projet

Pharmatis est un site fabricant soumis aux contraintes de nombreux clients et donc de nombreux fournisseurs (portefeuille large de multiples produits), il s'agit d'un site à taille humaine (environ 200 personnes). Le département Assurance Qualité est néanmoins restreint en termes d'effectif. Il est en effet composé de 5 personnes.

Pharmatis a connu une croissance importante en 2015 (plus de 70%), et du fait de sa rapide montée en puissance, il n'y a pas eu d'adaptation immédiate des outils en lien avec cette croissance. Effectivement, la procédure de gestion des fournisseurs ainsi que la planification des audits n'étaient plus adaptées à la structure.

La méthode RRF présente l'avantage d'une facilité de mise en œuvre (par le biais de réponses binaires) et d'un déploiement simple au sein d'une entreprise telle que Pharmatis. Cette méthode semblait donc adaptée à la fois aux moyens d'une entreprise de la taille de Pharmatis et à la complexité du projet initial.

Il était devenu nécessaire et obligatoire de mettre en place un système d'appréciation des risques afin de s'aligner à la ligne directrice mais également afin d'améliorer la productivité du service Assurance Qualité.

C'est dans ce cadre que s'inscrit ce projet.

III. Révision de la stratégie d'évaluation des couples fournisseur / fabricant de matière première et article de conditionnement chez Pharmatis

III.1 Objectif de la révision

L'objectif de l'analyse des risques est de concevoir un processus d'évaluation des couples fournisseur/fabricant afin de sélectionner un nouveau couple Fournisseur/Fabricant, ou bien, pour évaluer les couples déjà engagés.

C'est également d'utiliser une matrice de criticité afin de connaître le niveau de risque de chaque couple Fournisseur/Fabricant et ainsi de pouvoir :

- Sélectionner les couples Fournisseur/Fabricant à pré-auditer (audit documentaire) et/ou auditer (pour les plus critiques)
- Déterminer une fréquence maximale d'audit de suivi
- Déterminer un niveau d'analyse requis c'est-à-dire un champ d'audit
- Le tout afin de gagner en efficacité, fortifier la relation « entreprise-fournisseur » et de fiabiliser les chaînes d'approvisionnement.

III.2 Etat des lieux

III.2.1 La gestion actuelle des couples fournisseur / fabricant chez Pharmatis

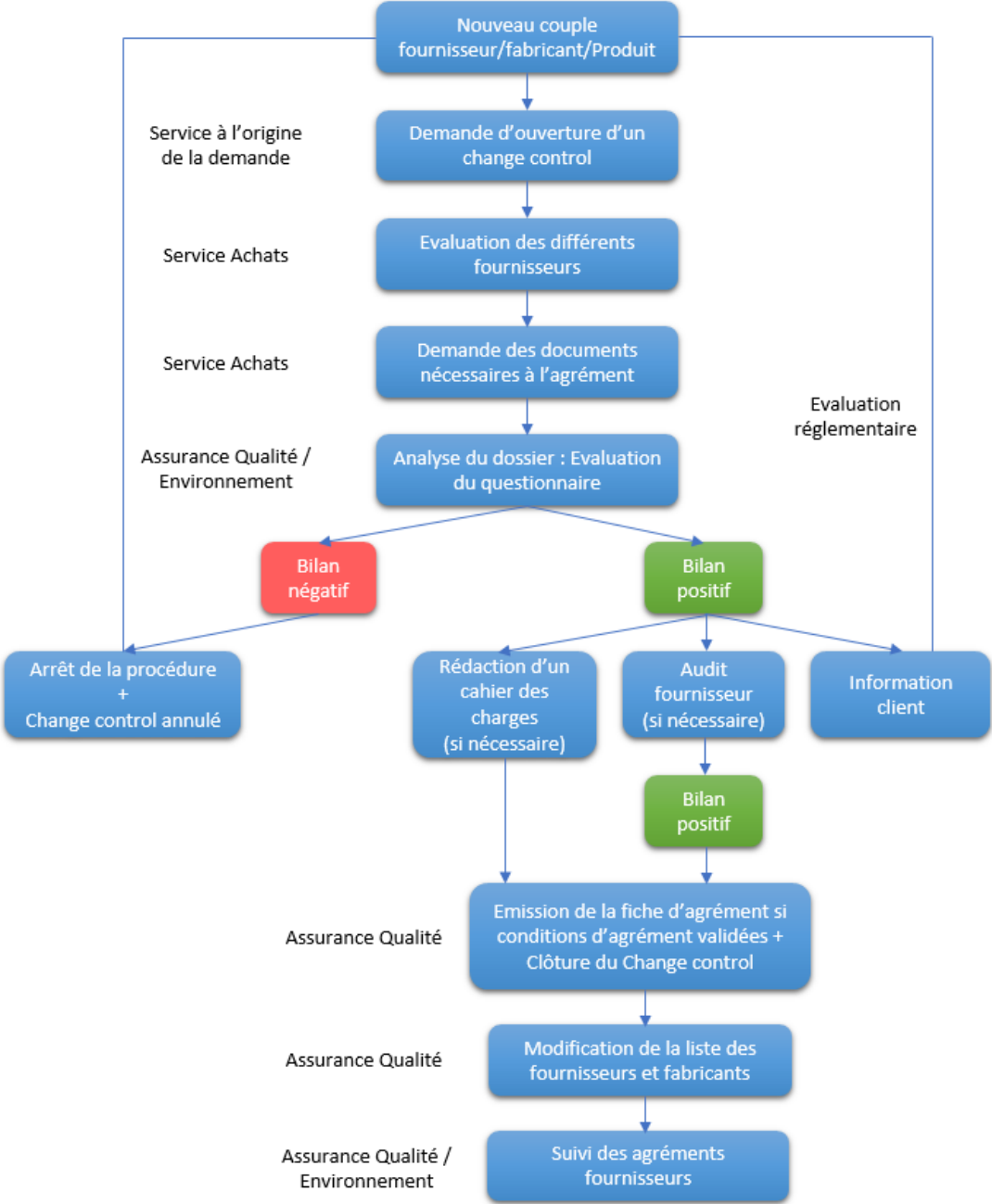


Figure 8 : Système de gestion des couples fournisseur/fabricant chez Pharmatis avant la révision

Avant la révision de la stratégie d'évaluation des couples fournisseur/fabricant, le façonnier de médicaments n'effectuait pas de distinction entre un couple fournisseur/fabricant à risque et un couple qui ne l'est pas.

En effet, le service Achats recherche suite à une demande de la production, du développement ou tout simplement afin d'obtenir un back-up pour une matière première, un nouveau couple fournisseur/fabricant. Une fois trouvé, il évalue le fournisseur, que ce soit d'un point de vue qualité, mais également le prix, la chaîne d'approvisionnement, les délais de livraison, etc. S'il estime que le fournisseur est intéressant pour Pharmatis, le service Achats fait ensuite une demande d'ouverture d'un Change Control pour ce nouveau couple. Le service Achats demande alors les différents documents nécessaires à l'acceptation / agrément du couple fournisseur/fabricant. Ces documents sont :

- Fiche technique
- Fiche de donnée de sécurité
- 3 certificats d'analyse
- Certificat BSE/TSE
- Certificat Solvant résiduel
- Certificat BPF si disponible
- CEP si disponible
- Certificat ISO 9001 ou FSSC 22000 si disponible
- Ainsi que les Questionnaires Fournisseur et Fabricant
- Et avec les nouvelles normes en cours, l'ICHQ3D rempli également.

Les services Assurance Qualité et Environnement, une fois les documents reçus, analysent le dossier du couple fournisseur/fabricant et évaluent la possibilité de se fournir chez eux.

Si le bilan est négatif, le Change Control est annulé et le couple écarté. Si le bilan est positif, une information au client est réalisée. La réalisation d'un audit fournisseur et la rédaction d'un cahier des charges sont souvent établis lorsqu'il s'agit d'un principe actif, d'un article de conditionnement primaire ou d'un excipient en délégation de prélèvement auprès du fabricant, mais ne sont pas obligatoires.

Pour rappel, l'utilisation appropriée de la gestion des risques liés à la qualité ne dispense pas l'industrie de son obligation de satisfaire aux exigences réglementaires. Une évaluation réglementaire est donc effectuée.

Une fois celle-ci réalisée, une diffusion de la fiche d'agrément est opérée ainsi que la clôture du Change Control. Un suivi des agréments est réalisé tous les trois ans afin de vérifier la validité des documents mais également de réévaluer la qualité du couple fournisseur/fabricant. Une évaluation du fournisseur est également réalisée tous les ans afin de vérifier le respect des délais, la qualité de la matière, etc.

III.2.2 La future gestion des couples fournisseur / fabricant chez Pharmatis

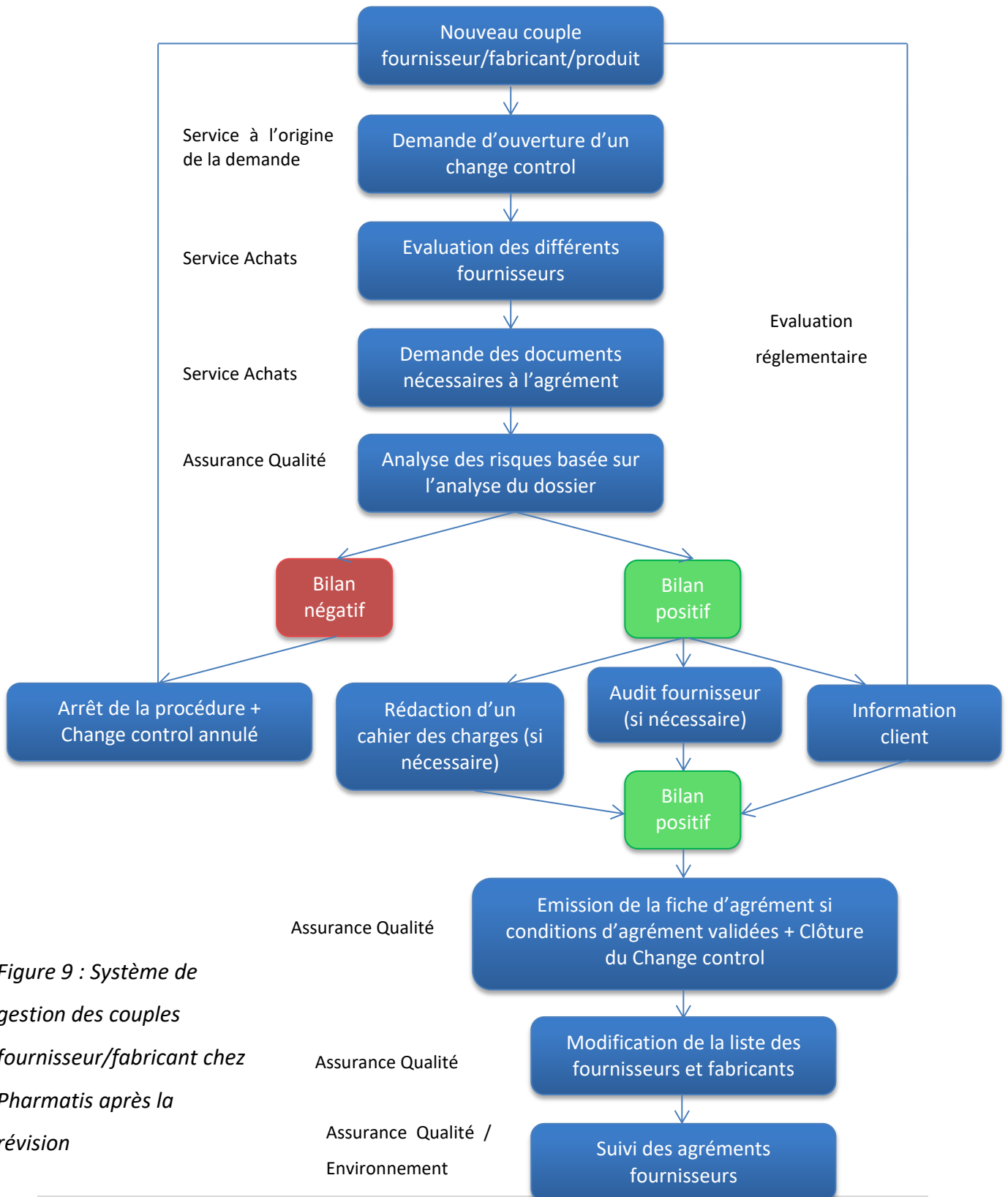


Figure 9 : Système de gestion des couples fournisseur/fabricant chez Pharmatis après la révision

Ce qui change ici, c'est que lors du flux, il y a une analyse des risques réalisée par le service Assurance Qualité une fois tous les documents récupérés (questionnaires fournisseur et fabricant, certificat BSE/TSE, etc.). Cette analyse des risques sera décrite en III.5 et permettra d'évaluer la criticité du couple.

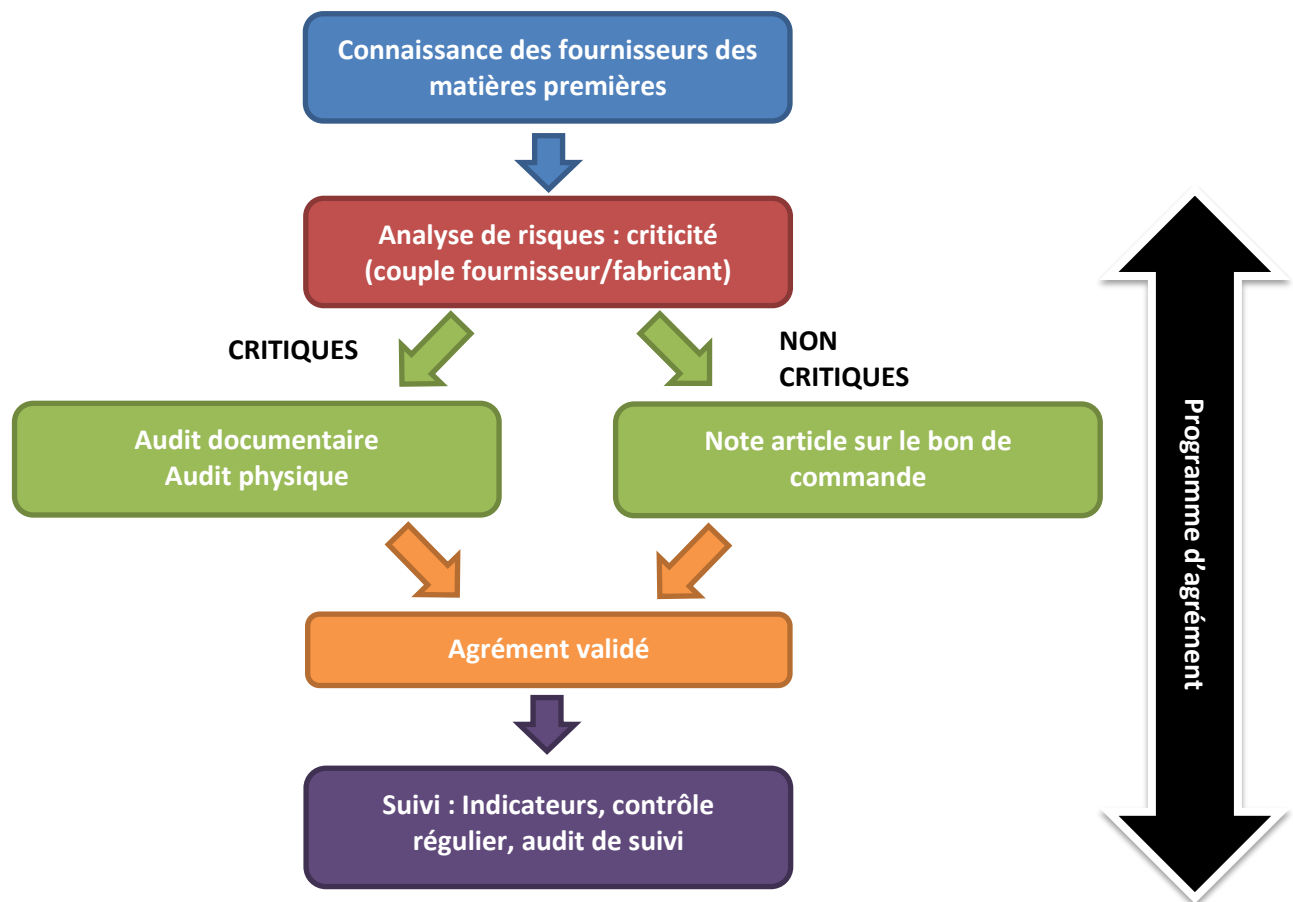


Figure 10 : Mise en œuvre simplifiée de la démarche

Les différentes étapes de la nouvelle démarche (figure 10 ci-dessus) sont :

- La mise en place d'une analyse des risques appliquée à l'identification des couples concernés
- La réalisation d'un protocole d'agrément
- La réalisation d'un programme d'audit documentaire si besoin
- La réalisation d'un programme d'audit physique si besoin
- Agrément valide, couple fournisseur/fabricant maîtrisé

Actuellement, le but est de réaliser une évaluation des couples fournisseur/fabricant basée sur une gestion des risques. Grâce à une analyse, ces risques devront être maîtrisés par une approche scientifique et documentée. Une fois la prise de connaissance des couples fournisseur/fabricant, il s'agit de réaliser l'analyse des risques afin d'évaluer la criticité du couple.

