



HAL
open science

Contrôle et surveillance des fournisseurs, de l'amélioration à la maîtrise de l'assurance qualité fournisseurs sur un site pharmaceutique exploitant, distributeur et importateur

Tristan Berthet

► To cite this version:

Tristan Berthet. Contrôle et surveillance des fournisseurs, de l'amélioration à la maîtrise de l'assurance qualité fournisseurs sur un site pharmaceutique exploitant, distributeur et importateur. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04102545

HAL Id: dumas-04102545

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04102545v1>

Submitted on 22 May 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 12 MAI 2023

PAR

M. BERTHET Tristan

Né le 31 MARS 1997 à Nice

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE : Contrôle et Surveillance des Fournisseurs, de
l'amélioration à la maîtrise de l'Assurance Qualité
Fournisseurs sur un site pharmaceutique exploitant,
distributeur et importateur**

JURY :

Président : NICOLAY Alain – Maître de Conférence des Universités –
Praticien Hospitalier et Biologiste Médical

Membres : LACROIX Romaric – Pharmacien Hospitalier, Professeur des
Université et Biologiste Médical

CUSY Clémentine – Pharmacienne Adjointe

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen : M. Jean-Paul BORG

Vice-Doyens : Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD

Chargés de Mission : Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME

Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Doyens honoraires : M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,

Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS

Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI

Chef des Services Administratifs : Mme Sylvie BUREAU

Chef de Cabinet : Mme Manon BONIFAY

Responsable de la Scolarité : Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeuse Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE | M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTEAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD |
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE |
| MICROBIOLOGIE | Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE |
| PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE | Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN |
| BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE | Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON |

A.H.U.

| | |
|----------------------------|----------------------|
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Amandine BONIFAY |
|----------------------------|----------------------|

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

| | |
|---------------------|------------------------------------------------|
| PRATIQUE OFFICINALE | M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG |
|---------------------|------------------------------------------------|

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

| | |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine BADENS |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. David BERGE-LEFRANC |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE | M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE | M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE | Mme Sok Siya BUN |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT |
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE | Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE | M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE | Mme Valérie MAHIOU-LEDDÉ Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV |

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL |
| DROIT ET ETHIQUE | Mme Laurie PAHUS |
| GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC | Mme Félicia FERRERA |
| DISPOSITIFS MEDICAUX | Mme Valerie MINETTI-GUIDONI |

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

| | |
|----------------------------------|-------------------------------------------|
| PHARMACIE CLINIQUE | M. Stéphane HONORÉ |
| PHARMACODYNAMIE | M. Benjamin GUILLET |
| TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE | M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI |
| TOXICOLOGIE GENERALE | Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PHARMACIE CLINIQUE | M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE |
| PHARMACODYNAMIE | M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE |
| PHYSIOLOGIE | Mme Sylviane LORTET |
| PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE | Mme Anaïs MOYON |
| TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE | Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE |
| TOXICOLOGIE GENERALE | M. Pierre-Henri VILLARD |

A.H.U.

| | |
|-----------------------------|------------------------------------------------|
| PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE | M. Vincent NAIL |
| PHARMACIE CLINIQUE | Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD |

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude envers toutes les personnes qui m'ont aidé tout au long de la réalisation de cette thèse. Sans leur soutien, leur expertise et leur encouragement, cette aventure n'aurait pas été possible.

**Tout d'abord, je tiens à remercier mon directeur de thèse et président,
Monsieur NICOLAY Alain,
Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier et Biologiste
Médical**

Pour sa patience et sa disponibilité au cours du projet, même pendant les périodes de vacances. Son soutien inconditionnel et ses retours constructifs ont été d'une grande aide et ont grandement contribué à la réussite de cette thèse. Je suis sincèrement honoré d'avoir travaillé sous sa direction. Ces cours sur la démarche en Assurance Qualité ont été pour moi les prémices de mes choix.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance envers les membres de mon jury.

**A Monsieur LACROIX Romaric,
Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier et Biologiste Médical**

Pour son investissement durant ces cours dispensées à l'Université de Aix-Marseille, son côté passionné et sa sympathie. Je me souviens de son cours sur la leucémie lymphoïde chronique qui avait été menée avec une main de maître.

**A Madame CUSY Clémentine,
Pharmacienne adjointe**

Pour m'avoir épaulé avec bienveillance et sagesse lors de mon arrivée à la Pharmacie des Roches. Je souhaite lui exprimer toute ma gratitude pour ses conseils quotidiens et l'expérience qu'elle m'apporte de jours en jours.

**A Madame CHAUVIN Manon,
Manager en Assurance Qualité Fournisseurs**

Pour son soutien sans faille lors de ma présence dans ce laboratoire. Sa direction et ses conseils ont été inestimable pour moi et ont grandement contribué à mon développement personnel et professionnel. Ces qualités pédagogiques, sa sensibilité et ses connaissances font de Madame Chauvin une manageuse émérite.

Je tiens à remercier mes amis et ma famille pour leur soutien constant, leur encouragement et la confiance en moi tout au long de mes années académiques.

A mes parents,

Pour votre amour, votre attention et le soutien que vous avez eu de mes premiers pas à aujourd'hui. Je tiens à vous remercier pour votre patience et votre dévouement, pour les sacrifices et pour toutes les leçons que vous m'avez enseignées. Vous avez été mes premiers supporters et je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui sans votre influence positive. Je suis énormément reconnaissant et je suis fière d'être votre enfant.

A mes grands-parents,

Pour votre amour inconditionnel, votre sagesse et tous les moments passés. Vous êtes pour moi une source d'inspiration. Vous avez toujours fait de mon bonheur le vôtre et je ne cesserai de vous remercier pour cela. Sachez que chaque instant passé à vos côtés est un plaisir.

A Anne et Yann,

Pour votre soutien, votre présence, vos conseils avisés et vos attentions. C'est un réel plaisir de passer des moments à vos côtés. C'est avec une grande gratitude que je vous remercie pour ce que vous avez fait et continuer de faire pour moi. Vous êtes formidables.

A mes amis,

Je voulais juste vous dire à quel point je suis reconnaissant. Vous avez tous contribué à une part de bonheur dans ma vie. Je suis particulièrement reconnaissant pour les moments que nous avons partagés ensemble. Les fous rires, les soirées, les aventures, les délires et les discussions profondes (ou pas) ont tous été des moments incroyables et ont rendu ma vie plus excitante. J'espère que nous continuerons tous sur la même lancée et que nous fêterons cette thèse de manière très festive. Je vous aime les jeunes. Que cette amitié dure longtemps.

A Cassandra,

*Tes encouragements quotidiens, ton amour, ta compréhension et tes étreintes ont été une source d'inspiration pour moi me permettant de surmonter les obstacles et de ne jamais baisser les bras. A Ta présence et ton soutien inconditionnel qui me feraient soulever des montagnes. A nos aventures passées et futures, je suis impatient de voir ce que la vie nous réserve. A cette belle étoile qui m'a mis sur ton chemin.
Avec tout mon amour.*

A tous ceux qui nous ont quittés,

Vous êtes présent dans mon cœur.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Liste des définitions | 14 |
| Liste des Abréviations | 16 |
| 1 Introduction | 18 |
| 2 Avant-propos | 20 |
| 3 Assurance Qualité Fournisseurs | 21 |
| 3.1 La chaîne d’approvisionnement | 21 |
| 3.2 Enjeux | 23 |
| 3.3 Missions de l’Assurance Qualité Fournisseurs | 25 |
| 3.3.1 Processus d’audit fournisseurs | 26 |
| 3.3.2 Contrat Qualité | 27 |
| 3.3.3 Déclaration des Matières Premières à Usage Unique (MPUP) | 27 |
| 4 Normes et Réglementations | 28 |
| 4.1 Réglementations | 29 |
| 4.1.1 Bonnes Pratiques de Fabrications – BPF | 29 |
| 4.1.2 Bonnes Pratiques de Distributions EN GROS– BPD | 31 |
| 4.2 Normes | 32 |
| 4.2.1 Norme ISO 9001 | 32 |
| 4.2.2 Norme ISO 14001 | 39 |
| 4.2.3 Norme ISO 15378 | 40 |
| 4.2.4 Le Conseil International pour l’Harmonisation | 40 |
| 5 Mise en place d’une analyse de risque dans le cadre du plan de remédiation pour la priorisation des audits fournisseurs de matières premières biologiques | 59 |
| 5.1 Périmètre de la mission | 59 |
| 5.2 Étapes de Production d’un vaccin | 59 |
| 5.2.1 Fabrication d’une substance actif | 60 |
| 5.2.2 Production pharmaceutique | 61 |
| 5.3 Sélection du type d’analyse appropriée | 62 |

| | | |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.3.1 | Risk Ranking and Filtering – RRF | 63 |
| 5.4 | Choix des indicateurs | 64 |
| 5.4.1 | Travaux des activités transverses | 71 |
| 5.5 | Pondération de l'analyse de risque et travaux associés | 72 |
| 6 | Contrôle et évaluation des fournisseurs | 74 |
| 6.1 | Qualification et maintien de l'état qualifié des fournisseurs | 74 |
| 6.1.1 | Présentation d'un processus global de qualification et de recyclage des fournisseurs | 74 |
| 6.1.2 | Processus d'audit documentaire | 77 |
| 7 | Suivi des fournisseurs | 92 |
| 7.1 | Suivi des performances fournisseurs | 92 |
| 7.1.1 | Objectif et indicateurs | 92 |
| 7.1.2 | Création d'une base de données fournisseurs – BDD | 93 |
| 7.2 | Amélioration et pérennisation des relations | 96 |
| 7.2.1 | Contrat Qualité | 96 |
| 8 | Conclusion | 99 |
| 9 | Bibliographie | 100 |

LISTE DES DEFINITIONS

Article de conditionnement : Tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament à l'exception de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition.

Assurance Qualité : Désigne tout processus systématique visant à vérifier qu'un produit ou un service en cours de développement est conforme à des exigences précises.

Besoin : Exigence pour l'être humain ou l'animal, provenant de la nature ou de la vie sociale.

Composant : Élément entrant dans la constitution de quelque chose.

Conditionnement : Élément primaire ou secondaire en contact direct avec le médicament.

Data Integrity : Concept basée sur la conservation de l'intégrité des données tout au long de leur cycle de vie, de la création à l'archivage jusqu'à la destruction de la donnée.

Dépositaire : Personne ou société a qui a été remis quelque chose et qui s'oblige à le garder jusqu'à la réquisition.

Déviaton : Changement non intentionnelle de l'état préalablement validé.

Écart : Différence significative et constaté avec l'élément de référence.

Excipient : Substance entrant dans la composition du médicament et servant à incorporer les principes actifs.

Exigence : Ce qu'une personne, une collectivité, une discipline réclame d'autrui et juge comme nécessaire.

Exploitant : Personne physique ou morale, publique ou privée, qui exerce ou contrôle effectivement, à titre professionnel, une activité économique lucrative ou non lucrative.

Fabricant : Entreprise ou organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme ou l'animal, à la fabrication de médicaments, produits ou objets mentionnés dans l'article L.4211-1 et au 4° de l'article L5121-1.

Germe : Masse vivante peu organisée, mais appelée à croître et à se différencier pour donner un être ou un organe.

Global Sourcing : Stratégie d'achat adopté par une entreprise au niveau mondiale.

Holistique : Relatif à la doctrine qui ramène la connaissance du particulier, de l'individu à celle de l'ensemble, du tout dans lequel il s'inscrit.

Importateur : Entreprise ou organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme ou l'animal, à l'importation de médicaments, produits ou objet mentionnés dans l'article L.512 et L.511-1.

Key product : Ce dit d'un médicament, ou d'un élément considéré comme fondamental.

Leadership : Position dominante.

Lot de fabrication : Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Maîtrise : Fait de dominer techniquement, intellectuellement et scientifiquement.

Mutation : Changement d'un ou plusieurs gènes entraînant une modification de fonctionnement de la cellule.

Objet de droit : Chose ou personne sur laquelle peut s'exercer un droit.

Pathogène : Qui peut causer la contraction d'une maladie.

Principe actif : Composant d'un médicament doté d'un pouvoir thérapeutique.

Procédé de fabrication : Ensemble de techniques visant l'obtention d'une pièce ou d'un objet par transformation de matière brutes.

Procédure : Ensemble d'instructions décrivant toutes les étapes et les activités appropriées d'un processus.

Productivité : Rapport entre le volume, la production et les ressources mises en œuvre pour l'obtenir.

Processus : Enchaînement ordonné de faits ou de phénomènes, répondant à un certain schéma et aboutissant à quelque chose.

Qualification : Domaine de l'Assurance Qualité assurant que l'équipement fonctionne correctement et est adapté à l'utilisation prévue.

Root cause : Cause profonde, initiale.

Santé Publique : Science et art de prévenir les maladies, de prolonger la vie et d'améliorer la santé et la vitalité mentale et physique des individus.

Self-Assessment : Auto-évaluation.

Souche : Variante génétique ou sous-type intraspécifique d'un micro-organisme.

Sourcing : Démarche consistant à identifier les potentiels nouveaux partenaires et à les comparer entre eux afin d'obtenir le meilleur rapport entre la qualité, le prix et le délai de production.

Sous-traitance : Opération par laquelle une entreprise (appelée donneur d'ordre) confie à une autre entreprise (appelée sous-traitant) la mission de réaliser pour elle une partie des actes de production et/ou services dont elle demeure responsable.

Souveraineté alimentaire : La souveraineté alimentaire est le droit des peuples à une alimentation saine et culturellement appropriée produite avec des méthodes durables.

Sujet de droit : Personne juridiques ayant des droits et des obligations.

Valence (vaccin) : La valence est la partie d'un vaccin correspondant à la protection contre un germe unique. Par définition, un vaccin multivalent peut protéger contre plusieurs germes occasionnant une même maladie (pneumocoque) ou différentes maladie (rougeole, oreillons, rubéole).