En fonction de la criticité de chacun, ils seront attribués à des niveaux de criticité avec des exigences pour chacun des niveaux.

- Pour les fournisseurs ou fabricants non critiques : on ne se basera que sur la note article intégrant les spécifications techniques de la matière première ou article de conditionnement.
- Pour les fournisseurs ou fabricants critiques : trois niveaux de criticité (décrits en III.7) seront à mettre en place avec l'aide d'un audit documentaire ou d'un audit physique si nécessaire.

Néanmoins, pour chaque couple fournisseur/fabricant, qu'il soit critique ou non critique, un programme d'agrément devra être mis en place avec la demande de documents associés. Malgré l'agrément validé, un suivi devra être réalisé tous les 3 ou 5 ans (en fonction de la criticité du couple), afin de mettre à jour cet agrément et permettant de contrôler la criticité de nos couples fournisseur/fabricant au fil du temps.

III.3 Identification du risque

La première étape de l'ICH Q9 est une identification des risques. Il s'agit d'une étape importante afin d'établir 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.

Pour cette identification du risque, un diagramme d'Ishikawa a été réalisé (voir figure 11 ci-dessous).

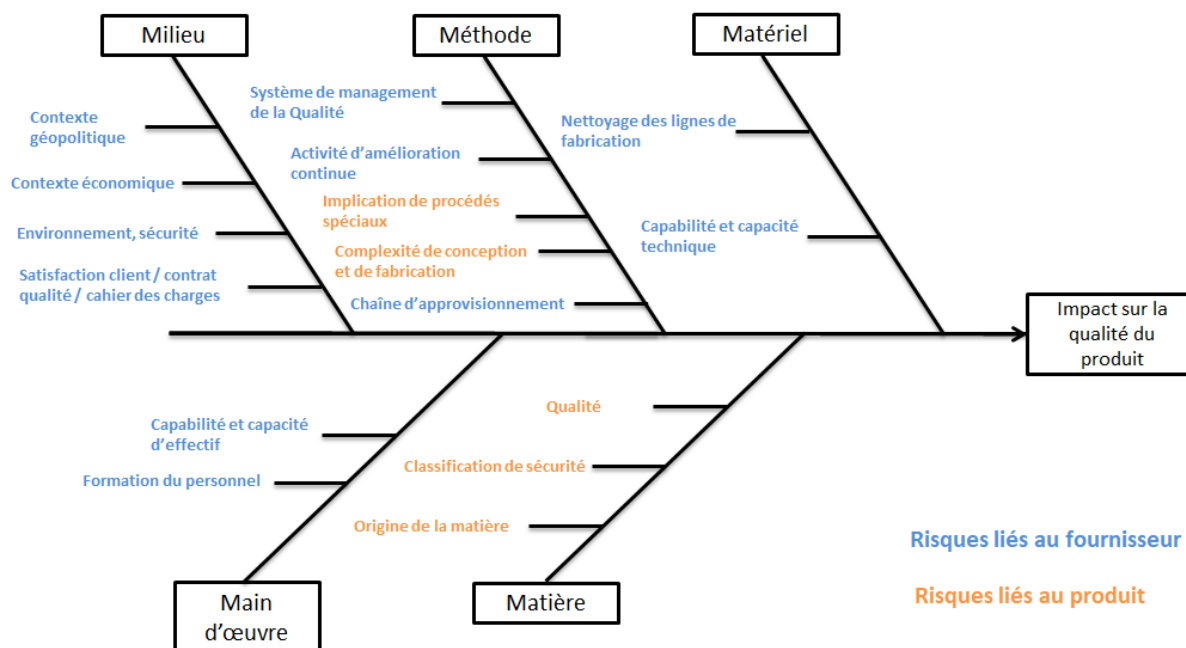


Figure 11 : Diagramme des 5M représentant l'identification des risques chez Pharmatis

Ce diagramme d'Ishikawa a été réalisé en collaboration durant un brainstorming avec les différents membres des services impactés et impactant la mise en œuvre d'un nouveau couple fournisseur/fabricant chez Pharmatis.

Ce diagramme a permis de mettre en évidence les risques en fonction de chaque M :

Pour le Milieu :

- Contexte géopolitique du fournisseur/fabricant : est-il situé en zone politiquement instable ? Est-il situé dans une zone à haut risque d'origine naturelle ?
- Contexte économique : le couple fournisseur/fabricant est-il stable économiquement ? L'entreprise a-t-elle une part importante chez ce couple ?
- Environnement, sécurité au sein du couple
- Satisfaction client : Pharmatis étant un site de sous-traitance, il n'est pas l'unique commanditaire. Le couple doit satisfaire en termes de qualité au niveau de sa prestation à la fois le client de Pharmatis et le site de sous-traitance lui-même.

- Contrat qualité / Cahier des charges : un cahier des charges ou contrat qualité est-il en place avec le fournisseur ? Si oui, le respecte-t-il correctement ?

Pour la Méthode :

- Un système de management de la qualité est-il en place chez le fournisseur et le fabricant ?
- Est-ce que le fabricant met en place des activités d'amélioration continue au sein de son site de fabrication afin d'améliorer la qualité de sa prestation par exemple ?
- Au niveau de la fabrication, des procédés spéciaux sont-ils mis en place ? Par exemple, des solvants sont-ils utilisés lors de la fabrication ?
- Complexité de conception et de fabrication : y-a-t-il plus de 5 étapes dans la fabrication de la matière première par exemple ?
- La chaîne d'approvisionnement est-elle complexe ? La matière première passe-t-elle pas un centre de distribution intermédiaire ?

Pour le Matériel :

- Nettoyage des lignes de fabrication : quel produit de nettoyage est utilisé ? A quelle fréquence ? Quelle est la perte de productivité engendrée par un nettoyage de la ligne ?
- Capabilité et capacité technique : les lignes de fabrication sont-elles dédiées à une seule matière ? Les équipements sont-ils suffisamment fiables et robustes en termes de cadences de production, de maintenance et de qualité ?

Pour la Main d'œuvre :

- Capabilité et capacité d'effectif c'est-à-dire la proportion entre CDI/CDD/intérimaire. Sont-ils capables d'être en mesure d'honorer leurs prestations s'il y a augmentation du volume de commande de la matière première ?
- Formation du personnel : le personnel est-il formé aux BPF ?

Pour la Matière :

- Qualité de la matière première à réception : respect des spécifications internes (viscosité, pH, longueur du carton, etc.) ? Qualité microbiologique ?
- Classification de sécurité : a-t-elle besoin de conditions de stockage ou de transport spécifiques ? Est-elle une matière dangereuse ?
- Origine de la matière : a-t-elle une origine végétale, animale ou minérale ?

Cette étape d'identification des risques a permis de compléter les matrices d'analyse des risques et a ainsi permis d'être critique dans l'évaluation des couples fournisseur/fabricant.

Il est ressorti de ce diagramme d'Ishikawa (ou diagramme des 5M) deux typologies de risques pouvant affecter la qualité chez Pharmatis (voir figure 12) :

- Les risques liés aux fournisseurs/fabricants en tant qu'organisation
- Les risques liés aux produits ou services vendus par le fournisseur/fabricant

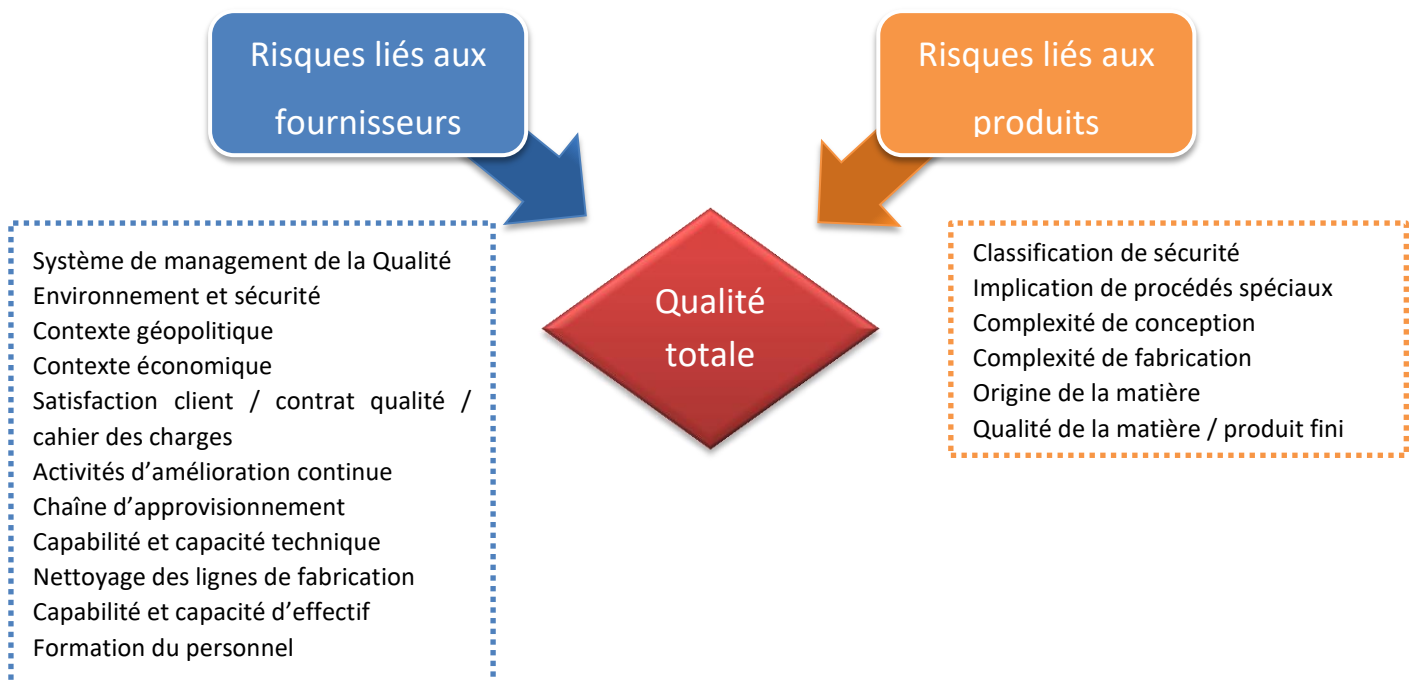


Figure 12 : Typologie des différents risques affectant la Qualité

Une fois ces risques identifiés, il s'agit d'évaluer le couple fournisseur/fabricant afin d'identifier le risque pour ce couple précis et de déterminer si ce risque est maîtrisé ou si une réduction ou une acceptation de ce risque est nécessaire.

III.4 Choix de l'analyse des risques

La gestion des risques liés à la qualité s'appuie sur une approche scientifique permettant de statuer sur la réduction ou l'acceptation d'un risque. Pour ce faire, elle utilise des méthodes documentées, transparentes et reproductives permettant la réalisation des étapes du processus de gestion des risques liés à la qualité (vu précédemment) et donc sur l'évaluation des risques.

Ces approches sont des outils reconnus de gestion des risques et/ou de procédures internes. Ces différents outils, vus précédemment, sont :

- Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE)
- Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)
- Arbre des défaillances (FTA)
- Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)
- Analyse risque-exploitabilité (HAZOP)
- Analyse préliminaire des dangers (APD)
- Classement et filtrage des risques (RRF)

Un dilemme s'est imposé lors de la réalisation de l'analyse des risques : laquelle utiliser ? Laquelle semble être la mieux adaptée pour obtenir une analyse des risques robuste mais également simple dans sa mise en application au sein du site de sous-traitance ?

La méthode Risk Ranking and Filtering (Classement et filtrage des risques) a été choisie lors d'un Brainstorming entre les différentes équipes de l'usine. Il s'agit d'une méthode simple, adaptable et rapide à mettre en œuvre. Le but a été d'utiliser cette méthode en tant que base mais de l'adapter chez le site de sous-traitance.

Cet outil est utilisé pour estimer le risque et le prioriser.

Questions fermées découlant des critères	Réponse Oui = 1 Non = 0	Coefficients pondérateurs	Notes	Commentaires, argumentaire de la réponse
Question 1	<i>Si vous ne connaissez pas la réponse, répondre « Oui »</i>	<i>Coefficient pondérateur pour la question 1</i>	<i>Réponse x coefficient pondérateur</i>	
Question 2
Score global pour élément alpha			<i>Somme des notes</i>	

Tableau 6 : Tableau de la méthode RRF

Les questions sont déterminées grâce à l'étape de l'identification des risques faite précédemment. Cette étape a permis d'avoir un regard critique sur les risques que pourrait encourir le site de sous-traitance en cas de non-maîtrise de ses fournisseurs.

Cette méthode emploie des questions à réponse binaire donc soit Oui soit Non. La question doit être posée de telle sorte que si la réponse est « Oui », la note augmente et donc la criticité du fournisseur ou du fabricant augmente également.

La réponse « Oui » vaut 1 point et la réponse « Non » vaut 0 point. Nous ajoutons à cela un coefficient pondérateur de la question (entre 1 et 10 points) qui sera expliqué un peu plus loin.

Il s'agit donc de multiplier la réponse à la question donc soit 1 soit 0 point au coefficient pondérateur, ce qui donne la note de la question posée. Il faudra ensuite additionner toutes les notes afin d'obtenir le score global de la matrice d'analyse des risques.

Si la réponse n'est pas connue (non présente dans la documentation), il faudra répondre « Oui » équivalent à 1 point, c'est-à-dire le « *worst case* » et noter dans les commentaires « pas de donnée » afin que lors d'une réévaluation éventuelle de l'analyse des risques, il soit possible d'y répondre.

Cette méthode deviendra plus explicite lors du paragraphe III.8 Mise en application.

III.5 Confection de l'analyse des risques

III.5.1 Réalisation

La réalisation de la grille est issue d'une macroanalyse sur plusieurs mois de recherche et de réunions afin d'être le plus exhaustif possible mais également le plus pertinent.

Ainsi, un système de questions et de cotations a été réalisé. Et il en a découlé, 3 grilles d'analyse des risques (*voir annexe 1, annexe 2 et annexe 3*).

Les différents items abordés, permettent d'être le plus complet possible que ce soit sur le statut de la matière première ou sur des aspects réglementaires comme leur présence dans le dossier d'AMM par exemple. Elles permettent de déterminer au maximum la criticité du couple fournisseur/fabricant en balayant diverses parties (statut de la matière première, logistique, origine, business, etc.) Ainsi, cela permet d'avoir une vision globale sur le couple afin d'établir dans quel niveau de criticité ce dernier se situe.

III.5.1.1 Les différents coefficients utilisés

Au cours des recherches effectuées, un nombre de 4 coefficients a pu être mis en évidence. Cependant, du fait du nombre important d'items dans les matrices d'analyse des risques il a été décidé d'utiliser 5 coefficients allant de 1 à 10 pour nuancer les cotations. Ces

coefficients sont décrits ci-dessous et permettent ainsi de classer les différents items s'ils sont plus ou moins critiques pour l'entreprise.

Coefficients	Paramètres
10	- Risque d'atteinte à la santé publique - Risque d'impact réglementaire majeur
7	- Risque d'impact économique majeur pour l'entreprise
5	- Risque d'impact majeur sur le produit fini - Risque d'impact économique moyen pour l'entreprise
3	- Risque d'impact moyen sur le produit fini - Risque d'impact économique mineur pour l'entreprise
1	- Risque d'impact mineur sur le produit fini

III.5.1.2 Matrice d'analyse des risques Excipient

Critère d'évaluation de l'excipient	Réponse	Coefficient	Note	Argumentaire
La matière première est-elle ?				
Une matière première de départ de l'excipient		5	0	
Un mélange		5	0	
Un colorant		1	0	
Un arôme		3	0	
Un conservateur		5	0	
La Matière Première				
Le procédé de fabrication de la matière est-il complexe ? (synthèse au-delà de 5 étapes)		3	0	
Le procédé de fabrication de la matière est-il variable (ex : solvants) ?		3	0	
Est-elle en proportion importante dans la composition du médicament ? (50%)		5	0	
A-t-elle des effets connus ou potentiels sur les caractéristiques essentielles pour la qualité du médicament ? (conservateur, gélifiant, stabilisateur de pH)		5	0	
Est-elle décrite dans le dossier d'AMM ?		10	0	
Agit-elle sur un paramètre analysé sur le produit fini ?		5	0	
Cotation pour cette matière première		50	0	
	MAX		36	
	%			

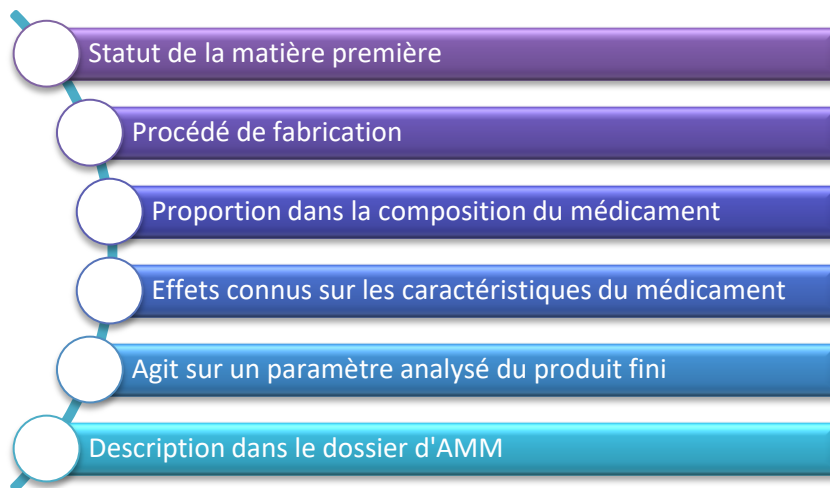
MAX possible
= 36 points

Excipient jugé critique si > 50%

Tableau 7 : Matrice d'analyse des risques Excipient

Cette matrice (retrouvée en *annexe 1*) permet de déterminer si notre excipient est un excipient critique. Elle permet ensuite de remplir la matrice Fabricant (*annexe 2*).