Zoonose : Maladie dont le pathogène, bactérie, parasite ou virus, peut-être transmis de l'animal à l'humain et inversement.

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

AQF : Assurance Qualité Fournisseurs

AMDEC : Analyse des Méthodes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

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

APR : Analyse Préliminaire des Risques

Bio : Biologique

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Actions correctives et préventives.

CC : Change Control

CMA : Critical Material Attribut

CoA : Certificat d'analyse

CPP : Critical Process Parameter

CQ : Contrôle Qualité

CQA : Critical Quality Attribut

DLUO : Date Limite d'Utilisation Optimale

ERP : Enterprise Ressource Planning

HAZOP : Hazard and Operability Studies

IPC : In-Process Control (Contrôles en cours de fabrication)

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

ICH : Conseil International d'Harmonisation

KPI : Indicateur clé de performance

KMA : Attribut matière clé

MPUP : Matière Première à Usage Pharmaceutique

MSAT : Manufacturing Science and Technology

N/A : Non Attribué

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDCA : Plan/Do/Check/Act

PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme

QbD : Quality by Design

QTPP : Quality Target Product Profile

R&D : Recherche et Développement

RRF : Risk Ranking and Filtering

SGE : Système de gestion environnemental

SMPP : Stratégie de la Maîtrise des Procédés et de leurs Paramètres

SMQ : Système de Management de la Qualité

SQP : Système Qualité Pharmaceutique

1 INTRODUCTION

Depuis des temps illustres, la pratique empirique de la médecine a permis à l'Homme de se prodiguer des soins tout en développant des connaissances et des « savoir-faire ». Il a ainsi été vital pour son évolution de transmettre ces recettes et de les perfectionner pour finalement obtenir des médicaments.

Cette pratique ancestrale a donné place à une industrialisation impulsée par les besoins croissants de la population. Dans le domaine pharmaceutique, cette révolution a permis le passage d'une structure artisanale à un modèle organisé induit par la croissance des industries chimiques et le développement de la synthèse de médicaments.

Il est important de rappeler la définition d'un médicament issu de l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique :

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (1).

Dans cette définition, nous pouvons apprécier la place de l'homme mais aussi la prépondérance de celle de l'animal. C'est sous l'égide de la loi française de 1976 relative à la protection des animaux que débute la politique de protection animale. Cette loi définit la place de l'animal comme un être sensible et fonde les prémices des droits animaliers :

« Tout animal étant un être sensible doit être placé par son propriétaire dans des conditions compatibles avec les impératifs biologiques de son espèce. » (2)

Extrait de l'article 9 de la loi de protection des animaux de 1976.

Les lois successives ont permis la reconnaissance de l'animal comme sujet de droit, l'identifiant ainsi comme une personnalité juridique à part entière et non comme un objet de droit.

Cette prise de conscience s'est accompagnée par une croissance accrue dans le secteur animal. Tout d'abord, les politiques successives lancent l'essor de l'adoption d'animaux de compagnie. Dans cette dernière décennie, l'évolution de la considération des animaux a créé l'apparition d'un nouveau secteur, le besoin de protection animale. Ce besoin a induit une envolée du taux d'animaux de compagnie assurés et une attribution croissante du budget des ménages alloué vers les soins vétérinaires.

De surcroît, la constante augmentation de la population mondiale a abouti à une demande croissante en denrée alimentaire. Il a été ainsi impératif pour les besoins de l'Homme d'accroître le nombre d'animaux de rente. De nombreuses études ont révélé une adéquation entre le bien-être animal et les notions de productivité et de rentabilité des animaux de production. Le bien-être animal se définit comme *« l'état mental et physique positif lié à la satisfaction de ses besoins physiologiques et comportementaux, ainsi que ses attentes. Cet état varie en fonction de la perception de la situation par l'animal »* (3). De ce fait, le bien-être animal n'a pas uniquement un but d'épanouissement pour l'animal mais s'articule avec un besoin alimentaire qualitatif et quantitatif, socle de la mise en place d'une souveraineté alimentaire.

Pour finir, le développement du secteur pharmaceutique vétérinaire prend aussi sens dans le cadre de la lutte contre les zoonoses. Dans le contexte actuel, nous visualisons rapidement les liens étroits entre la santé animale et humaine. La lutte curative en faveur du monde animal résonne comme une lutte préventive pour la santé humaine évitant l'émergence et la prolifération d'épidémies pouvant avoir des impacts majeurs sur le système économique, politique et sanitaire.

2 AVANT-PROPOS

L'industrie pharmaceutique est un secteur dynamique en constante évolution. Depuis l'apparition des premières sociétés, l'écosystème a connu diverses modifications avec dans les années 1970 une véritable course au dépôt de brevets dans un but de protection des produits et des techniques de productions. Par la suite, un accroissement du phénomène de fusion-acquisition provoqua une réduction drastique du nombre d'entreprises.

De plus, la mondialisation et le contexte économique de plus en plus compétitif ont provoqué une externalisation de divers secteurs essentiels dans l'obtention d'un médicament (recherche, production et commercialisation du médicament avec les fonctions supports associées). De ce fait, nous définissons maintenant un site pharmaceutique par le biais de ces activités (fabricant, importateur, exploitant, dépositaire, distributeur). L'établissement pharmaceutique collabore ainsi avec des fournisseurs ou des sous-traitants dans le cadre de certaines étapes allant de la fabrication du produit jusqu'aux étapes de marketing ou de qualité. Nous distinguons deux catégories de fournisseurs : les fournisseurs directs qui peuvent produire le médicament (fabricants) ou fabriquer des composants nécessaires à l'élaboration du produit final tel que des matières premières (principes actifs ou excipients) ou articles de conditionnement. Les fournisseurs indirects qui ne sont pas impliqués de front dans la production du médicament tel qu'un prestataire informatique.

Par le biais de cette thèse, nous verrons comment contrôler, surveiller et améliorer les systèmes de management de l'Assurance Qualité Fournisseurs afin d'obtenir la plus grande maîtrise de ces fournisseurs directs pour obtenir non seulement un produit compétitif mais surtout un produit qualitatif, sécuritaire avec une efficacité optimale. Des exemples concrets seront présentés afin d'étayer les propos.

3 ASSURANCE QUALITE FOURNISSEURS

Avant d'entrer dans le sujet, il me parait pertinent de réaliser une brève présentation de la chaîne d'approvisionnement. L'objectif étant de contextualiser afin de mettre en avant les acteurs externes liés à l'Assurance Qualité Fournisseurs.

3.1 LA CHAINE D'APPROVISIONNEMENT

Figure 1 : Schématisation générale d'une chaîne d'approvisionnement (4)



La chaîne d'approvisionnement est un réseau complexe de plusieurs entreprises plus ou moins indépendantes qui aboutissent à la formation d'un bien ou composant. Ce réseau d'acteurs englobe tout un ensemble logistique passant de la fabrication du composant ou de composants intermédiaires jusqu'à la distribution du livrable d'intérêt à son client, c'est-à-dire notre laboratoire.