Les différents items abordés dans cette matrice ont été déterminés à l'aide du diagramme d'Ishikawa dans l'étape de l'identification des risques. Il en a découlé des points tels que :



- **Statut de la matière première** : les coefficients sont plus hauts lorsque la matière est un mélange (comme pour les huiles essentielles par exemple) ou lorsqu'il s'agit d'un conservateur (donc qui agit sur un paramètre essentiel du produit fini). Si la matière est un colorant ou bien un arôme, elle obtient un score moins élevé du fait que leur présence/qualité soit moins importante.
- **Procédé de fabrication** : si ce dernier est complexe, c'est-à-dire qu'il nécessite plus de cinq étapes de synthèse, on peut considérer que la matière première est plus susceptible d'avoir des soucis au niveau de sa fabrication, de sa qualité et donc d'être plus critique au sein de notre produit fini. Pareillement, s'il s'agit d'un procédé de fabrication « variable » c'est-à-dire avec des solvants ajoutés, la qualité et la production de la matière première pourrait en être altéré.
- **Proportion dans la composition du médicament** : si l'excipient a une proportion supérieure ou égale à 50% dans notre médicament, on peut considérer que cela peut devenir critique pour notre produit fini. Il y a plus de chances qu'un produit fini soit altéré par une « mauvaise » matière première en proportion importante dans le médicament.
- **Effets connus sur les caractéristiques du médicament, agit sur un paramètre analysé sur le produit fini** : si la matière première a des effets connus et recherchés sur le médicament tels que des actions de conservateur, de gélifiant, etc. ; il devient de cause à effet plus critique pour le produit fini. De même s'il agit sur un paramètre analysé.

- **Description dans le dossier d'AMM** : le dossier d'AMM est un dossier « figé » par le client, si le fournisseur ou le fabricant de la matière première sont nommés à l'intérieur, la flexibilité de Pharmatis est diminuée. En effet, le site de sous-traitance doit faire une demande auprès du client afin de modifier le dossier d'AMM s'il souhaite changer ou ajouter un nouveau fournisseur pour la matière première.

Système de cotation :

Comme expliqué précédemment, il s'agit de multiplier la réponse à la question donc soit « Oui = 1 point » soit « Non = 0 point » au coefficient pondérateur attribué à la question.

Exemple : à la question « La matière première est-elle décrite dans le dossier d'AMM ? » si la réponse est oui, on multipliera 1 par le coefficient pondérateur, soit 10 ici, ce qui donnera une note de 10 points pour cette question (voir *tableau 7 ci-dessus*).

A la fin, il suffit d'additionner les notes de chaque question afin d'obtenir la note finale. Cette note permettra de déterminer un pourcentage par rapport à la note maximale théorique que l'on pourrait avoir donc ici 36 points (voir *tableau 7 ci-dessus*).

En effet, il faut supprimer de la note maximale (addition de tous les coefficients de chaque question) les items qui ne peuvent pas être en double. Donc au niveau du statut de la matière première, prendre par exemple un coefficient 5 (coefficient maximal ici) et supprimer les autres car la matière première ne peut pas être un colorant, un arôme et un conservateur à la fois. C'est pourquoi la note maximale théorique pour cette matrice est de 36 points et non pas de 50 points.

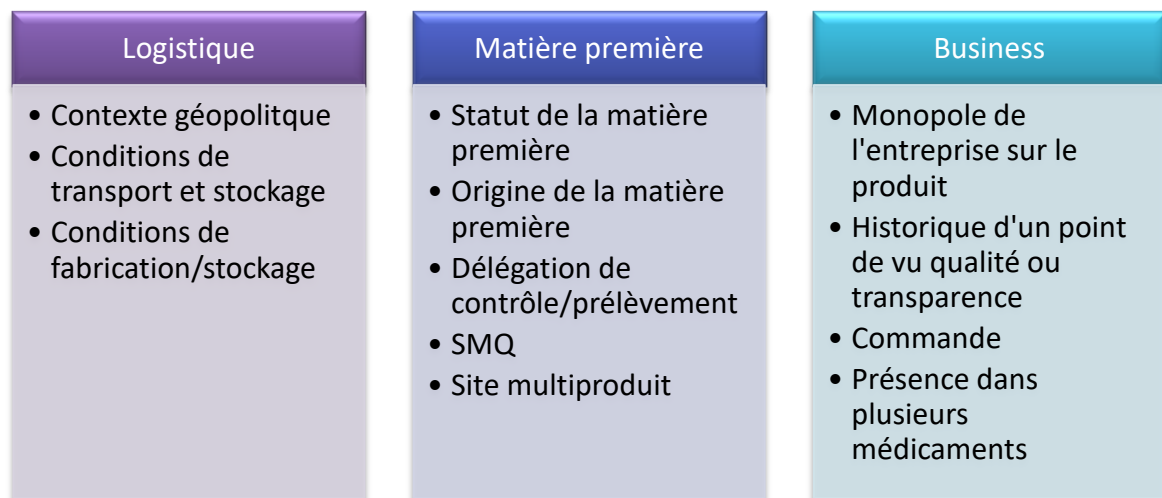
Ensuite la note obtenue divisée par la note maximale théorique multipliée par 100 donne le pourcentage et permet ainsi de déterminer si l'excipient est critique ou non.

$$100 \frac{NoteObtenue}{NoteMaxThéorique} = \text{«ce qu'on veut»}$$

Pour cette matrice, si l'excipient obtient une note supérieure à 50%, il est considéré comme un excipient critique.

III.5.1.3 Matrice d'analyse des risques Fabricant

Les différents items abordés dans cette matrice ont été déterminés, comme pour la matrice Excipients, à l'aide du diagramme d'Ishikawa dans l'étape de l'identification des risques. Il en a découlé des points tels que :



- Logistique :

- **Contexte géopolitique** : l'entreprise respecte-t-elle les BPF/GMP (basée hors Europe ou Etats-Unis) ? Le site est-il situé dans une zone à haut risque d'origine naturelle (tsunami, incendie, etc.) ? Est-il en zone politiquement instable (comme la Chine ou Corée) ? Ces critères, s'ils sont répondus par « Oui » ajoutent de la criticité à notre Fabricant.

- **Conditions de transport et de stockage** : la matière nécessite-t-elle des conditions de température ou d'humidité particulières ? Des conditions de stockage particulières ?
 - **Conditions de fabrication/stockage** : la matière est-elle fabriquée en campagne ? Si oui, les approvisionnements de la matière première devront être régulés chez Pharmatis, et il sera impossible à l'entreprise de livrer la matière hors campagne. La matière est-elle stockée sur un autre site que le site de fabrication ? Si oui, il est important de vérifier les bonnes conditions de transport et de température/humidité sur cet autre site de stockage.
- La matière première :
- **Origine de la matière première** : Origine végétale / minérale / animale ? S'il s'agit d'une origine animale, il est important de prendre en compte la possibilité d'avoir des résidus d'antibiotiques, stéroïdes ou hormones dans la matière première, ce qui est un risque important pour le patient. S'il s'agit d'une origine végétale, il faut vérifier si la matière première provient d'organismes génétiquement modifiés, car comportant des risques.
 - **Délégation de contrôle / délégation de prélèvement** : si le fabricant dispose d'une délégation, c'est qu'il y a une part de confiance faite par l'entreprise. En effet, les délégations permettent au site de sous-traitance de ne pas réaliser les prélèvements ou directement, ne pas réaliser les contrôles sur la matière première. C'est un gain de temps mais cette délégation doit être conduite à l'aide d'un cahier des charges afin d'être en accord sur la conduite à tenir pour les prélèvements ou les contrôles réalisés.
 - **Système de management de la qualité en place dans l'entreprise.**
 - **Site multiproduit** et si non possède-t-il des équipements dédiés ? Cela permet d'éviter la variabilité entre deux campagnes de produit et permet également de faciliter le nettoyage des lignes de fabrication.

- Partie Business :

- **Monopole de l'entreprise sur le produit** : il est important de savoir s'il est possible d'obtenir un back-up au cas où il y ait des problèmes d'approvisionnement pour le fabricant.
- **Historique d'un point de vu qualité ou transparence** : le fabricant répond-il aux questionnaires ? Sont-ils connus pour une bonne qualité de prestation ?
- **Commande** : si le sous-traitant commande la matière première toutes les semaines, cela peut engendrer des risques sur la production si elle n'est pas livrée à temps. Mais également, si le sous-traitant commande la matière uniquement annuellement, cela peut être risqué au niveau de l'approvisionnement, s'il y a un problème de production, ou au niveau logistique, le risque est de ne pas être livré à temps pour la campagne.
- **Présence dans plusieurs médicaments** : si la matière première entre dans la composition de plusieurs médicaments sur le site de sous-traitance, la criticité du fabricant augmente.

Le fonctionnement de cette matrice est le même que la matrice excipient et est retrouvée en annexe 2. La réponse à la question « La matière est-elle un excipient critique ? » est connue grâce à la précédente matrice (voir ci-dessous qui n'est qu'une partie de l'annexe 2).

Critère d'évaluation du Fabricant	Réponse	Coefficient	Note
La matière première est-elle ?			
Une substance active		10	0
Un excipient critique		5	0
Un article de conditionnement primaire		3	0
Un article de conditionnement secondaire imprimé		3	0
Un autre excipient ne rentrant pas dans le cas ci-dessus		1	0
Un produit de nettoyage		3	0
Logistique			
Le fabricant travaille-t-il en campagne sur cette matière ?		3	0
La matière première est-elle stockée sur un autre site que le site de fabrication ?		1	0
Des conditions particulières de transport sont-elles requises (température, humidité ...) ?		5	0
Nécessite-t-elle des conditions de stockage spécifiques ?		5	0
Le site concerné est-il basé hors Europe ou USA ?		5	0
Le site est-il situé en zone politiquement instable ? (ex : Chine)		3	0
Le site est-il situé en zone à haut risque d'origine naturelle ?		3	0

Déterminé grâce à la matrice des excipients

Tableau 8 : Partie de la matrice d'analyse des risques Fabricant

Le maximum que l'on puisse obtenir sur la matrice Fabricant est de 134 points. De même la note obtenue doit être divisée au maximum théorique (134 points) pour obtenir le pourcentage et ainsi déterminer le niveau de criticité de notre fabricant.

$$100 \frac{NoteObtenue}{NoteMaxThéorique} = \text{«ce qu'on veut»}$$

III.5.1.4 Matrice d'analyse des risques Fournisseur

Les différents points abordés par la matrice sont :



- **Historique d'un point de vue qualité et transparence** : de même que pour le Fabricant, le fournisseur répond-il aux questionnaires ? Est-il connu pour une bonne qualité de prestation ?
- **Site multi-produit (stockage)** : de même que pour le Fabricant.
- **Personnel** : si l'entreprise possède un staff de moins de 50 personnes, s'il doit investir dans de nouvelles lignes de production, ou si un problème qualité majeur survient, il sera difficile pour elle de surmonter ces problèmes.
- **Monopole de l'entreprise sur le produit** : de même que pour le fabricant, il est important de savoir s'il est possible d'obtenir un back-up au cas où il y ait des problèmes d'approvisionnement pour le fabricant.
- **Part Pharmatis au sein de l'entreprise** : si la part de Pharmatis est inférieure à 20%, il y a des chances qu'on ait peu d'enjeu, peu d'impact dans les décisions ou la politique du fournisseur, ce qui rajoute de la criticité au fournisseur.
- **Supply chain** : la matière première passe-t-elle par un centre de distribution intermédiaire entre le fournisseur et le fabricant ? Et si oui, ce centre de distribution possède-t-il des zones de stockage adaptées ? Est-il situé dans un autre pays ? Tous ces points, si la réponse est oui, ajoutent de la criticité au fournisseur.

- **Bonnes Pratiques de Distribution (BPD)** : est-ce que le fournisseur a fourni le certificat BPD ?
- **Transport** : si la matière première le nécessite, le fournisseur répond-t-il aux conditions de transports requises ?
- **Reconditionnement sur les matières premières** : il s'agit d'un item très important car si le fournisseur effectue des étapes de reconditionnement, il prend, de ce fait, le statut de fabricant et se doit donc de respecter les GMP/BPF, cela rajoute ainsi de la criticité car il s'agit d'une étape à part entière dans le process de production de la matière première.
- **Marché** : si le fournisseur possède un autre marché que le marché pharmaceutique (alimentaire, cosmétique, etc.), il faut veiller au respect de la qualité des matières premières, qualité supérieure par rapport au marché alimentaire et donc veiller au respect de la qualité par le fournisseur.

Le fonctionnement de cette matrice est le même que la matrice excipient ou fabricant et est retrouvée en annexe 3. Le maximum que l'on puisse obtenir est de 64 points du fait que toutes les questions peuvent avoir une réponse positive sans se recouper.

Critère d'évaluation du Fournisseur	Réponse	Coefficient	Note	Argumentaire
L'historique est-il mauvais d'un point de vue qualité, retour inspection / audit ?		10	0	
L'historique est-il mauvais d'un point de vu communication, transparence ?		7	0	
Le site de stockage concerné est-il multi-produits ?		1	0	
Cette entreprise comporte-t-elle moins de 50 personnes ?		1	0	
Cette entreprise détient-elle le monopole sur ce produit / cette prestation ?		7	0	
La part Pharmatis est-elle inférieure à 20-30% chez le fournisseur ?		3	0	
La supply chain est-elle complexe ?		5	0	
Le fournisseur ne possède pas de certificat BPD		10	0	
Le fournisseur ne répond pas aux conditions de transport requises pour la matière		5	0	
L'entreprise effectue-t-elle des étapes de reconditionnement sur les matières premières ?		10	0	
Le fournisseur possède un autre marché que le marché pharmaceutique		5	0	
Cotation pour ce fournisseur ou prestataire		64	0	

% MAX 64

MAX possible
= 64 points

Tableau 9 : Matrice d'analyse des risques Fournisseur

III.5.2 Les différents niveaux de criticité

Selon les natures « excipient », « principe actif » ou bien « article de conditionnement », les niveaux de criticité seront différents.

Pour les principes actifs, il n'existe pas de niveau 0 ou niveau bas, du fait de la complexité et de la criticité de la matière première. Nous passons directement au niveau 1 ou niveau moyen. Il s'agit de la matière qui donne le mécanisme d'action du médicament et de ce fait, sa criticité est automatiquement plus élevée qu'un excipient ou un article de conditionnement.

Selon les différents niveaux de criticité, des actions seront à réaliser en fonction du classement des couples fournisseur/fabricant.

- Pour les excipients et les articles de conditionnement

Bas	< 25%
Moyen	25-50%
Haut	< 50% - 80%
Très haut	< 80% - 100%

Tableau 10 : Niveau de criticité pour les excipients et les articles de conditionnement

- Pour les principes actifs

Moyen	0-50%
Haut	< 50% - 80%
Très haut	< 80% - 100%

Tableau 11 : Niveau de criticité pour les principes actifs

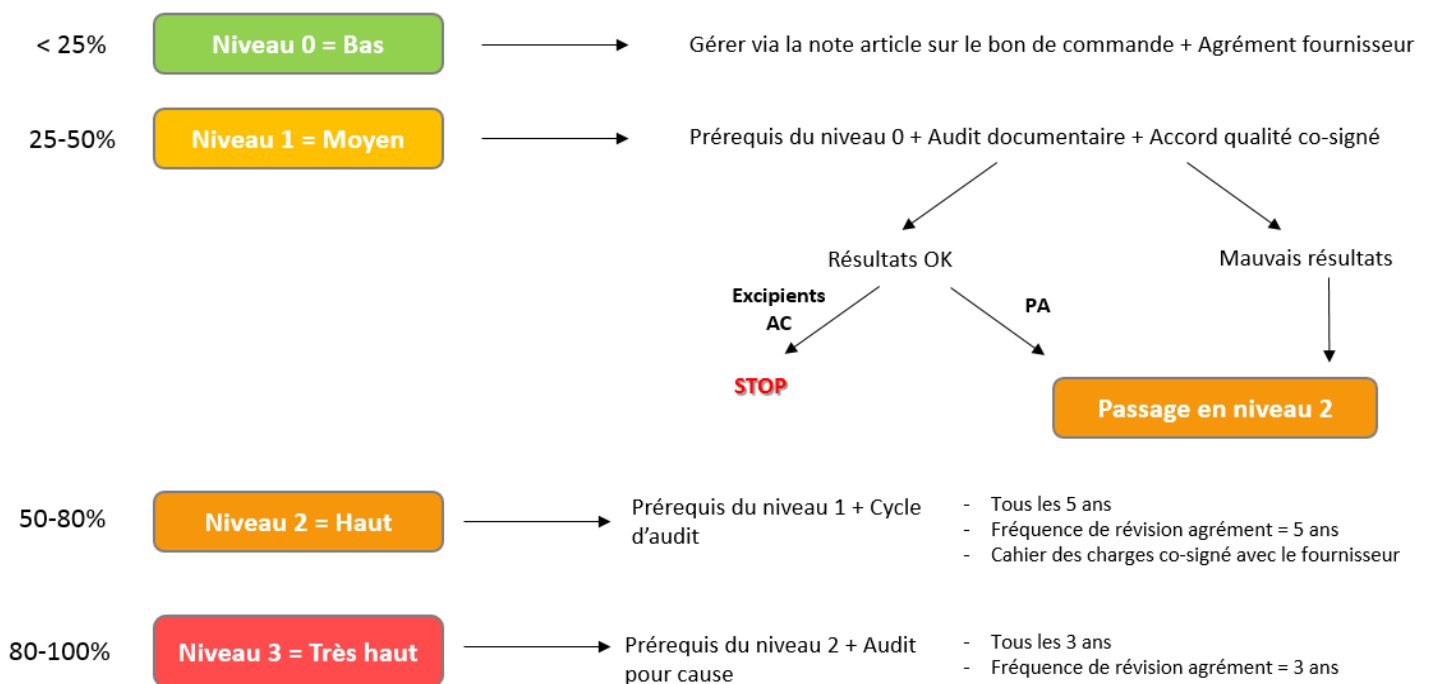


Figure 13 : Description des 4 niveaux de criticité

Les différents niveaux de criticité permettent la maîtrise du risque ou « risk control » que nous avons vu précédemment dans l'ICH Q9.

L'étape de maîtrise du risque a pour objectif de diminuer l'impact des risques identifiés précédemment, par la mise en place d'actions correctives et/ou préventives (CAPA). Le risque est dit maîtrisé lorsqu'il est ramené à un niveau acceptable. Ici, nous pouvons parler de maîtrise des couples fournisseur/fabricant.

Ce classement de niveaux de criticité a été déterminé grâce aux matrices d'analyse des risques. En effet, ces « familles » ont été obtenues en autorisant un nombre maximum de coefficients 10 (le plus haut de nos coefficients) ou de coefficients 7 par famille. Ainsi, dans la famille « < 25% », il n'est pas possible de faire partie de cette famille si on répond « Oui » à une question avec un coefficient 10.

Les questions cotées avec un coefficient 10 sont des questions ayant un impact sur la santé publique ou bien un impact réglementaire (comme « Mauvais historique d'un point de vue qualité » ou « Présence dans le dossier d'AMM »). De ce fait, la famille < 25%, pour laquelle on n'effectue qu'un agrément et une gestion via la note article, ne pouvait se

permettre d’avoir un coefficient 10 et ne pas réaliser d’audit documentaire. C’est pourquoi si une question est répondue oui avec un coefficient 10, le fournisseur ou le fabricant passe immédiatement en niveau 1 (25-50%). En effet, deux questions cotées avec un coefficient 5 n’équivalent pas en termes de qualité ou de gestion du fournisseur à une question avec un coefficient 10.

Plus nous augmentons la note globale, plus nous nous rapprochons des niveaux élevés et plus nous « tolérons » des réponses positives à des questions aux coefficients élevés.

Le classement est différent selon la matrice d’analyse des risques du Fournisseur ou du Fabricant ; le score final étant différent pour chacune d’elles (64 points pour la matrice Fournisseur et 134 points pour la matrice Fabricant).

Ci-dessous, un exemple de classification des niveaux de criticité a été réalisé.

Matrice d’analyse des risques Fournisseur	
< 25%	<ul style="list-style-type: none"> - 0 coefficient 10 - 1 coefficient 7 - 1 coefficient 5 ou 1 coefficient 3 - 2 coefficients 1
25 - 50%	<ul style="list-style-type: none"> - 1 coefficient 10 - 1 coefficient 7 - 2 coefficients 5 - 1 coefficient 3 - 2 coefficients 1
< 50 - 80%	<ul style="list-style-type: none"> - 2 coefficients 10 - 2 coefficients 7 - 2 coefficients 5 - 1 coefficient 3 - 2 coefficients 1
> 80 - 100%	<ul style="list-style-type: none"> - 3 coefficients 10 - 2 coefficients 7 - 3 coefficients 5 - 1 coefficient 3 - 2 coefficients 1

Matrice d'analyse des risques Fabricant	
< 25%	<ul style="list-style-type: none"> - 0 coefficient 10 - 0 coefficient 7 - 3 coefficients 5 - 5 coefficients 3 - 2 coefficients 1
25 - 50%	<ul style="list-style-type: none"> - 1 coefficient 10 - 1 coefficient 7 - 5 coefficients 5 - 7 coefficients 3 - 3 coefficients 1
< 50 - 80%	<ul style="list-style-type: none"> - 2 coefficients 10 - 1 coefficient 7 - 9 coefficients 5 - 10 coefficients 3 - 5 coefficients 1
> 80 - 100%	<ul style="list-style-type: none"> - 4 coefficients 10 - 2 coefficients 7 - 9 coefficients 5 - 12 coefficients 3 - 2 coefficients 1

Le but maintenant est de détailler chaque niveau un par un. Pour chaque niveau, un agrément est systématiquement réalisé.

III.5.3 Niveau bas

C'est le niveau correspondant à un résultat de l'analyse des risques inférieur à 25% c'est-à-dire que le couple fournisseur/fabricant est peu risqué pour l'entreprise. Ils sont relativement transparents et il n'y a pas eu de problèmes qualité majeurs ou récurrents au cours des années. Si la matière première rentre dans ce niveau, elle sera gérée via la note article sur le bon de commande (*annexes 6 et 7*).

Le bon de commande se compose de l'adresse du fournisseur, l'adresse de livraison, l'adresse de facturation, la date de livraison, la quantité, le prix unitaire hors taxe, le montant hors taxe et la désignation de la matière.

La désignation de la matière contient les spécifications demandées au fournisseur sur le produit. Par exemple :

- Pour les articles de conditionnement : il est possible d'avoir le descriptif, le grammage, le métrage, le diamètre, les dimensions, etc.
- Pour les matières premières : il est possible d'avoir des spécifications de viscosité, de pH, etc.

III.5.4 Niveau moyen

C'est le niveau correspondant à un résultat de l'analyse de risques entre 25 et 50%. Pour ce niveau, il y aura les prérequis du niveau 0 à vérifier ainsi qu'un audit documentaire et un accord qualité co-signé avec le fournisseur.

III.5.4.1 Le contenu de l'audit documentaire

L'audit documentaire exige des fournisseurs de niveau 1, 2 ou 3 à être plus exhaustifs à l'aide de questions entrant plus dans les détails.

Cet audit comporte 3 parties :

- Une partie concernant le site de sous-traitance
- Une partie concernant le fabricant
- Une partie concernant le fournisseur

III.5.4.1.1 Audit documentaire – Partie site de sous-traitance

Cette partie (*annexe 8*) comporte les différents points à aborder auprès des fournisseurs et des fabricants.

- Analyse des questionnaires fournisseur et fabricant : mettre l'accent sur les questions non répondues, ou les réponses peu claires par le fournisseur ou le fabricant. Cette analyse permet de clarifier le manque de transparence du couple.
- Analyse du manuel qualité.
- Analyse des déviations sur le produit fini : y-a-t-il plus de 5 déviations sur le produit fini sur une période d'un an ? Y-a-t-il des déviations majeures, critiques ?
- Analyse des items non répondues de l'analyse des risques à approfondir avec le fournisseur / fabricant.

III.5.4.1.2 Audit documentaire – Partie Fournisseur

Cette partie (*annexe 9*) comporte différents points à aborder avec le fournisseur tels que :

PARTIE FOURNISSEUR	
Réglementaire	<ul style="list-style-type: none">- Possession d'un certificat BPD- Fourniture de l'historique de la dernière inspection
Stockage, Expédition	<ul style="list-style-type: none">- Condition de stockage- Sous-traitance du stockage, du transport- Mise en place d'audit chez les sous-traitants- Contrat ou cahier des charges avec les sous-traitants- Traitement des palettes- Possibilité de stock tampon
Livraison	<ul style="list-style-type: none">- Possibilité de livraison de lots individuels- Conditionnement et identification des lots- Certificat d'analyse + déclaration de conformité- Prélèvement d'échantillons

Tableau 12 : Points à aborder pour l'audit documentaire – Partie Fournisseur

L'audit documentaire permet ainsi d'aller plus loin que le questionnaire fournisseur. En effet, il permet de rentrer plus en détail dans chaque partie des questionnaires et souvent est réalisé en cas de non-transparence du fournisseur (le niveau de criticité augmentera du fait du manque d'information et d'une analyse de risque incomplète).

Cet audit documentaire, s'il est rempli par le fournisseur, permet ainsi de s'affranchir d'un audit physique si les réponses données par le fournisseur sont jugées acceptables.

III.5.4.1.3 Audit documentaire – Partie Fabricant

Cette partie (*annexe 10*) comporte différents points à aborder avec le fabricant tels que :

PARTIE FABRICANT	
Réglementaire	<ul style="list-style-type: none"> - Autorisation de fabrication - Certificat GMP / BPF - Historique de la dernière inspection
Stockage, Expédition	<ul style="list-style-type: none"> - Superficie - Capacité annuelle - Nombre d'équipe de production
Personnel	<ul style="list-style-type: none"> - Procédures - Formation - Hygiène / habillement - Habilitation à la libération des lots
Relation avec les fournisseurs	<ul style="list-style-type: none"> - Spécifications de la matière première - Sélection et évaluation - Audits
Production	<ul style="list-style-type: none"> - Habillage / hygiène - Atmosphère contrôlée - Contrôle en cours de fabrication - Procédures - Contamination croisée
Stockage, Expédition	<ul style="list-style-type: none"> - Condition de stockage - Sous-traitance du stockage, du transport - Mise en place d'audit chez les sous-traitants - Contrat ou cahier des charges avec les sous-traitants - Traitement des palettes

Système Qualité	<ul style="list-style-type: none"> - Certification ISO 9001 - Système de Management de la Qualité (SMQ) : Procédures, RAQP/PQR (Revue annuelle qualité produit), dossier de fabrication, etc.
Contrôle qualité	<ul style="list-style-type: none"> - Spécifications des fournisseurs - Conservation des échantillons - Test de stabilité - Procédures - Contrôles réalisés
Audit	<ul style="list-style-type: none"> - Accès aux locaux pour audit externe - Audit qualité interne documenté

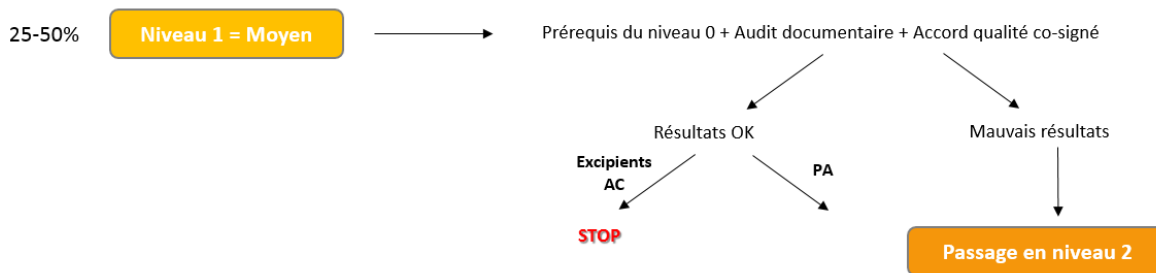
Tableau 13 : Points à aborder pour l'audit documentaire – Partie Fabricant

Idem que pour l'audit documentaire partie Fournisseur, l'audit documentaire partie fabricant permet ainsi d'aller plus loin que le questionnaire. Il permet de rentrer plus en détail dans chaque partie du questionnaire.

III.5.4.2 Résultats de l'audit documentaire

Une fois l'audit documentaire effectué, le service Assurance Qualité évalue si cet audit documentaire ou encore appelé pré-audit est positif ou non (voir figure ci-dessous).

- Si les résultats ne sont pas satisfaisants → passage au niveau 2 : réalisation d'un audit sur site.
- Si les résultats sont satisfaisants :
 - S'il s'agit d'un excipient ou d'un article de conditionnement → on s'arrête là : l'audit sur site ne sera pas nécessaire.
 - S'il s'agit d'un principe actif → on passe tout de même au niveau 2 et un audit sur site sera réalisé.



Des résultats « positifs » de l’audit documentaire ne dispensent pas, en cas de déviations critiques ou majeures ou de déviations récurrentes pour le même problème qu’il soit qualité ou bien de délai de livraison par exemple, d’effectuer un audit sur site pour cause (requis pour le niveau 3 = très haut).

III.5.5 Niveau haut

C’est le niveau correspondant à un résultat de l’analyse de risques entre < 50 et 80%. Pour ce niveau, il y aura les prérequis du niveau 1 à vérifier (note article, agrément fournisseur, audit documentaire et accord qualité co-signé) ainsi qu’un cycle d’audit sur site à effectuer tous les 5 ans et un cahier des charges co-signé avec le fournisseur.

III.5.5.1 Cahier des charges

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.

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 une partie des contrôles dans le respect des exigences réglementaires en vigueur.

Dans notre cas, un cahier des charges est systématiquement rédigé à partir du niveau 2 (< 50-80%).

La mise en place d'un cahier des charges nécessite une charge de travail supplémentaire lors de son initialisation, cependant, elle permet une meilleure coordination entre les acteurs. Pour le donneur d'ordre, il permet une optimisation de la prestation, de la maîtrise des risques, de la fidélisation, un partage des contrôles éventuel et l'optimisation des flux.

III.5.6 Niveau très haut

C'est le niveau correspondant à un résultat de l'analyse des risques entre < 80 et 100%. Pour ce niveau, il y aura les prérequis du niveau 2 (note article, agrément fournisseur, audit documentaire, cahier des charges co-signé) ainsi qu'un audit pour cause à effectuer tous les 3 ans.

III.6 L'agrément du couple fournisseur/fabricant

Pour chaque niveau de criticité, un agrément des couples fournisseur/fabricant sera systématiquement effectué par le service Assurance Qualité avec une demande de documentation qualité telle que :

- Fiche technique,
- Fiche de données de sécurité,
- Trois certificats d'analyse,
- Certificat BSE/TSE,
- Certificat des solvants résiduels,
- Certificat BPF si disponible,
- CEP si disponible,
- Certificat ISO 9001 ou FSSC 22000 (pour les arômes) si disponible,
- Ainsi que les Questionnaires Fournisseur et Fabricant,
- Une demande de documentation peut être demandé en supplément telle que le certificat ISO 14 001 et sera un point positif dans l'évaluation des couples fournisseur/fabricant.

Cette documentation permet ainsi de réaliser l'agrément qui sera valide pendant 3 ou 5 ans en fonction du niveau de criticité. Dans chaque niveau de criticité (décrit précédemment), la documentation qualité exigée afin d'obtenir l'agrément sera la même.

Une fois la période requise expirée, une réévaluation du couple doit être réalisée en collaboration entre le service Achats et le service Assurance Qualité.

Le service Achats réalise une évaluation du fournisseur (en fonction du prix, respect des délais de livraison, etc.).

Le service Assurance Qualité demande à nouveau les documents qualité ainsi que les Questionnaires. Il réalise une évaluation des différentes problématiques qui auraient pu survenir avec la matière première dans le produit fini grâce à un feedback sur les trois années précédant l'agrément par le biais d'une extraction des déviations, des différentes actions correctives ou préventives (CAPA). Cette réévaluation permet également d'estimer si un audit du fournisseur ou du fabricant est nécessaire.

Si le service Achats identifie un nouveau couple fournisseur/fabricant, la réalisation d'un agrément est impossible du fait que nous ne disposons pas des trois certificats d'analyse (récupéré à réception de chaque lot de matière première).

Dans ce cas, une acceptation du fournisseur est réalisée, en amont, où la demande de documentation est moins importante par rapport à l'agrément. Cette documentation se compose de :

- Fiche technique
- Fiche de données de sécurité
- Un certificat d'analyse (à réception du lot de matière première)
- Certificat BSE/TSE
- Certificat solvant résiduel

Un agrément sera alors réalisé ultérieurement, lorsque les trois certificats d'analyse auront été réceptionnés.

III.7 Modification des questionnaires Fournisseur et Fabricant

Comme vu précédemment, lorsque l'agrément est réalisé, une demande de documentation au couple fournisseur/fabricant est réalisée dont un questionnaire fournisseur et un questionnaire fabricant. Il s'agit d'un document envoyé au couple afin d'initier le processus d'évaluation. Il permet d'évaluer le couple 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 et le fabricant répondent aux exigences qualité du laboratoire pharmaceutique.