Ce processus s'articule dans un réseau défini en circuit court, intermédiaire ou long qui se distingue en 3 types de flux :

- ➔ Le flux financier qui englobe l'ensemble des opérations financières entre les différents acteurs.
- ➔ Le flux d'information relatif aux données échangées entre les interlocuteurs donnant lieu à la mise en place de la chaîne d'approvisionnement par le biais de communications définissant les attentes et les exigences de chacun.

➔ Le flux physique est équivalent au déplacement quantitatif de composants entre 2 acteurs de la chaîne d'approvisionnement. (5)

Ainsi, une gestion optimale de l'approvisionnement passe irrémédiablement par une bonne coordination et une intégration de l'ensemble de ces flux.

De ce fait, nous identifions généralement un fabricant et un distributeur pour la chaîne d'approvisionnement de ces composants. Dans de nombreux cas, dans un but de sécurisation, une chaîne « Back-up » est identifiée afin d'éviter de potentiels retards de livraison ou à un événement imprévu remettant en cause les compétences de la chaîne « principale ». En effet, ces dernières années ont été fortement impactées par la présence de la Covid mais aussi par les crises mondiales d'énergies. De nombreuses entreprises ont ainsi renforcé et sécurisé leur chaîne d'approvisionnement afin d'éviter une rupture de production.

De plus, la généralisation des technologies de l'information et de la communication accélère le phénomène de globalisation. De nos jours, il est facile de collaborer avec des fournisseurs situés sur d'autres continents, offrant des solutions plus avantageuses. Ce « Global Sourcing » n'a pas que des avantages puisque l'allongement et la diversification géographique de la chaîne des fournisseurs entraîne obligatoirement une fragilité avec une exposition aux risques plus élevée (retard de livraison, catastrophe naturelle, naufrage d'un cargo...). Dans le cas du laboratoire pharmaceutique où j'ai réalisé mon alternance, la majeure partie des distributeurs ont des sites de distributions basés en France ou en Europe. Ce choix stratégique permet de réduire drastiquement les problèmes logistiques liés à l'approvisionnement.

3.2 ENJEUX

Le monde industriel pharmaceutique est un domaine dynamique à risque où la qualité ne se limite pas aux étapes de Contrôle Qualité réalisées lors de la réception des matières premières, de la fabrication ou de la libération du médicament. La qualité englobe la maîtrise de la qualité des composants en amont, c'est-à-dire, la maîtrise de la qualité des composants émanant de nos fournisseurs (distributeurs et fabricants précédemment cités).

L'évolution des réglementations, des normes et des besoins médicaux exige la mise en place d'une approche constructive et pertinente de la gestion de la qualité fournisseurs. Elle permet la mise en œuvre d'une démarche collaborative de management des fournisseurs par le biais de partenariat afin de faire face à deux types d'enjeux :

- Les enjeux techniques :

Le développement, la conception, la fabrication et la commercialisation des médicaments répondent à des exigences. De ce fait, le laboratoire pharmaceutique doit :

- ➔ Répondre à l'ensemble des réglementations et des normes en lien avec son activité. C'est-à-dire, à minima aux les réglementations des Bonnes Pratiques et généralement certaines normes ISO.
- ➔ Garantir le savoir-faire de l'ensemble de ces procédés.
- ➔ Connaître les risques.
- ➔ Maîtriser la qualité et le coût de ces médicaments.

- Les enjeux financiers :

Si nous centrons nos propos sur notre activité, les enjeux financiers vont émaner de l'optimisation de la démarche d'Assurance Qualité Fournisseur. Le tableau suivant met en lumière les avantages découlant des axes développés au cours de la démarche.

| Démarche AQF | Avantage |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Identification des fournisseurs « critiques » | Réduction des risques, renforcement du suivi et amélioration du fournisseur. |
| Identification des fournisseurs performants | Allègement des contrôles qualités. |
| Réévaluation périodique des fournisseurs | Assurance de la conformité des composants. Développement relationnel. |
| Évaluation initiale des fournisseurs | Choix des fournisseurs adaptés. |
| Mise en place de Contrats Qualités | Pérennisation de la relation et maîtrise des fournisseurs. Possibilité de composants « à façon ». |
| Mise en place d'un système d'évaluation fournisseur avec des cotations, des indicateurs et des KPI | Suivi de l'évolution et du développement des fournisseurs. |

De façon générale, la mise en place d'une démarche d'Assurance Qualité Fournisseurs permet l'optimisation de la qualité des composants achetés, des coûts et des délais associés tout en favorisant la pérennité de la relation. Pour le fournisseur, ce processus est bénéfique car il permet aussi l'amélioration et le développement de son entreprise via l'expertise apportée par le laboratoire client.

3.3 MISSIONS DE L'ASSURANCE QUALITE FOURNISSEURS

Comme vous pouvez le comprendre, la principale mission de l'Assurance Qualité Fournisseurs est d'assurer la maîtrise de la totalité des fournisseurs que ce soit pour les matières définies comme principes actifs, excipients, articles de conditionnement primaire ou secondaire mais aussi plus récemment pour le starting material et les gaz que nous retrouvons dans certains médicaments comme les flacons pressurisés.

Cette activité aboutit à la qualification d'un couple composant / fournisseur. En d'autres termes, l'activité consiste à vérifier l'aptitude du fournisseur à fournir un certain composant à une qualité définie et généralement optimale. Si nous prenons le laboratoire où j'ai réalisé mon alternance, cette qualification se déroulait en 2 étapes :

- ➔ La qualification du composant : Sous la responsabilité du département de R&D ou du MSAT. Cette étape définit les critères qualitatifs que doit avoir la matière pour satisfaire. Nous retrouvons des guidelines telles que la Pharmacopée Européenne qui énonce différents tests avec des valeurs attendues afin de vérifier la qualité d'une matière.
- ➔ La qualification du couple composant / fournisseur : Sous la responsabilité de l'Assurance Qualité Fournisseur qui réalise des audits aux prémices de l'étape d'industrialisation puis à date régulière afin de certifier la capacité du fournisseur à réaliser un composant de qualité définie.

L'Assurance Qualité Fournisseurs est donc responsable de la dernière étape de ce processus qui s'articule avec de nombreux services transverses tel que les Achats, le Contrôle Qualité, la R&D, le MSAT et le service des Affaires Réglementaires. Ainsi, l'ensemble de ces départements travaille en étroite collaboration afin de s'aligner sur les exigences internes et réglementaires.

3.3.1 PROCESSUS D'AUDIT FOURNISSEURS

L'Assurance Qualité Fournisseurs pilote ainsi le processus d'audit. On distingue deux catégories d'audits :

- ➔ L'audit de qualification : Le laboratoire va mettre en place ce processus lorsque nous sommes face à un nouveau fournisseur. Le partenariat commercial aboutit dès l'obtention d'un audit conforme aux réglementations et aux attentes internes.

- ➔ L'audit de recyclage : Le laboratoire va réaliser un audit de suivi du fournisseur pour s'assurer de la capacité du fournisseur à maintenir le niveau de qualité exigé.