Rapidement, ces questionnaires peuvent devenir volumineux (plus de dix pages chez notre site de sous-traitance) et de ce fait, ne sont que rarement remplis par les fournisseurs ou les fabricants.

De fait, il était nécessaire de revoir ce processus et d'envisager un questionnaire plus facile à remplir par nos partenaires et qui nous permettaient malgré tout d'obtenir toutes les informations requises pour notre système d'agrément.

Il est donc devenu important de réaliser une modification de ces questionnaires (*cf annexe 4 : questionnaire fournisseur et annexe 5 : questionnaire fabricant*).

Les objectifs suivants devaient être atteints :

- Alléger pour faciliter la réponse : des questions ont donc été retirées des questionnaires mais ont été ajoutées dans l'audit documentaire (*cf annexes 8, 9 et 10*), permettant ainsi aux couples de niveaux 1, 2 et 3 d'être plus exhaustifs dans leurs réponses par rapport aux couples de niveau 0 qui ne nécessitent pas une évaluation importante.
- Les rendre plus pertinents par rapport à l'analyse des risques (*cf III.5*).

Il a été notamment retiré des questionnaires et ajouté dans l'audit documentaire (*cf annexes 8, 9 et 10*) des points tels que :

- Une partie concernant les certifications ISO 9001 / ISO 14001. Dans les questionnaires, il est uniquement demandé si l'entreprise est certifiée. Dans l'audit documentaire, si elle ne l'est pas, des questions supplémentaires seront posées.
- Une partie concernant le stockage/expédition : traitement des palettes, développer les conditions de stockage des matières premières, leurs sous-traitants, etc.
- Une partie concernant la production : les plans d'échantillonnage, les contrôles en cours de fabrication (IPC = In-process control), les procédures.
- Etc.

Une fois les questionnaires retournés, une revue critique du document est effectuée par le service Assurance Qualité afin d'évaluer si le système qualité, la fabrication, ou la logistique du couple sont en conformité avec les directives qualité du site pharmaceutique.

III.7.1 Questionnaire fournisseur

Le questionnaire fournisseur comporte plusieurs parties telles que :

- **Les informations générales** : nom et statut juridique de la société, coordonnées, effectif, sociétés affiliées, etc. Ce sont des informations générales permettant de connaître le fournisseur et son site de production. L'effectif est important à connaître pour en apprendre sur la taille de l'entreprise et donne une idée sur son effectif mais également sur la capacité de ses lignes de production.
- **Les contacts**.
- **Le marché** : principaux produits, principaux secteurs (si ce fournisseur livre également des matières premières pour l'agroalimentaire ou le cosmétique, il ne s'agit pas des mêmes référentiels qualité, il faudra donc apporter une vigilance particulière à ce fournisseur), monopole sur le produit (cela permet de savoir s'il est possible d'obtenir un back-up pour la livraison de cette matière première en

particulier et sinon, cela réduit les possibilités de négociation telles que le prix, les délais de livraison, etc.)

- **Chiffre d'affaires annuel** : il permet de se rassurer quant à la pérennité (économique) de l'entreprise.
- **Stockage, expédition et distribution** : temps moyen pour honorer une commande, conditions de transport, contrats avec des sous-traitants, conditions de stockage, présence d'un centre de distribution, etc. Toute cette partie permet de s'assurer du transit de la matière première dans de bonnes conditions, que la matière ne voyage pas à travers divers pays et que les conditions de transport soient respectées.
- **Système qualité** : certification ISO 9001, ISO 14 001, Bonnes Pratiques de Distribution. Cette partie sert à s'assurer de la maîtrise du système de management de la qualité (SMQ), que ce soit au niveau du personnel ou bien des locaux de stockage par le fournisseur par exemple.
- **Audit des fabricants** permettant de s'assurer que le fournisseur maintient une qualité optimale de la matière première en réalisant des audits réguliers chez le fabricant.
- **Autres informations** : étapes de reconditionnement (si le fournisseur effectue des étapes de reconditionnement, ce dernier prend le statut de fabricant car il agit sur une étape du process de fabrication), information des fabricants sur des changements substantiels.

Dans ce questionnaire fournisseur, nous pouvons également retrouver une partie concernant la liste des documents à joindre si disponible (certificat ISO 9001, ISO 14 001 et organigramme) ainsi qu'une partie concernant l'engagement du fournisseur avec co-signature. Ce questionnaire est retrouvé en *annexe 4*.

III.7.2 *Questionnaire fabricant*

Le questionnaire fabricant comporte plusieurs parties telles que :

- **Les informations générales** : idem que pour le questionnaire fournisseur.
- **Les contacts**.
- **Le marché** : idem que pour le questionnaire fournisseur.
- **Chiffre d'affaires annuel**.
- **Stockage, expédition et distribution** : conditions de transport, conditions de stockage permettant de s'assurer que le fabricant stocke ou transporte la matière première dans des conditions optimales. Si la matière première n'est pas stockée sur le site de fabrication, est-elle stockée sur un site avec une température et humidité régulées ?
- **Système qualité** : certifications, traçabilité (système de documentation, dossier de fabrication, revue annuelle produit, ...), personnel, relation avec les fournisseurs (contrôle des matières à réception, audit,...). Cette partie du questionnaire tente de balayer tous les risques éventuels pouvant compromettre la mise à disposition de la matière première et permettant d'avoir une traçabilité de la matière mais également une fiabilité dans le fabricant.
- **Production** : campagne de production, habillage, plans d'échantillonnage.
- **Contrôle qualité** : échantillons, système de documentation, test de stabilité.
- **Locaux** : flux, zone de quarantaine, contrôle de l'environnement, etc. Tout ceci permet de visualiser les locaux du fabricant, la sécurité mise en œuvre contre la contamination croisée par exemple, les mesures d'hygiène afin d'éviter d'éventuelles contaminations microbiologiques de la matière. Cela permet de fiabiliser le fabricant et d'être certain de la qualité, de la sécurité de la matière première.
- **Equipement** : maintenance, qualification, étalonnage, etc.
- **Qualité matière** : origine animale, végétale, minérale, analyses, matières allergisantes, analyse ICHQ3D.
- **Environnement** : certifications, installation SEVESO, surveillance au niveau environnemental, etc.

Sont également présents une partie concernant la liste des documents à joindre si disponible (certification, fiche technique, fiche de données de sécurité, etc.) ainsi qu'une partie concernant l'engagement du fabricant avec co-signature.

Ces deux questionnaires (fournisseur et fabricant) permettent de façon importante l'évaluation du couple fournisseur/fabricant afin de les classer dans les différents niveaux de criticité et ainsi de pouvoir prévoir un audit documentaire ou un audit physique au sein d'un des sites.

III.8 Mise en application

Nous avons une matière première que l'on appellera « matière A » avec un « fournisseur A » et un « fabricant A ». Dans notre exemple, il s'agira d'un conservateur dans le produit fini. Le fournisseur et le fabricant sont transparents, ont dûment rempli les questionnaires et donnés tous les documents nécessaires à l'agrément.

Le fabricant se trouve au Japon et le fournisseur en France. Il s'agit d'une matière d'origine synthétique.

Dans un premier temps, il faut regarder si la « matière A » est présente dans plusieurs produits finis chez Pharmatis. Dans notre cas, la « matière A » est présente dans 6 produits finis.

Dans un second temps, l'analyse de risque Excipient est réalisée afin d'évaluer si notre excipient est, ou non, un excipient critique.

Critère d'évaluation de l'excipient	Réponse	Coefficient	Note	Argumentaire
La matière première est-elle ?				
Une matière première de départ de l'excipient	0	5	0	
Un mélange	0	5	0	
Un colorant	0	1	0	
Un arôme	0	3	0	
Un conservateur	1	5	5	
La Matière Première				
Le procédé de fabrication de la matière est-il complexe ? (synthèse au-delà de 5 étapes)	1	3	3	* pas de donnée
Le procédé de fabrication de la matière est-il variable (ex : solvants) ?	1	3	3	
Est-t-elle en proportion importante dans la composition du médicament ? (50%)	0	5	0	
A-t-elle des effets connus ou potentiels sur les caractéristiques essentielles pour la qualité du médicament ? (conservateur, gélifiant, stabilisateur de pH)	1	5	5	
Est-elle décrite dans le dossier d'AMM ?	1	10	10	Décrit dans Produit C
Agit-elle sur un paramètre analysé sur le produit fini ?	1	5	5	
Cotation pour cette matière première			50	31

MAX 36
86%

Excipient critique

La question « *Le procédé de fabrication de la matière est-il complexe ?* » est répondue « Oui » (donc 1) par défaut car nous n'avons pas la réponse au sein des documents qualité donnés par le fournisseur A. Cet item obtient donc en multipliant par le coefficient pondérateur une note de 1 multiplié par 3 égal 3 points. Il est ainsi rédigé dans la colonne Argumentaire « *pas de donnée » pour préciser qu'il est possible que le procédé de fabrication ne soit pas complexe mais que à défaut de réponse à cette question, il est inscrit « 1 » donc « Oui ».

De même, comme la matière A est décrite dans le dossier d'AMM du produit fini C, la question obtient une note de 1 multipliée par 10 égale à 10 points.

En additionnant tous les points, nous obtenons une note de 31 points. Cette note doit être comparée à la note maximum théorique que l'on peut obtenir, soit 36 points.

$$100 \frac{NoteObtenue}{NoteMaxThéorique} = 100 \frac{31}{36} = 86\% > 50\%$$

Il s'agit donc d'un excipient jugé critique.

Ensuite, la prochaine étape est de réaliser la matrice Fabricant où nous pourrons insérer la réponse comme quoi l'excipient est un excipient **critique**.

Critère d'évaluation du Fabricant	Réponse	Coefficient	Note	Argumentaire
La matière première est-elle ?				
Une substance active	0	10	0	
Un excipient critique	1	5	5	
Un article de conditionnement primaire	0	3	0	
Un article de conditionnement secondaire imprimé	0	3	0	
Un autre excipient ne rentrant pas dans le cas ci-dessus	0	1	0	
Un produit de nettoyage	0	3	0	
Logistique				
Le fabricant travaille-t-il en campagne sur cette matière ?	1	3	3	* pas de donnée
La matière première est-elle stockée sur un autre site que le site de fabrication ?	1	1	1	* pas de donnée
Des conditions particulières de transport sont-elles requises (température, humidité ...)?	0	5	0	
Nécessite-t-elle des conditions de stockage spécifiques ?	0	5	0	
Le site concerné est-il basé hors Europe ou USA ?	1	5	5	
Le site est-il situé en zone politiquement instable ? (ex : Chine)	0	3	0	
Le site est-il situé en zone à haut risque d'origine naturelle ?	1	3	3	
La Matière Première				
Est-elle instable (date de péremption inférieure ou égale à 1 an) ?	0	3	0	
Fait-elle l'objet d'une sous-traitance des contrôles / spécifications ?	0	5	0	
Pharmatis a-t-elle mis en place une délégation de contrôle ?	0	5	0	
Pharmatis a-t-elle mis en place une délégation de prélèvement ?	0	5	0	
Etes-vous dans le cas où il n'y a pas de cahier des charges ?	1	5	5	
Aucun système AQ est en place (certificat ISO 9001 / BPF / FSSC 22 000)	0	10	0	
Existe-t-il un risque de contamination virale ?	0	3	0	
Existe-t-il un risque de contamination microbiologique ou par les endotoxines/pyrogènes ?	0	3	0	
A-t-elle une origine animale ? (certificat BSE / TSE)	0	3	0	
L'entreprise ne fait pas d'analyses de résidus (stéroïdes, hormones, antibiotiques) ? (si origine animale)	0	5	0	
A-t-elle une origine végétale ?	0	1	0	
Si oui, provient-elle d'organismes génétiquement modifiés ?	0	5	0	
A-t-elle une origine minérale ?	0	1	0	
Est-ce un site multiproduit ?	1	1	1	
Ne possède-t-il pas d'équipements dédiés ?	0	3	0	
Le fabricant n'a pas réalisé d'étude ICH Q3D	0	3	0	
Autorisez-vous votre personnel à manger, boire ou fumer dans les aires de production ou de stockage ?	0	10	0	
Business				
Cette entreprise détient-elle le monopole sur ce produit / cette prestation ?	1	7	7	* pas de donnée
La matière première nécessite-t-elle une commande hebdomadaire ?	0	5	0	
La matière première nécessite-t-elle une commande annuelle ?	0	3	0	
La matière première est-elle utilisée pour fabriquer plusieurs médicaments ?	1	3	3	
L'historique est-il mauvais d'un point de vue qualité, retour inspection / audit ?	0	10	0	
L'historique est-il mauvais d'un point de vu communication, transparence ?	0	7	0	
Cotation pour cette matière première			156	33

25% MAX 134

Niveau de criticité N1 = moyen

Les deux questions « *Le site concerné est-il basé hors Europe ou USA ?* » et « *Le site est-il situé en zone à haut risque d'origine naturelle ?* » ont toutes deux des réponses positives, le fabricant se situant au Japon.

Idem que pour la matrice d'analyse des risques Excipient, nous n'avons pas pu obtenir de réponse concernant des items, c'est pourquoi on répond Oui donc 1 afin d'obtenir le « worst case » en ajoutant dans la colonne « Argumentaire » : « *pas de donnée ». Ainsi, les années suivantes, ces questions pourront être posées lors de la révision de l'analyse des risques.

$$100 \frac{NoteObtenu}{NoteMaxThéorique} = 100 \frac{33}{134} = 25\%$$

Le fabricant obtient un niveau de criticité moyen = niveau 1.

Enfin, la matrice d'analyse des risques Fournisseur doit être remplie.

Critère d'évaluation du Fournisseur	Réponse	Coefficient	Note	Argumentaire
L'historique est-il mauvais d'un point de vue qualité, retour inspection / audit ?	0	10	0	
L'historique est-il mauvais d'un point de vu communication, transparence ?	0	7	0	
Le site de stockage concerné est-il multi-produits ?	1	1	1	
Cette entreprise comporte-t-elle moins de 50 personnes ?	0	1	0	
Cette entreprise détient-elle le monopole sur ce produit / cette prestation ?	1	7	7	* pas de donnée
La part Pharmatis est-elle inférieure à 20-30% chez le fournisseur ?	1	3	3	* pas de donnée
La supply chain est-elle complexe ?	1	5	5	* pas de donnée
Le fournisseur ne possède pas de certificat BPD	0	10	0	
Le fournisseur ne répond pas aux conditions de transport requises pour la matière	0	5	0	
L'entreprise effectue-t-elle des étapes de reconditionnement sur les matières premières ?	0	10	0	
Le fournisseur possède un autre marché que le marché pharmaceutique	1	5	5	
Cotation pour ce fournisseur ou prestataire		64	21	

33% MAX

64

Niveau de criticité N1 = moyen

$$100 \frac{NoteObtenue}{NoteMaxThéorique} = 100 \frac{21}{64} = 33\%$$

Le fournisseur obtient un niveau de criticité moyen = niveau 1.

Le couple fournisseur/fabricant obtient alors un niveau de criticité moyen. En se référant à la figure 13, nous sommes dans le niveau 1 = moyen, il sera donc demandé de réaliser l'agrément, la gestion via la note article, un audit documentaire et un accord qualité co-signé par les deux partis.

Si l'audit documentaire n'est pas rempli par le couple, ou si les réponses ne sont pas satisfaisantes, le couple passera au niveau 2 et il devra être audité par les équipes Assurance Qualité du site de sous-traitance.

IV. Conclusion

La gestion des risques de la fabrication des matières premières et articles de conditionnement en industrie pharmaceutique a pris une importance croissante au cours des dernières années. Il s'agit de la première étape dans la production de médicaments, ce qui la rend d'autant plus critique.

La dernière version en vigueur des Bonnes Pratiques de Fabrication a inséré la ligne directrice du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les Bonnes Pratiques de Fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain (5). Cette dernière impose de définir et de vérifier les BPF appropriées pour les excipients critiques. Ces nouvelles dispositions nécessitent que les industriels de la pharmacie optimisent la relation client/fournisseur de matières premières à usage pharmaceutique, selon un processus d'agrément clair, cohérent, documenté et maîtrisé, scientifiquement fondé sur une appréciation des risques.

Pour gérer ces risques, l'industrie pharmaceutique s'inspire des outils définis dans l'ICH Q9, et reprend toutes les phases du management du risque qualité. Il s'agit de :

- Apprécier le risque selon trois phases : l'identification, l'analyse et l'évaluation du risque.
- Maîtriser le risque par la mise en place d'actions correctives ou préventives en tenant compte du niveau de criticité.
- Réviser le risque en s'assurant que les moyens mis en œuvre ont permis de maîtriser le risque à un niveau acceptable.

Du fait de la petite structure de certaines industries pharmaceutiques, des audits chez tous les couples fournisseur/fabricant sont difficilement réalisables. Une amélioration du planning d'audit du service Assurance Qualité des entreprises pharmaceutiques est donc, dans ce cas, nécessaire afin de garantir une évaluation constante des fournisseurs et fabricants de matière première et articles de conditionnement.