Dans les deux cas précédemment cités, nous devons distinguer les types d'audits à notre disposition. En effet, nous pouvons réaliser un audit physique, documentaire ou en remote. Le choix du type d'audit est fondamental et se base sur les résultats de la qualification du composant, du fournisseur mais aussi sur une analyse de risque détaillée dans une instruction du laboratoire. Un cas pratique permettra dans la suite de cette thèse de mettre en exergue le schéma intellectuel de l'audit. Néanmoins, l'objectif de la réalisation de l'audit reste d'évaluer avec un œil impartial l'ensemble des procédés de l'entreprise en vérifiant et contrôlant de nombreux éléments tel que le système qualité, la gestion du risque ou encore les étapes de production et de stockage.

Pour donner suite à ce processus, nous pouvons possiblement relever des écarts avec un impact plus ou moins important et étendu. Ces écarts vont conduire à la mise en place d'un plan d'action avec le fournisseur contenant des actions correctives permettant ainsi de régulariser les pratiques de la société par rapport aux référentiels et aux attentes internes de notre laboratoire. En cas d'écart critique relevé, le laboratoire remet en cause l'activité du fournisseur. De ce fait,

l'écart devra être traité avant tous nouveaux échanges commerciaux avec ladite société.

3.3.2 CONTRAT QUALITE

Dans le cadre de la qualification et de la pérennisation des relations avec les fournisseurs, l'Assurance Qualité met aussi en place avec les sociétés des Contrats Qualité (ou Quality Agreement). Ce type de contrat bipartite ou tripartite a pour objectif d'identifier les responsabilités de chacun tout en détaillant les spécifications du/des composants fournis avec le périmètre des prestations, les critères d'évaluation et les contrôles à réaliser. Il permet entre autres à notre laboratoire d'obtenir un produit « à façon » en personnalisant ces composants. Pour illustrer, il a fallu discuter longuement avec un de nos fournisseurs pour obtenir un système de flacon pressurisé personnalisé permettant l'instillation d'un antibiotique par voie auriculaire (pompe qui fonctionne à 360°, 1 seule dose par oreille avec délivrance de la quantité nécessaire sans bruit, 1 seule fois par jour).

3.3.3 DECLARATION DES MATIERES PREMIERES A USAGE UNIQUE (MPUP)

L'Assurance Qualité Fournisseur joue aussi un rôle prépondérant dans la déclaration des Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP) (6). En effet, la législation française a renforcé son désir de sécuriser la chaîne d'approvisionnement en garantissant la provenance, en encadrant les ventes de produits de santé mais aussi en luttant contre la falsification de médicaments. De ce fait, tout établissement exerçant des activités de fabrication, d'importation ou de distribution de matière première entrant dans la composition d'un produit fini disposant d'une A.M.M. est tenu à un régime déclaratif annuel auprès de l'ANSM.

4 NORMES ET REGLEMENTATIONS

Il est primordial de mentionner que la fabrication et la commercialisation à l'échelle industrielle d'un médicament est soumise à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (A.M.M.). Cette autorisation est délivrée par les autorités compétentes et fait mention d'une autorisation administrative mentionnée dans l'article L.5141-5 du Code de la Santé Publique (7).

Il est important de souligner que ces autorisations de mise sur le marché existent pour les médicaments humains mais aussi pour les médicaments vétérinaires. On distingue deux agences, l'ANSM pour le médicament humain et l'ANSES pour le médicament vétérinaire.

Toutefois, après l'obtention de cette autorisation, il faut assurer la répétabilité et la reproductibilité de l'ensemble des procédés permettant la fabrication afin d'acquérir continuellement un produit de qualité maximale et constante. Pour ce faire, les laboratoires se conforment à des réglementations telles que les Bonnes Pratiques et des normes telles que les normes ISO.

Il faut néanmoins distinguer les réglementations des normes. En effet, les réglementations sont créées par des autorités administratives (États, sénats, collectivités ...), elles émanent donc d'un projet de loi, généralement formulé en règlement. Ce règlement va contenir des exigences techniques qui font références plus ou moins directement à une norme, une spécification technique ou un code.

Par distinction, les normes ont un caractère volontaire et sont ainsi par définition non obligatoires. Se conformer à une norme traduit l'engagement des entreprises à satisfaire un niveau de qualité et de sécurité reconnu et approuvé par des organismes accrédités. L'adoption à ce standard de qualité permet ainsi de renforcer la confiance envers l'entreprise. Les normes sont définies comme des documents établis par consensus et approuvés par un organisme reconnu, qui fournit pour des usages communs et répétés, des règles, des lignes

directrices ou des caractéristiques pour des activités ou leurs résultats, afin de garantir un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné. Les normes sont ainsi fondées sur les acquis conjugués de la science, de la technique et de l'expérience. Elles visent à développer l'ensemble des pratiques d'un domaine.

4.1 REGLEMENTATIONS

4.1.1 BONNES PRATIQUES DE FABRICATIONS – BPF

Les Bonnes Pratiques de Fabrication ont été initialement établies pour uniformiser les pratiques de l'Union Européenne. En effet, ce guide en constante évolution est inscrit dans le 4ème volume de l'EudraLex lui-même composé de 10 volumes régissant les réglementations des médicaments en Europe. En France, en 1992, un texte officiel les rend applicables pour tous les établissements pharmaceutiques.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication humaines ou vétérinaires (8) sont composées de 9 chapitres généraux mais également d'une vingtaine de lignes directives. Le principe directeur des BPF est d'intégrer la qualité au produit et pas uniquement de tester l'obtention de ce niveau qualitatif dans le produit fini. Ainsi, l'assurance de la qualité signifie non seulement que le produit fini répond aux spécifications prévues dans le dossier déposé et validé lors de l'autorisation de mise sur le marché mais aussi que ce niveau qualitatif a été obtenu avec les mêmes méthodes, les mêmes procédés et dans les mêmes conditions à chaque fabrication. L'OMS définit les BPF comme « *un des éléments de l'assurance qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché* » (9)

Il est important de noter que comme la plupart des référentiels, les BPF déterminent des exigences mais ne donnent pas de solution pour y parvenir. Ainsi, en France, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (A.N.S.M.) inspecte régulièrement les sites de production, de contrôle et de distributions des établissements pharmaceutiques humains tandis que l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (A.N.S.E.S.) se penche sur les établissements pharmaceutiques vétérinaires. Le but de ces opérations est bien entendu de contrôler en vérifiant la conformité des procédés établis mais aussi d'aiguiller sur les méthodes à mettre en place pour renforcer et développer le système qualité de l'entreprise.

Dans un contexte de croissance importante, les BPF évoluent continuellement par le biais d'addition ou de révision comme nous pouvons le souligner avec la révision de l'Annexe 1 sur la fabrication de produits stériles mais aussi sur l'Annexe 13 précisant la fabrication des médicaments dans le cadre des essais cliniques.

La tendance actuelle est à la lutte contre les produits ne répondant pas à leur A.M.M. mais aussi aux produits contrefaits. Dans cette mesure, le développement de la Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) (10) s'accélère depuis quelques années afin de devenir un acteur reconnu internationalement dans le cadre d'élaboration de recommandations mais également un lieu de formation et d'échanges pour les inspecteurs et les industriels. La PIC/S tend ainsi à harmoniser les pratiques internationales par le biais d'une formation commune pour les inspecteurs de plus de 50 pays adhérents.

4.1.2 BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTIONS EN GROS– BPD

Les Bonnes Pratiques de Distribution En Gros des médicaments vétérinaires suivent elles aussi un ensemble de règles garantissant que les produits pharmaceutiques sont manipulés, stockés et transportés de manière appropriées tout au long de la chaîne d’approvisionnement. Ces bonnes pratiques sont garantes de la qualité mais aussi de l’intégrité des produits pharmaceutiques. Voici quelques exemples de bonnes pratiques de distributions en matière de produits pharmaceutiques (11) :

- ➔ Utilisation de stockage et de transport adéquats : les produits pharmaceutiques doivent être entreposés et transportés dans des conditions qui préservent leur intégrité. Cela peut inclure le respect de certaines normes de températures (2°C à 7°C) pour divers vaccins par exemple. (Chapitre 7. – 7.1.1. , 7.1.3.)

- ➔ Formation du personnel : le personnel chargé de manipuler et d’acheminer les produits pharmaceutiques doit être formé et qualifié pour le faire de manière appropriée afin d’éviter des contaminations ou des dommages. Cette qualification passe généralement par des formations au BPD mais aussi aux diverses procédures en lien. (Chapitre 2. – 2.3.1. - 2.3.7)

- ➔ Suivi et traçabilité des produits : il est primordial de pouvoir suivre les produits tout au long de leur chaîne d’approvisionnement, cela peut être fait par le biais de systèmes de traçabilité afin d’enregistrer les mouvements et transfert de produits. (Chapitre 3. – 3.3.1. , 3.3.2.)

4.2 NORMES

4.2.1 NORME ISO 9001

L'International Organization for Standardization (ISO) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation. Au niveau des normes émises, on retrouve la famille des normes ISO 9000 (12) qui fournissent les concepts fondamentaux des systèmes de management de la qualité (SMQ) afin de mettre en œuvre ce système de manière efficace et efficiente. Dans cette famille, on distingue quatre normes ISO (13) :

- ➔ ISO 9000 : Systèmes de management de la qualité – Principes fondamentaux et vocabulaire
- ➔ ISO 9001:2015 : Systèmes de management de la qualité – Exigences
- ➔ ISO 9004:2018 : Management de la qualité – Qualité d'un organisme – Lignes directrices pour obtenir des performances durables
- ➔ ISO 19011:2018 : Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management

Si nous centrons nos propos sur la norme ISO 9001, celle-ci définit les exigences que les entreprises doivent satisfaire avec leur système de management de la qualité. Ce système repose sur 7 principes mentionnés ci-dessous :

- Orientation client
- Leadership
- Implication du personnel
- Approche processus
- Amélioration continue
- Prise de décision fondée sur des preuves
- Management des relations avec les parties intéressées

Dans les principes énoncés ci-dessus, nous détaillerons par la suite, 3 principes particulièrement en lien avec l'Assurance Qualité Fournisseurs, l'orientation client, l'amélioration continue et le management des relations avec les parties intéressées.

Il est important de notifier qu'il s'agit de la seule norme de la famille ISO 9000 à pouvoir être utilisée pour l'obtention d'une certification. La dernière version de la norme ISO 9001 est la version de 2015 et repose sur le socle de la satisfaction client.

4.2.1.1 Orientation client

Dans tous types d'entreprises, il est primordial d'avoir une réflexion tournée vers l'orientation client. L'orientation client est un concept encourageant l'entreprise à identifier, comprendre et satisfaire les besoins implicites et explicites de ces clients tout en s'efforçant d'atteindre voire d'aller au-delà de leurs attentes. De ce fait, il faut impérativement visualiser nos produits avec l'œil et les exigences de nos clients. Dans le cas de notre laboratoire pharmaceutique vétérinaire, nous disposons de personnes qualifiées à l'écoute des vétérinaires et des producteurs afin d'entendre leurs attentes.

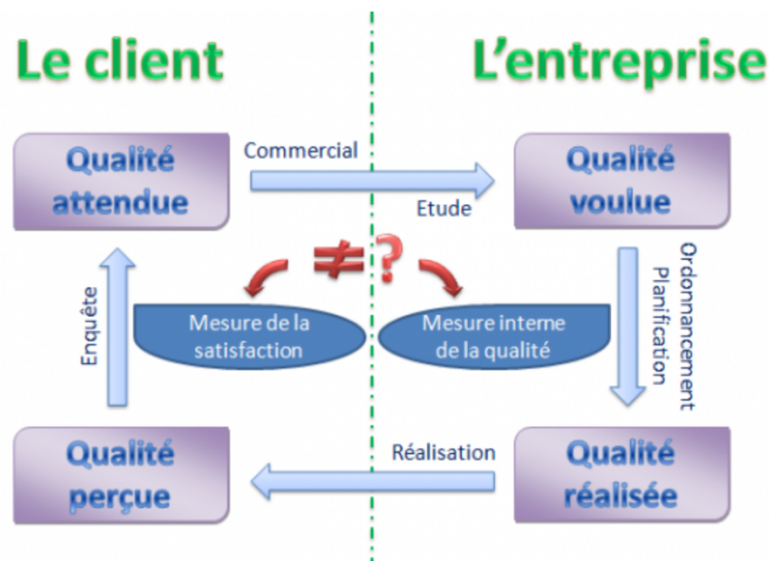
En d'autres termes, notre produit doit répondre à un besoin. Par définition, « *un besoin est une demande exprimée ou latente, d'ordre individuel ou collectif de la consommation d'un bien* » (14). Il est donc fondamental pour l'entreprise d'identifier le plus précisément possible le besoin et les clients potentiels afin de visualiser et d'apprécier le marché cible.

Il faut ainsi placer le client au centre des préoccupations de l'entreprise. De ce fait, l'écoute et la communication sont indispensables pour l'obtention d'une satisfaction maximum. Il est aussi nécessaire d'anticiper les besoins futurs des

clients en ayant une démarche pro-active. Cette anticipation est la clé d'un positionnement précoce sur des marchés très concurrentiels.

La figure ci-dessous permet de détailler la démarche qualité liée au processus d'orientation client.