Un travail de recherche a alors été mené afin de définir, quel type d'analyse des risques semblait le plus adéquat pour un site de sous-traitance pharmaceutique et façonnier de médicaments de la taille de Pharmatis. La méthode Risk, Ranking and Filtering fut alors adaptée afin de créer un système approprié à sa structure. Trois matrices d'analyse des risques en ont découlé qui permettront, dans le futur, d'évaluer le niveau de criticité des couples fournisseur/fabricant.

Ces matrices serviront à cibler les fournisseurs ou fabricants à risque et donc ceux à auditer en priorité. Elles garantiront ainsi, une évaluation constante, un gain de temps et d'énergie des protagonistes jouant un rôle dans le système d'appréciation des couples fournisseur/fabricant.

Du fait de la réponse binaire de cette méthode, certains aspects ne peuvent être pris en compte comme, par exemple, dans la méthode AMDEC l'occurrence, la détectabilité ou la gravité de chaque item abordé. Afin de compenser cette limite, un système de cotation a été mis en œuvre permettant aux industries pharmaceutiques de jauger la criticité de chaque thème (origine de la matière première, traçabilité, etc.).

En perspective, cette méthode devra maintenant être implémentée (procédures, formation, communication auprès des couples fournisseur/fabricant), suivie et réajuster si nécessaire.

Il convient de souligner que cette thèse a pour objet de mettre en lumière l'importance et les enjeux de la mise en place d'une gestion des risques pour les fournisseurs et fabricants de matière première et articles de conditionnement au sein des industries pharmaceutiques. Il incombe à chaque entreprise de s'approprier ces propositions et de les adapter en fonction de son activité, de sa taille et de ses objectifs.

V. Annexes

Annexe 1 : Matrice d'analyse des risques Excipient

Critère d'évaluation de l'excipient		Réponse	Coefficient	Note	Argumentaire
La matière première est-elle ?					
Une matière première de départ de l'excipient			5	0	
Un mélange			5	0	
Un colorant			1	0	
Un arôme			3	0	
Un conservateur			5	0	
La Matière Première					
Le procédé de fabrication de la matière est-il complexe ? (synthèse au-delà de 5 étapes)			3	0	
Le procédé de fabrication de la matière est-il variable (ex : solvants) ?			3	0	
Est-elle en proportion importante dans la composition du médicament ? (50%)			5	0	
A-t-elle des effets connus ou potentiels sur les caractéristiques essentielles pour la qualité du médicament ? (conservateur, gélifiant, stabilisateur de pH)			5	0	
Est-elle décrite dans le dossier d'AMM ?			10	0	
Agit-elle sur un paramètre analysé sur le produit fini ?			5	0	
Cotation pour cette matière première			50	0	

0%
MAX

36

Annexe 2 : Matrice d'analyse des risques Fabricant

Critère d'évaluation du Fabricant	Réponse	Coefficient	Note	Argumentaire
La matière première est-elle ?				
Une substance active		10	0	
Un excipient critique		5	0	
Un article de conditionnement primaire		3	0	
Un article de conditionnement secondaire imprimé		3	0	
Un autre excipient ne rentrant pas dans le cas ci-dessus		1	0	
Un produit de nettoyage		3	0	
Logistique				
Le fabricant travaille-t-il en campagne sur cette matière ?		3	0	
La matière première est-elle stockée sur un autre site que le site de fabrication ?		1	0	
Des conditions particulières de transport sont-elles requises (température, humidité ...) ?		5	0	
Nécessite-t-elle des conditions de stockage spécifiques ?		5	0	
Le site concerné est-il basé hors Europe ou USA ?		5	0	
Le site est-il situé en zone politiquement instable ? (ex : Chine)		3	0	
Le site est-il situé en zone à haut risque d'origine naturelle ?		3	0	
La Matière Première				
Est-elle instable (date de péremption inférieure ou égale à 1 an) ?		3	0	
Fait-elle l'objet d'une sous-traitance des contrôles / spécifications ?		5	0	
Pharmatis a-t-elle mis en place une délégation de contrôle ?		5	0	
Pharmatis a-t-elle mis en place une délégation de prélèvement ?		5	0	
Etes-vous dans le cas où il n'y a pas de cahier des charges ?		5	0	
Aucun système AQ est en place (certificat ISO 9001 / BPF / FSSC 22 000)		10	0	
Existe-t-il un risque de contamination virale ?		3	0	
Existe-t-il un risque de contamination microbiologique ou par les endotoxines/pyrogènes ?		3	0	
A-t-elle une origine animale ? (certificat BSE / TSE)		3	0	
L'entreprise ne fait pas d'analyses de résidus (stéroïdes, hormones, antibiotiques) ? (si origine animale)		5	0	
A-t-elle une origine végétale ?		1	0	
Si oui, provient-elle d'organismes génétiquement modifiés ?		1	0	
A-t-elle une origine minérale ?		1	0	
Est-ce un site multiproduit ?		1	0	
Ne possède-t-il pas d'équipements dédiés ?		3	0	
Le fabricant n'a pas réalisé d'étude ICH Q3D		3	0	
Autorisez-vous votre personnel à manger, boire ou fumer dans les aires de production ou de stockage ?		10	0	
Business				
Cette entreprise détient-elle le monopole sur ce produit / cette prestation ?		7	0	
La matière première nécessite-t-elle une commande hebdomadaire ?		5	0	
La matière première nécessite-t-elle une commande annuelle ?		3	0	
La matière première est-elle utilisée pour fabriquer plusieurs médicaments ?		3	0	
L'historique est-il mauvais d'un point de vue qualité, retour inspection / audit ?		10	0	
L'historique est-il mauvais d'un point de vue communication, transparence ?		7	0	
Cotation pour cette matière première				
		156	0	

0% MAX

134

Annexe 3 : Matrice d'analyse des risques Fournisseur

Critère d'évaluation du Fournisseur	Réponse	Coefficient	Note	Argumentaire
L'historique est-il mauvais d'un point de vue qualité, retour inspection / audit ?		10	0	
L'historique est-il mauvais d'un point de vue communication, transparence ?		7	0	
Le site de stockage concerné est-il multi-produits ?		1	0	
Cette entreprise comporte-t-elle moins de 50 personnes ?		1	0	
Cette entreprise détient-elle le monopole sur ce produit / cette prestation ?		7	0	
La part Pharmatis est-elle inférieure à 20-30% chez le fournisseur ?		3	0	
La supply chain est-elle complexe ?		5	0	
Le fournisseur ne possède pas de certificat BPD		10	0	
Le fournisseur ne répond pas aux conditions de transport requises pour la matière		5	0	
L'entreprise effectue-t-elle des étapes de reconditionnement sur les matières premières ?		10	0	
Le fournisseur possède un autre marché que le marché pharmaceutique		5	0	
Cotation pour ce fournisseur ou prestataire		64	0	

0% MAX 64

Annexe 4 : Questionnaire fournisseur

	QUESTIONNAIRE FOURNISSEUR SUPPLIER QUESTIONNAIRE	Page : 1 / 5
-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------	--------------

INFORMATIONS GENERALES - GENERAL INFORMATION

Nom et statut juridique de la société – <i>Name and legal status of the society :</i>			
Coordonnées (Siège commercial) – <i>Address (commercial head) :</i>			
Téléphone – <i>Phone :</i>			
Site web – <i>Web site :</i>			
Associés / Actionnaires (principaux) – <i>Partners / Shareholder (main) :</i>			
Sociétés affiliées <i>Associated companies :</i>			
Références bancaires – <i>Banking references :</i>			
Effectif – <i>Staff :</i>			

Si vous ne réalisez pas d'audit fabricant, veuillez justifier l'absence de réalisation d'audit :

CONTACTS - CONTACT

	Nom / Prénom <i>Last name / First name</i>	Téléphone <i>Phone</i>	Adresse mail <i>E-mail</i>
Responsable des ventes <i>Sales manager</i>			
Responsable Assurance Qualité <i>Quality Assurance manager</i>			
Représentant <i>Representative</i>			

MARCHE - MARKET

Principaux produits – <i>Main products :</i>			
Principaux secteurs (indiquez le pourcentage par secteur) – <i>Main sectors (indicate the percentage per sector)</i>			
Détenez-vous le monopole sur ce produit / cette prestation ? <i>Do you have the monopoly on this product / delivery?</i>			

CHIFFRES D'AFFAIRES ANNUELS POUR LES 3 DERNIERES ANNEES
SALES TURNOVER FOR THE LAST 3 YEARS

ANNEE YEAR	CHIFFRE D'AFFAIRE TURNOVER	CHIFFRE D'AFFAIRE PHARMATIS PHARMATIS TURNOVER	POURCENTAGE PERCENTAGE

STOCKAGE, EXPEDITION ET DITRIBUTION
STORAGE, DELIVERY DATES AND DISTRIBUTION

Temps moyen requis pour honorer une commande <i>Average time required to deliver an order :</i>	
Moyens de transport utilisés pour la livraison des produits <i>Type of transport used for the products delivery :</i>	

	Oui / Yes	Non / No
Des conditions particulières de transport sont-elles requises (température, humidité, ...) ? <i>Are shipping conditions necessary (temperature, humidity ...)?</i> - Si oui, préciser lesquelles (if yes, specify which conditions)		
Un suivi des températures est-il réalisé pendant le transport ? <i>Does a temperature monitoring realised during the shipping?</i>		
Avez-vous des contrats ou cahier des charges avec vos transporteurs ? <i>Do you have contracts or technical agreement with your transporters?</i>		
Faites-vous appel à un (ou des) distributeur(s) ? <i>Do you go through a distributor?</i> - Si oui, préciser quel distributeur ainsi que le ou les site(s) de distribution ? (if yes, specify which distributor and which distribution sites)		
Le site de stockage est-il multiproduit ? <i>Is the storage site multi-product?</i>		
La matière transite-t'elle par un centre de distribution ? <i>Does the material transit by a distribution center?</i>		



QUESTIONNAIRE FOURNISSEUR SUPPLIER QUESTIONNAIRE

Page : 3 / 5

SYSTEME QUALITE – QUALITY SYSTEM

	Oui / Yes	Date du dernier audit / Date of the last audit	Non / No
Êtes-vous certifiés ISO 9001 ? <i>Are you certified ISO 9001?</i>			
Êtes-vous certifiés ISO 14001? <i>Are you certified ISO 14001?</i>			
Êtes-vous certifiés BPD? <i>Are you certified GDP?</i>			

AUDITS DES FABRICANTS – AUDITS OF MANUFACTURERS

Nom du fabricant <i>Name of the manufacturer</i>	Date du dernier audit <i>Date of the last audit</i>	Commentaires <i>Comments</i>

Si vous ne réalisez pas d'audit fabricant, veuillez justifier l'absence de réalisation d'audit :

If you don't perform audits of your manufacturers, please justify the absence of realization of audits:

.....
.....
.....

AUTRES INFORMATIONS – OTHER INFORMATION

	Oui / Yes	Non / No
Effectuez-vous des étapes de reconditionnement sur les matières premières ? <i>Do you carry out reprocessing step on raw materials?</i> - Si oui, veuillez remplir le questionnaire fabricant (if yes, complete the manufacturer questionnaire)		
Demandez-vous à vos fabricants de vous informer de tous changements substantiels ? <i>Do you ask your manufacturers to inform you for all substantial changes?</i>		

DOCUMENT A JOINDRE (si disponible) - DOCUMENT TO BE JOINED (if available)

Cocher les documents transmis - *Notch the transmitted documents:*

- Certificat ISO 9001 – *Certificate ISO 9001*
- Certificat ISO 14001 – *Certificate ISO 14001*
- Organigramme fournisseur – *flow chart supplier*



**ENGAGEMENT DU FOURNISSEUR
SUPPLIER ENGAGEMENT**

Je soussigné,
I undersigned,

Mr / Mme / Mlle..... (poste occupé),

Mr./Mrs./Miss (*occupied station*), certifie que les renseignements fournis dans ce questionnaire sont exacts.
certifies that the information provided in this questionnaire are exact.

De plus,
Moreover,

Tout changement substantiel pouvant avoir un impact sur la qualité du produit, en particulier : fabrication, purification et spécifications sera communiqué aux Laboratoires PHARMATIS ainsi que notifié par un écrit confirmant le changement sur ladite matière.
Every substancial changes which could have an impact on the quality of the product, particulary concerning manufacturing, purification or specifications will be communicated to PHARMATIS laboratories and written notified to confirm the change of the raw material.

Les Laboratoires PHARMATIS seraient de même informés de tout changement éventuel de fabricant.
Laboratories PHARMATIS in the same way would be informed of any possible change of manufacturer.

**CACHET DE L'ENTREPRISE
COMPANY CACHET**

**SIGNATURE
SIGNATURE**

**DATE DU CERTIFICAT
CERTIFICATE DATE**

*(Nom et fonction du signataire)
(Name and function of the signatory)*

Annexe 5 : Questionnaire Fabricant

	QUESTIONNAIRE FABRICANT MANUFACTURER QUESTIONNAIRE	Page : 1 / 9
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------	--------------

MATIERE PREMIERE – RAW MATERIAL :

A compléter pour chaque site de fabrication – To be completed for each manufacturing site

INFORMATIONS GENERALES - GENERAL INFORMATION		
Nom et statut juridique de la société – <i>Name and legal status of the society :</i>		
Coordonnées (Siège commercial) – <i>Address (commercial head) :</i>		
Coordonnées (Site de fabrication si différente) – <i>Address (manufacturing plant if different)</i>		
Téléphone – <i>Phone :</i>		
Associés / Actionnaires (principaux) – <i>Partners / Shareholder (main) :</i>		
Sociétés affiliées <i>Associated companies :</i>		
Références bancaires – <i>Banking references :</i>		
Effectif – <i>Staff :</i>	Qualité – <i>Quality :</i>	Production – <i>Production:</i>

CONTACTS - CONTACT			
	Nom / Prénom <i>Last name / First name</i>	Téléphone <i>Phone</i>	Adresse mail <i>E-mail</i>
Responsable des ventes <i>Sales manager</i>			
Responsable Assurance Qualité <i>Quality Assurance manager</i>			
Représentant <i>Representative</i>			

MARCHE - MARKET	
Principaux produits – <i>Main products :</i>	
Principaux secteurs (indiquez le pourcentage par secteur) – <i>Main sectors (indicate the percentage per sector)</i>	
Détenez-vous le monopole sur ce produit / cette prestation ? <i>Do you have the monopoly on this product / delivery?</i>	

CHIFFRES D'AFFAIRES ANNUELS POUR LES 3 DERNIERES ANNEES
SALES TURNOVER FOR THE LAST 3 YEARS

ANNEE YEAR	CHIFFRE D'AFFAIRE TURNOVER	CHIFFRE D'AFFAIRE PHARMATIS PHARMATIS TURNOVER	POURCENTAGE PERCENTAGE

STOCKAGE ET EXPEDITION – STORAGE AND SHIPPING

	Oui / Yes	Non / No
La matière nécessite-t-elle des conditions de stockage spécifiques ? <i>Do you have specific storage conditions for your material?</i>		
Les produits sont-ils stockés sur le site de fabrication ? <i>Are the products stored on the manufacturing plant?</i>		
Les produits sont-ils stockés sur un (des) site(s) annexe(s) ? <i>Are products stored in storage annex(es) ?</i>		
Des conditions particulières de transport sont-elles requises (température, humidité, ...) ? <i>Are shipping conditions necessary (temperature, humidity ...) ?</i>		
Un suivi des températures est-il réalisé pendant le transport ? <i>Does a temperature monitoring realized during the shipping?</i>		

ASSURANCE QUALITE - QUALITY ASSURANCE

	Oui / Yes	Non / No	NA
ORGANISATION ET CERTIFICATION – ORGANISATION AND CERTIFICATION			
Êtes-vous certifiés ISO 9001 ? <i>Does the company have an ISO 9001 certification?</i>			
L'entreprise a-t-elle obtenu une certification GMP/BPF ? <i>Does the company have a GMP certification?</i>			
TRACABILITE – TRACEABILITY			
Disposez-vous d'un système de documentation contenant spécifications, instructions, procédures, ... ? <i>Do you have a system of documentation containing specifications, instructions, procedures...?</i>			
Rédigez-vous une Revue Annuelle Qualité pour chacune de vos matières premières ? <i>Do you write Annual Product Review for each raw material?</i>			
Créez-vous des dossiers de fabrication pour chaque lot ? <i>Do you create manufacturing files for each batch?</i>			