Figure 2 : Cycle de la qualité selon l'orientation client (15)

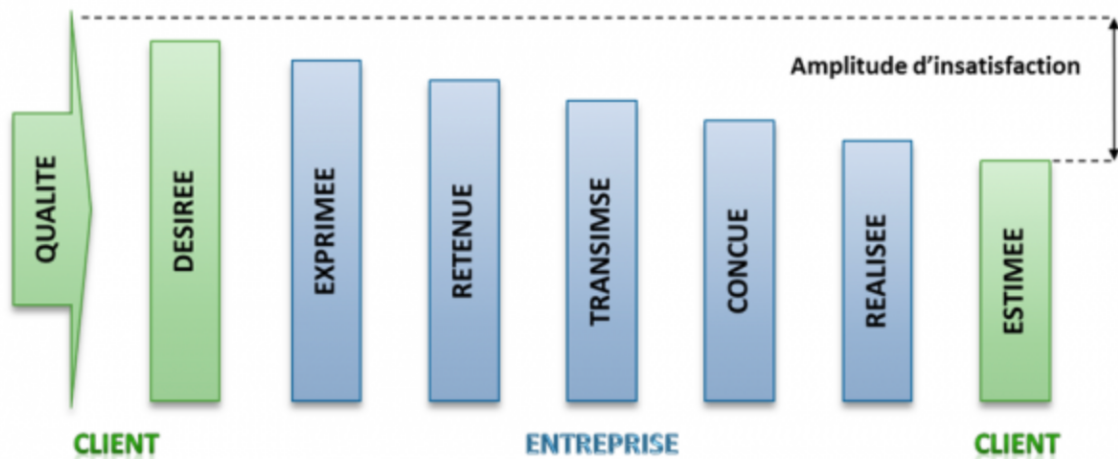


En analysant la figure, nous pouvons voir au niveau de l'entreprise, qu'à la suite de l'identification d'un besoin, celle-ci émet un produit afin de répondre aux attentes des clients. Ce produit va être généralement défini par un cahier des charges indiquant le niveau de qualité voulue. À la suite de la fabrication du produit par le biais des processus de production, celui-ci va avoir une certaine qualité, nommée qualité réalisée qui sera plus ou moins proche de la qualité voulue. L'écart entre la qualité voulue et la qualité réalisée est défini par la mesure interne du niveau de qualité. (16,17)

A ce stade, concernant le client, celui-ci va utiliser le produit et percevoir une certaine qualité qui doit être la plus proche de la qualité attendue voire si possible la dépasser. Le but de l'entreprise est ainsi d'obtenir un produit dont la qualité réalisée est égale à la qualité voulue avec une qualité perçue pour le client qui est équivalente ou supérieure à la qualité attendue.

Si nous centrons nos propos sur la qualité du produit, j'ai ajouté cette seconde figure afin de mettre en évidence l'amplitude d'insatisfaction qui résulte de la perte d'information intervenant tout au long de l'expression des besoins du client. En effet, nous pouvons voir que le premier maillon de perte de la qualité est l'expression même du besoin par le client. Cette schématisation vise à renforcer l'importance de la communication interne sur les besoins du client.

Figure 3 : Amplitude de l'insatisfaction issue de la perte d'information (15)



L'orientation client se traduit donc par la mise en place d'un système de communication laboratoire/client afin d'identifier les besoins et les exigences pour y répondre. Il est néanmoins tout aussi important de réaliser régulièrement une étude du niveau de satisfaction pour prendre en compte les réclamations clients et se distinguer de la concurrence. En effet, la communication et les relations clients permettent aussi la mise en place de services personnalisés amenant un travail dit « à façon ». La fidélité et la loyauté des clients permettent à terme d'augmenter les parts de marché et de faire croître son entreprise.

Cette satisfaction et l'identification des besoins clients interviennent de manière prépondérante dans le processus de maîtrise des fournisseurs. En effet, les matières premières de nos fournisseurs sont le socle d'un produit de qualité répondant aux exigences internes, réglementaires mais aussi aux attentes de notre clientèle.

4.2.1.2 Amélioration continue

Le second élément fondamental dans notre activité d'Assurance Qualité Fournisseurs est le processus d'amélioration continue. En effet, la démarche d'amélioration continue consiste à mener des actions permanentes et durables pour améliorer l'ensemble des processus de l'entreprise. Cette optimisation peut passer par l'élimination de dysfonctionnements, la diminution des pertes et des risques mais encore le développement d'atouts générateurs de valeur. Cette démarche de réévaluation régulière des pratiques remet en question les processus pour favoriser l'évolution constante de l'entreprise. L'intégration de ce processus stimule la croissance et les performances à tous les échelons de l'entreprise.

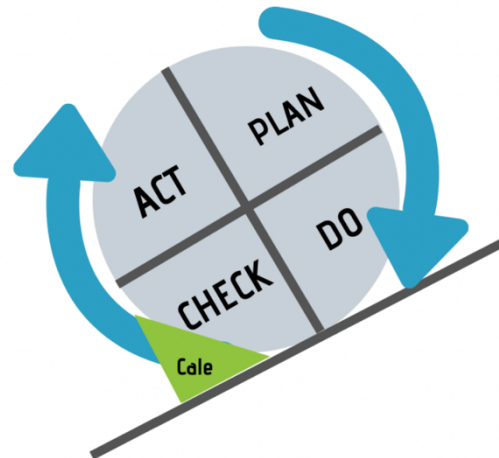
Pour ce faire, il existe de nombreux outils afin d'améliorer un processus, identifier les sources de gaspillages ou encore optimiser la qualité. De ce fait, je vais vous présenter deux outils d'amélioration continue mis en place dans l'activité d'Assurance Qualité Fournisseurs.

4.2.1.2.1 Roue de Deming

La roue de Deming ou PDCA est l'outil de base d'une démarche d'amélioration continue. En effet, cette méthode cyclique se définit par le biais de 4 grandes étapes :

- ➔ « Plan » : Analyse du processus, de la situation, des indicateurs clés afin d'évaluer l'impact de ces résultats.
- ➔ « Do » : Mise en place d'action visant à améliorer les procédés analysés.
- ➔ « Check » : Évaluation des résultats à la suite de la mise en place de ces nouveaux procédés par le biais de KPI (indicateurs clés)
- ➔ « Act » : Bilan de fin de cycle. En cas d'absence de résultats favorables, déploiement d'un nouveau cycle. (18) (19)

Figure 4 : Roue de Deming (20)



Concrètement, si nous regardons dans le domaine de l'Assurance Qualité Fournisseurs, la mise en place régulière de ce processus développe et affine l'activité, au niveau de nos instructions, de nos documents et des critères de notation. Il faut régulièrement se poser la question : « Comment puis-je améliorer cette activité ? ».

4.2.1.2.2 Lean Management

Le Lean Management est une méthode d'optimisation de gestion visant à améliorer la qualité, la productivité et la rentabilité d'une production. Initialement développé par Toyota, l'objectif est de diminuer la « non-valeur ajoutée » (surproduction, perte ...) en réduisant au maximum la complexité du procédé (21). Cette méthode se scinde en étapes successives :

- ➔ Identifier le processus à améliorer
- ➔ Cartographier la chaîne de valeur
- ➔ Optimiser le processus en identifiant les « goulots d'étranglements »
- ➔ Amélioration continue

Pour ce faire, une multitude d'outils sont disponibles tels que la méthode Kaizen ou 5S. Ces processus d'amélioration continue sont appliqués dans de nombreux domaines (22,23). Si nous centrons nos propos au niveau de l'Assurance Qualité Fournisseurs, au sein de notre laboratoire, nous avons environ 350 fournisseurs de matières premières. De ce fait, une méthode d'optimisation a été de réduire la quantité de fournisseurs afin d'obtenir des partenariats moins nombreux, plus conséquents et plus qualitatifs. Le but de cette manœuvre est d'optimiser notre temps en concentrant nos efforts sur un nombre plus restreint de fournisseurs tout en favorisant le développement qualitatif et relationnel.