Avez-vous un système de codage et d'identification des matières premières de départ, des produits intermédiaires afin de garantir une traçabilité complète ? <i>Do you have a coding and identification system of raw materials, intermediary product to ensure a complete traceability?</i>			
Informez-vous votre client à l'avance de tout changement relatif aux cahiers des charges des matières premières, au fournisseur, au process de production ou au site de fabrication ? <i>Do you inform your customer in advance of any change in raw material specification supplier, production process or manufacturing plant?</i>			
PERSONNEL – STAFF			
Avez-vous mis en place un programme de formation de votre personnel ? Si oui, à quelle fréquence ? <i>Do you have implemented a training program for your staff? if yes, frequency?</i>			
Réalisez-vous des formations en matière d'hygiène et d'habillement en fonction des opérations prévues ? <i>Do you perform training of hygiene and clothing as identified as necessary to the intended operation?</i>			
Avez-vous des personnes habilitées à la libération des lots ? <i>Do you have person who is authorized to release batches?</i> Si oui, quelles fonctions ? <i>If yes, what positions ?</i>			
RELATION AVEC VOS FOURNISSEURS – RELATIONS WITH YOUR SUPPLIERS			
Contrôlez-vous les matières premières à réception ? <i>Do you check raw materials at delivery?</i>			
Les fournisseurs sont-ils audités ? <i>Are suppliers audited ?</i>			
Certaines activités de production ou de contrôle sont-elles réalisées par des tiers ? <i>Are some production or control activities realized by a third party?</i> Si oui lesquelles et par qui ? <i>If so, indicate which and by whom?</i>			
Si oui, cette sous-traitance fait elle l'objet d'un contrat ? <i>If yes, do you have a subcontracting agreement?</i>			

PRODUCTION - PRODUCTION

	Oui / Yes	Non / No	NA
Travaillez-vous en campagne sur cette matière ? <i>Do you work by campaign on this material?</i>			
L'habillement du personnel dans les zones dédiées à la production est-il approprié ? <i>Is personal dressing in production areas appropriate?</i>			
Disposez-vous de plans d'échantillonnage et de classification des défauts pour les contrôles en cours et en fin de fabrication ? <i>Do you have plans of sampling and plans of classification of defects for the in process controls and at the end of the manufacture?</i>			
- A date fixe – <i>In a fixed date</i>			
- Périodiquement – <i>Periodically</i>			
- Au hasard – <i>Randomly</i>			

CONTROLE QUALITE – QUALITY CONTROL

	Oui / Yes	Non / No	NA
MATIERE PREMIERE – RAW MATERIAL			
Gardez-vous des échantillons de toutes les matières premières reçues ? <i>Do you keep sample of each raw material?</i>			
PRODUIT FINI – FINISHED PRODUCT			
Gardez-vous des échantillons de tous les lots produits ? <i>Do you keep sample of each product batch?</i>			
Existe-il des procédures/instructions pour les opérations de contrôle ? <i>Are there written procedures/instructions for controls of bulk product or finished product?</i>			
Des tests de stabilité sont-ils pratiqués et enregistrés ? <i>Are stability tests performed and recorded?</i>			

LOCAUX ET EQUIPEMENT – PREMISES AND EQUIPMENT

	Oui / Yes	Non / No	NA
LOCAUX – PREMISES			
Les flux matières et personnel sont-ils maîtrisés de manière à éviter toute atteinte à la qualité du produit ? <i>Are personnel and material flows controlled to avoid any deterioration of the quality of the product?</i>			
Avez-vous des locaux et équipements adaptés aux opérations de fabrication de vos produits ? <i>Have you suitable premises and equipment for the manufacturing process of your product?</i>			
Les locaux sont-ils protégés contre les rongeurs, les insectes... ? <i>Are the facilities maintained against rodents, insects...?</i>			
Les produits refusés sont-ils stockés et manipulés séparément des autres ? <i>Are they refused product stored and handled separately from others?</i>			
Disposez-vous d'une zone de quarantaine isolée et identifiée ? <i>Do you have an identified and isolated zone of quarantine?</i>			
Des contrôles de l'environnement (microbiologie, air...) sont-ils effectués et enregistrés ? <i>Are the environment control (microbiology, air...) performed and recorded?</i>			
Existe-il des procédures relatives à l'hygiène, aux tenues de travail, équipements et protections individuel ? <i>Are there procedures relative to hygiene, working clothing, personal equipment and protection?</i>			
Les vestiaires et les toilettes sont-ils séparés des aires de stockage, de production et de laboratoire ? <i>Are the cloakrooms and toilets separated from the storage, production and laboratory area?</i>			
Existe-t-il des procédures de nettoyage écrites des aires de production ? <i>Do you have written procedures for cleaning of the production areas?</i>			
Autorisez-vous votre personnel à manger, boire ou fumer dans les aires de production ou de stockage ? <i>Do you authorize your staff to eat, drink or smoke in the production or storage area?</i>			

EQUIPEMENT – EQUIPMENT

Une maintenance appropriée (préventive et curative) des équipements est-elle effectuée et enregistrée ? <i>Is appropriate maintenance (preventive and curative) of equipment carried out and recorded?</i>			
Les appareils de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle sont-ils identifiés, étalonnés et vérifiés ? <i>Is measuring, weighing, recording and test equipment identified, calibrated and verified?</i>			
Les équipements et/ou installations sont-ils spécifiques aux produits ? <i>Are the equipment and/or utilities specific to the product?</i>			
Existe-il des cahiers de suivi des équipements ? <i>Do you have a logbook for the equipment?</i>			

QUALITE MATIERE – MATERIAL QUALITY

	Oui / Yes	Non / No	NA
La matière est-elle conforme à une ou des pharmacopées ? <i>Is the raw material conform to one or of the pharmacopeias</i>			
PE – EP			
USP – USP			
PF – FP			
Autre – Other?			
ORIGINES – ORIGINS			
Origine minérale ? <i>Mineral Origin?</i>			
Origine synthétique ? <i>Synthetic origin?</i>			
Origine animale ? (si oui, répondre aux questions ci-dessous) <i>Animal origin? (if yes, please answer the questions below)</i>			
- Quel animal ?			
<i>Which animal?</i>			
- Partie de l'animal concernée :			
<i>Concerned part of the animal :</i>			
- Pays d'origine de l'animal ?			
<i>Origin country of the animal?</i>			
- Analyse des résidus de stéroïdes ? (si oui : limite + méthode) <i>Analyzes residues of steroids? (if yes : limit + method)</i>			
.....			
- Analyse des résidus d'hormones ? (si oui : limite + méthode) <i>Analyzes residues of hormones? (if yes : limit + method)</i>			
.....			

- Analyse des résidus d'antibiotiques ? (si oui : limite + méthode) <i>Analyzes antibiotic residues? (if yes : limit + method)</i>			
<hr/>			
Origine végétale ? (si oui, répondre aux questions ci-dessous) <i>Vegetal origin? (if yes, please answer the questions below)</i>			
- Quel végétal ? <i>Which vegetal ?</i>			
- Provient-elle d'organismes génétiquement modifiés ? <i>Does she comes from a genetically modified organism?</i>			

	Oui / Yes	Non / No	NA
ANALYSES – ANALYSES			
Risque TSE/BSE ? <i>Risk TSE/BSE ?</i>			
Existe-t-il une possibilité de contamination virale ? <i>Does it have a possibility of viral contamination?</i>			
Existe-t-il une possibilité de contamination microbiologique ou par les endotoxines/pyrogènes ? <i>Does it have a possibility of microbiological or endotoxin/pyrogen contamination?</i>			
Un élément de la liste ci-dessous a-t-il été ajouté intentionnellement (ICH Q3D) ? <i>An element from the list below has been intentionally added (ICH Q3D)?</i> (As, Cd, Hg, Pb, Co, V, Ni, Ti, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt, Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn, Cr)			
Si oui lequel et quelle est la spécification associée ? <i>If yes, which one and which specification?</i>			
<hr/>			
<hr/>			
Résidus de dioxines ? <i>Dioxane residues?</i>			
Résidus d'hormones ou accélérateurs de croissance ? <i>Residues of hormones or accelerators of growth?</i>			
Résidus de pesticides ? <i>Residues of pesticides?</i>			
Présence d'aflatoxine ? <i>Presence of aflatoxine?</i>			
Solvants résiduels ? <i>Residual solvents?</i>			
MATIERES ALLERGISANTES – ALLERGIC MATTER			
La matière contient-elle des matières allergisantes (gluten, noix, latex, silicone, conservateurs, antioxydants) ? (si oui, lesquelles) <i>Does the raw material contain allergic matter (gluten, nuts, latex, silicone, preservatives, anti-oxidants)? (if yes, which)</i>			
<hr/>			
<hr/>			
<hr/>			

ENVIRONNEMENT – ENVIRONMENT

	Oui / Yes	Non / No	NA
Votre entreprise est-elle certifiée ISO 14001 ? <i>Is your company certified ISO 14001?</i>			
Si oui – <i>If yes</i> :			
- depuis quand - <i>from when</i> ?			
- quels sont les axes principaux de votre politique environnementale ? <i>what are the principal axes of your environmental policy?</i>			
Si non – <i>If no</i> :			
Envisagez-vous cette certification ou avez-vous une démarche environnementale ? <i>Do you consider this certification or have you an environmental approach?</i>			
Votre entreprise a-t-elle d'autres certifications relatives à l'environnement ? (Imprim vert, F.S.C, PEFC, G.E.N, SNC, TCO development...) <i>Have your company another environmental system?</i> <i>(green print, F.S.C, PEFC, G.E.N, SNC, TCO development...)</i>			
Votre système de management est-il intégré à votre système qualité ? <i>Is your management system integrated with your quality system?</i>			
Etes-vous soumis à déclaration ? (si oui, quelles sont les rubriques concernées) <i>Are you subject to declaration? (if yes, what are the concerned categories)</i>			
Etes-vous soumis à autorisation ? (si oui, date de votre arrêté préfectoral) <i>Are you subjected to authorization? (if yes, date of your prefectoral order)</i>			
Vos installations sont-elles « SEVESO » ? (si oui, pour quelle(s) activité(s)/ substance(s) <i>Are your installations « SEVESO »? (if yes, for which activity(ies)/substance(s)</i>			
Réalisez-vous un tri de vos déchets ? Filières ? <i>Do you realize a third of your waste? Dies?</i>			
Réalisez-vous une surveillance de votre consommation d'énergie ? <i>Do you realize a monitoring of your power consumption?</i>			
Réalisez-vous une surveillance de vos rejets des eaux ? <i>Do you realize a monitoring of your water rejections?</i>			
Avez-vous intégré la modification des FDS conformément au règlement REACH UE 456/2010 du 20/05/2010 ? <i>Have you integrated the change of the safety date sheet according to the REACH UE 456/2010 reglementation 20/05/2010?</i>			

DOCUMENT A JOINDRE (si disponible) - DOCUMENT TO BE JOINED (if available)

Cocher les documents transmis - *Notch the transmitted documents:*

- Fiche technique – *technical data sheet*
- Fiche de données sécurité – *Safety data sheet*
- Certificat d'analyse – *Analysis certificate*
- Certificat BSE/TSE – *Certificate BSE/TSE*
- Certificat aflatoxine – *Certificate aflatoxine*
- Déclaration des solvants résiduels – *Declaration of residual solvent*
- Déclaration des impuretés élémentaires selon l'ICH Q3D – *Declaration of elemental impurities according to ICH Q3D*
- Enregistrement CEP, EDMF, DMF - *Recording CEP, EDMF, DMF*
- Certificat GMP/BPF – *Certificate GMP*
- Conformité à la pharmacopée européenne – *Conformity of european pharmacopea*
- Certificat ISO 9001 – *Certificate ISO 9001*
- Certificat ISO 14001 – *Certificate ISO 14001*
- Organigramme fabricant - *flow chart manufacturer*

OBSERVATIONS – *OBSERVATION* :

.....
.....
.....
.....

ENGAGEMENT DU FABRICANT
MANUFACTURER ENGAGEMENT

Je soussigné,
I undersigned,

Mr / Mme / Mlle..... (poste occupé),

Mr./Mrs./Miss (occupied station),

certifie que les renseignements fournis dans ce questionnaire sont exacts.
certifies that the information provided in this questionnaire are exact.

De plus,
Moreover,

Tout changement substantiel pouvant avoir un impact sur la qualité du produit, en particulier : fabrication, purification et spécifications sera communiqué aux Laboratoires PHARMATIS ainsi que notifié par un écrit confirmant le changement sur ladite matière.

Every substancial changes which could have an impact on the quality of the product, particulary concerning manufacturing, purification or specifications will be communicated to PHARMATIS laboratories and written notified to confirm the change of the raw material.

Les Laboratoires PHARMATIS seraient de même informés de tout changement éventuel de fabricant.
Laboratories PHARMATIS in the same way would be informed of any possible change of manufacturer.

CACHET DE L'ENTREPRISE
COMPANY CACHET

SIGNATURE
SIGNATURE

DATE DU CERTIFICAT
CERTIFICATE DATE

(nom et fonction du signataire)
(name and function of the signatory)

Annexe 6 : Bon de commande d'un article de conditionnement



Pharmatis

Pharmatis
B.P. 20
60190 ESTREES SAINT DENIS

COMMANDE **18425** du **18.05.18** Page 1

TEL.: 03.44.91.51.00 - télécopie: 03.44.91.51.04

N° identification [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

IMPERATIF

Veillez confirmer cette commande en retournant le double ci-joint à l'adresse ci-dessus.

Veillez rappeler notre numéro de commande sur votre bon de livraison et votre facture.

Conditions de règlement	emballages	port
-------------------------	------------	------

60 J DATE FAC. VIREMENT INCLUS FRANCO

à livrer à	à facturer à
------------	--------------

PHARMATIS
ZONE ACTIVITE EST - N° 1
60190 ESTREES SAINT DENIS

PHARMATIS
BP 20
60190 ESTREES-SAINT-DENIS

date livraison	quantité	désignation	P.U. HT	MONTANT HT
----------------	----------	-------------	---------	------------

1 16/07/18	100000,000	METRE CARRE [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------------------	------------	------------

Code Pharmatis [REDACTED]
 Descriptif : papier 50g/m² - Alu 8,5 µm - PE/E 36 g/m²
 Grammage : 111 g/m² ou 110 g/m²
 Laize : 500 mm
 Métrage bobine : 1000 mètres linéaires
 Diamètre mandrin bobine : 152 mm
 Sens déroulement : pied avant
 Dimension spots : 105 mm
 Nombre maximum raccords : 2 noirs
 Position raccords : 6 mètres avant fin bobine
 Poids bobine < 90 kg
 Référence plan guide : C0201 indice 07
 Impression : 2 couleurs
 - PMS431C
 - PMS116C
 Code laetus : 51
 Code client : [REDACTED]
 Logement sur palette 800 x 1200 x 1300 mm hauteur maximum
 Tolérance livraison : plus ou moins 10 %
 Délégation prélèvement selon procédure [REDACTED]

Pharmatis demande à ses fournisseurs de s'engager à respecter le Pacte Mondial édicté par l'ONU (Droits de l'Homme, Principes et Droit du Travail, Environnement, Corruption)

Annexe 7 : Bon de commande d'une matière première



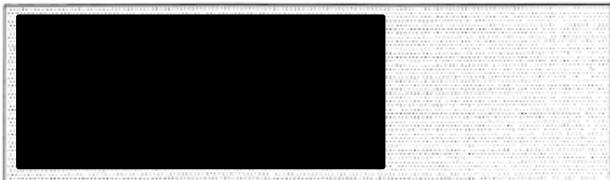
Pharmatis

Pharmatis
B.P. 20
60190 ESTREES SAINT DENIS

COMMANDE **18268** du **9.04.18** Page 1

TEL.: 03.44.91.51.00 - télécopie: 03.44.91.51.04

N° identification [REDACTED]



IMPERATIF
Veuillez confirmer cette commande en retournant le double ci-joint à l'adresse ci-dessus.
Veuillez rappeler notre numéro de commande sur votre bon de livraison et votre facture.

Conditions de règlement	emballages	port
30 J FDM VIREMENT	INCLUS	FRANCO
à livrer à		à facturer à
PHARMATIS ZONE ACTIVITE EST - N° 1 60190 ESTREES SAINT DENIS		PHARMATIS BP 20 60190 ESTREES-SAINTE-DENIS

date livraison	quantité	désignation	P.U. HT	MONTANT HT
1 21/08/18	1500,000	KILOGRAMME [REDACTED] Code Pharmatis : [REDACTED] Qualité : MONOGRAPHIE INTERNE [REDACTED] Spécifications : selon pharmacopée européenne en vigueur Contenant : carton ou sac de 25 kg avec liens inviolables obligatoires 1 seul lot fournisseur par livraison joindre le certificat d'analyse à la livraison Fabricant : [REDACTED] Spécifications de viscosité : 550 < viscosité UTC30 < 650 cps	[REDACTED]	[REDACTED]

Pharmatis demande à ses fournisseurs de s'engager à respecter le Pacte Mondial édicté par l'ONU (Droits de l'Homme, Principes et Droit du Travail, Environnement, Corruption)

Annexe 8 : Audit documentaire – Partie site de sous-traitance

	<p>Analyse du manuel qualité</p>	<p>Analyse des questionnaires fournisseurs et fabricant : Y a-t-il des questions non répondues par le fournisseur/fabricant ? Si oui lesquelles -> à remplir ci-dessous (même chose si ce n'est pas notre questionnaire)</p>
	<p>Réponses du fournisseur :</p>	<p>Réponses du fournisseur :</p>

	Questions non répondues de l'analyse de risque à approfondir avec le fournisseur / fabricant		Anomalies sur le Produit Fini : > 5 anomalies ? Anomalies majeures - critiques ?
	Réponses du fournisseur :		Réponses du fournisseur :

Annexe 9 : Audit documentaire – Partie Fournisseur

FOURNISSEUR			
Points à aborder / Points of interest to be discussed	Oui / Yes	Non / No	NA / NA
REGLEMENTAIRE / REGULATION			
Possédez-vous un certificat BPD ? <i>Do you have a GDP certificate ?</i>			
Pouvez-vous nous fournir l'historique de votre dernière inspection ? <i>Can you provide us the last inspection ?</i>			
STOCKAGE ET EXPEDITION - STORAGE AND SHIPPING			
Les produits stockés en magasins sont-ils identifiés quant à leur statut ? <i>Are the products stored in the storage area identified according to their status ?</i>			
Quelles sont les conditions de stockage de vos produits finis ? / <i>Which are the storage conditions for the products?</i>			
Le stockage est-il sous-traité ? / <i>Do you subcontract the storage ?</i> - Si oui, par qui ? / <i>If yes, in which company ?</i>			
Avez-vous des contrats ou cahier des charges avec vos sous-traitants ? <i>Do you have contracts or technical agreement with your subcontractors ?</i>			
Mettez-vous en place des audits chez vos sous-traitants ? <i>Do you perform audits of your subcontractors?</i>			
Vos palettes sont-elles traitées ? / <i>Do you use treated pallets ?</i> - Si oui, préciser le produit de traitement utilisé / <i>If yes, specify the product of treatment used</i> - Si oui, les palettes sont-elles traitées selon la norme NIMP15 ? / <i>If yes, are pallets treated into consideration the IPPC standard ISPM 15?</i>			
Avez-vous des contrats ou cahier des charges avec vos transporteurs ? <i>Do you have contracts or technical agreement with your carriers ?</i>			
Possédez-vous un stock tampon ? <i>Do you have a buffer-stock?</i>			
DEMANDES SPECIFIQUES DE LIVRAISON - SPECIFIC DEMAND OF DELIVERY			
Livraison de lots individuels <i>Delivery of individual batches</i>			
Lots conditionnés et identifiés selon notre demande <i>Batches conditioned and identified according to our request</i>			
Certificat d'analyse pour chaque lot <i>Certificate of analysis for each batch</i>			
Déclaration de conformité pour chaque lot <i>Declaration of conformity for each batch</i>			
Echantillons prélevés pour chaque lot selon des procédures convenues à l'avance <i>Samples for each batch according to procedures agreed by Pharmatis</i>			

Annexe 10 : Audit documentaire – Partie Fabricant

FABRICANT				
Points à aborder / Points of interest to be discussed	REGLEMENTAIRE / REGULATION	Oui / Yes	Non / No	NA / NA
Le fabricant a-t-il obtenu une autorisation de fabrication ? <i>Does the manufacturer have a manufacturing authorization?</i>				
Le fabricant possède-t-il un certificat BPF (GMP) / CEP ? <i>Does the manufacturer have a GMP certificate or CEP?</i>				
Pouvez-vous nous fournir l'historique de votre dernière inspection ? <i>Can you provide us the last inspection ?</i>				
Faites-vous l'objet d'inspections de la part de vos autorités ? / Avez-vous inspecté par vos autorités ? <i>Si oui, veuillez indiquer la date et les résultats de la dernière inspection / If yes, please indicate date and results of the last inspection</i>				
SITE DE FABRICATION / CAPACITE DE PRODUCTION - MANUFACTURING PLANT / PRODUCTION CAPACITY				
Superficie totale / Total area				
Surface couverte / Covered area				
Capacité annuelle / Annual capacity				
Nombre d'équipes de production / Number of production shifts				
PERSONNEL / STAFF				
Les instructions de chaque poste sont-elles bien définies ? <i>Are the instructions for each operating position clearly defined?</i>				
Est-ce que les membres du personnel, y compris le personnel temporaire ont reçu une formation appropriée avant de prendre leur poste ? <i>Does the personal, including temporary personal, received an appropriate training starting work?</i>				
Avez-vous mis en place un programme de formation de votre personnel ? Si oui, à quelle fréquence ? <i>Do you have implemented a training program for your staff? If yes, frequency?</i>				
.....				
Réalisez-vous des formations BPF/GMP ? <i>Do you perform GMP training ?</i>				
Réalisez-vous des formations en matière d'hygiène et d'habillement en fonction des opérations prévues ? <i>Do you perform training of hygiene and clothing as identified as necessary to the intended operation ?</i>				
Avez-vous des personnes habilitées à la libération des lots ? <i>Do you have person who is authorized to release batches ?</i>				
Si oui, quelles fonctions ? If yes, what positions ?				
.....				

RELATION AVEC VOS FOURNISSEURS / RELATIONS WITH YOUR SUPPLIERS			
Chaque matière achetée est-elle reliée à une spécification ? <i>Is every raw material purchased connected to a specification?</i>			
Les fournisseurs sont-ils évalués et sélectionnés ? <i>Are suppliers assessed and selected?</i>			
Les fournisseurs sont-ils audités ? <i>Are suppliers audited?</i>			
Êtes-vous informés de tout changement sur le produit ? <i>Are you inform of any change on the product?</i>			
PRODUCTION - PRODUCTION			
L'habillement du personnel dans les zones dédiées à la production est-il approprié ? <i>Is personal dressing in production areas appropriate?</i>			
Les zones de production sont-elles à atmosphère contrôlée ? <i>Are the production areas in controlled air?</i>			
Réalisez-vous des contrôles en cours de fabrication ou de conditionnement que vous documentez ? <i>Do you realize in process control which are documented?</i>			
Si oui, combien de temps sont conservés les documents ? <i>If yes, how long the records are retained?</i>			
.....			
Disposez-vous de plans d'échantillonnage et de classification des défauts pour les contrôles en cours et en fin de fabrication ? <i>Do you have plans of sampling and plans of classification of defects for the in process controls and at the end of the manufacture?</i>			
- A date fixe – <i>In a fixed date</i>			
- Périodiquement – <i>Periodically</i>			
- Au hasard – <i>Randomly</i>			
Disposez-vous de procédures écrites pour le nettoyage des machines entre la fabrication de différents produits ? <i>Do you collocate written procedures to the machine cleaning between manufacturing of different product?</i>			
Le matériel et les produits de lavage et de nettoyage utilisés sont-ils choisis et utilisés de façon à éviter toute source de contamination ? <i>Is the equipment and product used for washing and cleaning, chosen and used in order to avoid any source of contamination?</i>			
La manière dont les matériaux sont manipulés et stockés permet-elle d'éviter toute détérioration, contamination croisée ou contamination par l'environnement ? <i>Are materials handled and stored so as to avoid damage, cross-contamination or environmental contamination?</i>			

STOCKAGE ET EXPEDITION - STORAGE AND SHIPPING			
<p>Les produits stockés en magasins sont-ils identifiés quant à leur statut ? <i>Are the products stored in the storage area identified according to their status ?</i></p>			
<p>Quelles sont les conditions de stockage de vos produits finis ? / <i>Which are the storage conditions for the products?</i></p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>			
<p>Le stockage est-il sous-traité ? / <i>Do you subcontract the storage ?</i></p> <p>- Si oui, par qui ? / <i>If yes, in which company ?</i></p> <p>.....</p> <p>.....</p>			
<p>Avez-vous des contrats ou cahier des charges avec vos sous-traitants ? <i>Do you have contracts or technical agreement with your subcontractors ?</i></p> <p>Mettez-vous en place des audits chez vos sous-traitants ? <i>Do you perform audits of your subcontractors?</i></p>			
<p>Vos palettes sont-elles traitées ? / <i>Do you use treated pallets ?</i></p> <p>- Si oui, préciser le produit de traitement utilisé / <i>If yes, specify the product of treatment used</i></p> <p>.....</p> <p>- Si oui, les palettes sont-elles traitées selon la norme NIMPL15 ? / <i>If yes, are pallets treated into consideration the IPCC standard ISPM 15?</i></p> <p>.....</p>			
<p>Avez-vous des contrats ou cahier des charges avec vos transporteurs ? <i>Do you have contracts or technical agreement with your carriers ?</i></p>			

SYSTÈME QUALITE - QUALITY SYSTEM			
Etes-vous certifiés ISO 9001 ? <i>Does the company have an ISO 9001 certification?</i>			
Si non, veuillez répondre aux questions suivantes / <i>If no, please answer to the following questions:</i>			
Existe-t-il une organisation Assurance Qualité dissociée de la production ? <i>Is there a Quality Assurance organization dissociated from production?</i>			
Disposez-vous d'un système de documentation contenant spécifications, instructions, procédures, ... ? <i>Do you have a system of documentation containing specifications, instructions, procedures ?</i>			
Rédigez-vous une Revue Annuelle Qualité pour chacune de vos matières premières ? <i>Do you write Annual Product Review for each raw material?</i>			
Existe-t-il une procédure décrivant la maîtrise des changements ? <i>Is there a procedure describing the change control?</i>			
Existe-t-il une procédure décrivant la gestion des anomalies ? <i>Is there a procedure describing the deviations?</i>			
Existe-t-il des procédures traitant des actions correctives et préventives ? <i>Are there procedures for processing corrective and preventive actions?</i>			
Existe-t-il des procédures écrites définissant les procédures de traitement des produits non conformes, des réclamations et des produits en retour qui vous permettent d'identifier les causes et d'adopter les mesures correctives appropriées ? <i>Do you have written procedures to handle no conform goods, complaints and returned goods so as to identify root causes and implement corrective actions ?</i>			
Créez-vous des dossiers de fabrication pour chaque lot ? <i>Do you create manufacturing files for each batch?</i>			
Avez-vous un système de codage et d'identification des matières premières de départ, des produits intermédiaires afin de garantir une traçabilité complète ? <i>Do you have a coding and identification system of raw materials, intermediary product to ensure a complete traceability?</i>			
Les documents de production et de contrôle sont-ils disponibles sur demande du client ? <i>Are the documents of production and of control available on customer's request?</i>			
Informez-vous votre client à l'avance de tout changement relatif aux cahiers des charges des matières premières, au fournisseur, au process de production ou au site de fabrication ? <i>Do you inform your customer in advance of any change in raw material specification supplier, production process or manufacturing plant?</i>			
Les équipements sont-ils qualifiés ? <i>Are the equipment qualified?</i>			
Les procédés sont-ils validés ? (fabrication et conditionnement) <i>Are the processes validated? (manufacture and packaging)</i>			
Les nettoyages sont-ils validés ? <i>Are the cleaning processes validated?</i>			

CONTRÔLE QUALITE - QUALITY CONTROL		
Vos fournisseurs disposent-ils de spécifications techniques, validées, établies par vos soins, pour chaque matière ? <i>Do your suppliers have validated technical specifications for each raw material?</i>		
Gardez-vous des échantillons de toutes les matières premières reçues ? <i>Do you keep sample of each raw material?</i>		
Gardez-vous des échantillons de toutes les lots produits ? <i>Do you keep sample of each product batch?</i>		
Existe-t-il des procédures / instructions pour les opérations de contrôle ? <i>Are there written procedures / instructions for controls of bulk product or finished product?</i>		
Des tests de stabilité sont-ils pratiqués et enregistrés ? <i>Are stability tests performed and recorded?</i>		
Précisez quels types de contrôle sont réalisés : <i>Indicate what kind of controls are performed:</i>		
Chimique ? / Chemical?		
Physique ? / Physical?		
Microbiologique ? / Microbiological?		
AUDIT - AUDIT		
Un auditeur Qualité aura-t-il accès aux différents locaux de votre organisme pour réaliser sa mission ? <i>Would quality auditor have access to your offices to carry out his mission?</i>		
Réalisez-vous des audits qualité internes que vous documentez ? <i>Do you perform and document internal quality audits?</i>		

VI. Bibliographie

1. République Française. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication version 2017. ANSM; 2016.
2. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use - ICH Q9. In: Brouder A, Tietje C, éditeurs. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill; 2009 [cité 11 nov 2018]. p. 1041-54. Disponible sur: <http://booksandjournals.brillonline.com/content/books/10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897>
3. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use - ICH Q7. In: Brouder A, Tietje C, éditeurs. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill; 2009 [cité 1 déc 2018]. p. 1041-54. Disponible sur: <http://booksandjournals.brillonline.com/content/books/10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897>
4. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use - ICH Q10. In: Brouder A, Tietje C, éditeurs. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill; 2009 [cité 1 déc 2018]. p. 1041-54. Disponible sur: <http://booksandjournals.brillonline.com/content/books/10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897>
5. Journal Officiel de l'Union Européenne. Lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les bonnes pratiques de fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain. 21 mars 2015;4.
6. ICH Official web site: ICH [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.ich.org/home.html>
7. Rabaud L. Thèse d'exercice : Application de l'ICH Q9 « Quality Risk Management » au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés - Université de Nantes. 2008;135.
8. Ishikawa | Le Lean Manufacturing [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur: <http://lealeanmanufacturing.com/ishikawa/>
9. Fishbone Diagram (Ishikawa) - Cause & Effect Diagram | ASQ [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur: <http://asq.org/learn-about-quality/cause-analysis-tools/overview/fishbone.html>
10. Les 5M ou Comment faire un diagramme d'Ishikawa [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur: <http://uptraining.fr/5m-comment-faire-diagramme-ishikawa/>
11. Marchesseau A. Thèse d'exercice : Mise en place d'une évaluation des fournisseurs au sein d'un site exploitant - Université de Bordeaux. 2016;117.

12. Duquesne A. Thèse d'exercice : Gestion des risques en Industrie Pharmaceutique Initiation à la gestion des risques - Université de Nantes. 2011.
13. <http://www.petite-entreprise.net>. L'auditeur interne et l'auditeur externe : quelles différences ? [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.petite-entreprise.net/P-3373-87-G1-l-auditeur-interne-et-l-auditeur-externe-quelles-differences.html>
14. Langlet M. Thèse d'exercice : La gestion des risques appliquée aux dispositifs médicaux - Université de Lille. 2018 [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <http://pepitedepot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/b6b86fa2-9476-4c70-91df-090366508d78>
15. Formation à l'AMDEC, outil pour la prévention des défaillances. [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <http://bazin-conseil.fr/amdec.html>
16. FMEA | Introduction to Failure Mode and Effects Analysis [Internet]. DataLyzer. [cité 8 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.datalyzer.com/knowledge/fmea/>
17. Tréhel C. Thèse d'exercice : Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique - Université de Bordeaux. 2015;115.
18. FTA | Fault Tree Analysis | Quality-One [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <https://quality-one.com/fta/>
19. Mortureux Y. Arbre de défaillance, des causes et d'événement. Techniques de l'Ingénieur. Vol. SE4050 v1. 2002.
20. La méthode HACCP, pour l'analyse des risques en IAA [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <http://bazin-conseil.fr/haccp2.html>
21. Federighi M. Méthode HACCP - Méthode pragmatique. Techniques de l'Ingénieur. Vol. SI6210. 2009.
22. HAZOP_Training_Guide.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: http://pqri.org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/HAZOP_Training_Guide.pdf
23. APR - FINALE.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.nord.gouv.fr/content/download/42505/291275/file/APR%20-%20FINALE.pdf>
24. Mortureux Y. La sûreté de fonctionnement : méthodes pour maîtriser les risques. Technique de l'Ingénieur. Vol. SE4010. 2002.
25. Rausand M. Preliminary Hazard Analysis - Norwegian University of Science and Technology. 2005;36.
26. Pharmatis. Procédure générale de gestion des risques qualité. 2018.

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.

TITRE :

Révision de la stratégie d'évaluation des couples fournisseur/fabricant de matière première et d'article de conditionnement chez un site de sous-traitance pharmaceutique

RESUME :

Du fait d'une réglementation de plus en plus exigeante, il est devenu obligatoire pour les industries pharmaceutiques de déployer une démarche de sécurisation au travers du management du risque ; ceci afin de sécuriser la chaîne d'approvisionnement et la qualité de leurs matières premières et articles de conditionnement.

La démarche présentée ici est centrée sur la maîtrise des couples fournisseur/fabricant de matières premières. Il s'agit de la première étape dans la production de médicaments, ce qui la rend d'autant plus critique.

Le principe de l'évaluation des couples fournisseur/fabricant est donc de cibler les fournisseurs ou fabricants à risque et donc ceux à auditer en priorité et ainsi, de maîtriser un maximum la qualité de la matière première fournie par le couple. Il s'agit ici, d'une méthode adaptée à un façonnier de médicaments de petite taille, sous-traitant de nombreux clients ayant chacun des exigences qualité spécifiques.

Le but principal de ce travail est de déterminer, dans le cadre d'une entreprise pharmaceutique à taille humaine, l'importance et les enjeux de la mise en place d'une gestion des risques pour les fournisseurs et fabricants de matières premières et articles de conditionnement.

TITRE EN ANGLAIS :

Raw materials and packaging suppliers/manufacturers evaluation review in a pharmaceutical outsourcing plant

MOTS-CLES :

Analyse des risques ; Fournisseur ; Matière première ; Article de conditionnement ; Sous-traitance ; Assurance Qualité

DISCIPLINE : Sciences pharmaceutiques