4.2.1.2.3 Management des relations avec les parties intéressées

Le dernier principe des normes ISO 9001 directement en lien avec notre activité est le management des relations avec les parties intéressées. Selon l'ISO 9000 :2015 (24), les parties intéressées sont définies comme toute personne ou organisme qui peut soit influencer sur une décision ou une activité, soit être influencée ou s'estimer influencée par une décision ou une activité. De ce fait, nous incluons dans cette définition l'ensemble des fournisseurs.

Néanmoins, il est important d'identifier les fournisseurs dit « critiques » qui représentent un risque significatif pour notre laboratoire que ce soit par exemple par le biais de retard de livraison ou de défauts qualitatifs observés. L'interdépendance des acteurs de la chaîne d'approvisionnement montre que la diminution des performances d'un fournisseur provoque une diminution de la chaîne en aval, donc une diminution des performances de notre laboratoire. Il est donc primordial de gérer activement les relations avec le réseau de fournisseurs et de partenaires directs pour maximiser les performances.

4.2.2 NORME ISO 14001

L'ISO 14001 (25) est une norme internationale qui définit les exigences pour un système de gestion environnemental (SGE) dans une entreprise. Elle vise à aider les organisations à minimiser leur impact négatif sur l'environnement et à améliorer leur performance environnementale.

De ce fait, elle spécifie des exigences pour mettre en place, maintenir et mettre à jour de façon continue un SGE tout en vérifiant son efficacité. En pratique, cette norme n'exige pas que l'organisme atteigne un certain niveau de performance environnementale mais plutôt que l'entreprise fixe des objectifs environnementaux et qu'elle mette en place des programmes pour les atteindre.

Cette norme s'applique à de nombreux secteurs comme celui de la santé et sert de pilier pour la conformité légale et réglementaire en matière d'environnement. La réduction de l'impact des sociétés sur l'environnement est un enjeu prépondérant dans les attentes mondiales. De ce fait, durant les inspections, les autorités de santé mettent un point d'honneur aux performances environnementales.

4.2.3 NORME ISO 15378

De la même manière, la norme ISO 15378 :2017 (26) est une norme internationale qui définit les exigences pour la gestion de la qualité des emballages pour les produits pharmaceutiques primaires. Elle englobe les exigences de la conception, la fabrication et la documentation des emballages primaires dans le milieu pharmaceutique. Elle permet ainsi de garantir la qualité des emballages utilisés pour les emballages primaires afin d'assurer qu'ils sont sûrs et efficaces pour le patient. Cette norme est très contrôlée dans le cadre des produits injectables en contact direct avec l'emballage primaire.

4.2.4 LE CONSEIL INTERNATIONAL POUR L'HARMONISATION

Le Conseil International pour l'Harmonisation (ICH) des exigences techniques relative à l'enregistrement des médicaments rassemble des représentants de l'industrie pharmaceutique ainsi que les autorités compétentes des Etats-Unis, de l'Europe et du Japon. Ce conseil répond à un besoin d'harmonisation des pratiques mondiales. En effet, le phénomène de mondialisation dans les années 1980 provoque une expansion des industries pharmaceutiques autour du globe. Pour conquérir de nouveaux marchés, les sociétés doivent s'habituer à de

nouvelles normes et réglementations. Les divergences réglementaires liées à cette expansion augmentent le délai de mise sur le marché du médicament et accroissent les coûts de développement. Pour pallier ce problème, l'Europe prend l'initiative d'harmoniser la réglementation entre les différents pays membres afin de faciliter la circulation des produits de santé. Ce succès a ouvert les discussions avec le Japon et les Etats-Unis.

Ce conseil a donc pour objectif d'améliorer le processus d'enregistrement afin de réduire le délai d'accessibilité aux soins sans compromettre la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Pour y parvenir, l'ICH a dressé diverses lignes directrices fournissant des recommandations au niveau de la qualité (Q), de l'efficacité (E), de la sécurité (S) et multidisciplinaire (M).

Bien que ce processus soit développé dans le cadre des médicaments à usage humain, certaines guidelines sont reprises dans le domaine vétérinaire afin de servir de fondements dans la mise en place de systèmes basés sur le risque via l'ICH Q9 ou dans les systèmes de surveillance via l'ICH Q10. Nous pouvons voir au niveau du monde pharmaceutique vétérinaire, une forte imprégnation des pratiques utilisées dans les industries pharmaceutiques humaines.

4.2.4.1 ICH Q9

L'ICH Q9 est une ligne directrice concernant la gestion du « risque qualité ». Elle englobe les principes de base de la gestion des risques et propose un ensemble d'outils permettant d'évaluer et de maîtriser le risque. Elle repose sur deux principes élémentaires :

- ➔ L'appréciation du risque qui doit être basée sur des connaissances et faits scientifiques, dans le but de protéger le patient.
- ➔ Le niveau d'effort qu'implique le processus de gestion du risque doit être cohérent / proportionnel à la criticité du risque.

Par exemple, il est clair que le risque existant de contamination croisée sur une chaîne de production de vaccin est bien plus important et urgent que le risque d'erreur quantitatif lors de l'étape d'encartonnage en fin de ligne de conditionnement. Les moyens utilisés ne seront ainsi pas les mêmes.

4.2.4.1.1 Risque et Management

Par définition, le risque est la probabilité d'occurrence d'un danger. Mathématiquement, nous pouvons apprécier le risque via la formule suivante :

$$\text{Risque (R)} = \text{Probabilité d'occurrence (P)} \times \text{Gravité (G)}$$

La probabilité d'occurrence caractérise la facilité avec laquelle se produit l'enchaînement de circonstances amenant au risque.

La gravité mesure les conséquences plus au moins importantes de la survenue de ces événements. (27)

Cependant, le management du risque va inclure la dimension d'acceptabilité. En effet, l'acceptabilité d'un risque est une notion primordiale dans le management de celui-ci. Malgré le caractère subjectif de l'acceptabilité, elle est souvent estimée en appréciant quel bénéfice peut être opposé à cette prise de risque.

Le management du risque dans un cadre pharmaceutique va apporter plusieurs bénéfices :

- ➔ Intérêt pour le patient : La gestion du risque montre que, dans le cadre des connaissances et des techniques utilisées, les risques associées au développement, à la fabrication, à la distribution et à l'usage du produit ont été identifiés et maîtrisés, permettant de mettre à disposition du patient des médicaments de qualité, sûrs et efficaces.
- ➔ Intérêt pour la Qualité : La gestion du risque permet d'identifier, d'analyser, de maîtriser et d'évaluer les risques.
- ➔ Intérêt Réglementaire : La gestion du risque permet le respect des lois.

4.2.4.1.2 Démarche de gestion du risque

En centrant nos propos sur les risques, ils peuvent être approchés de deux façons différentes : (28)

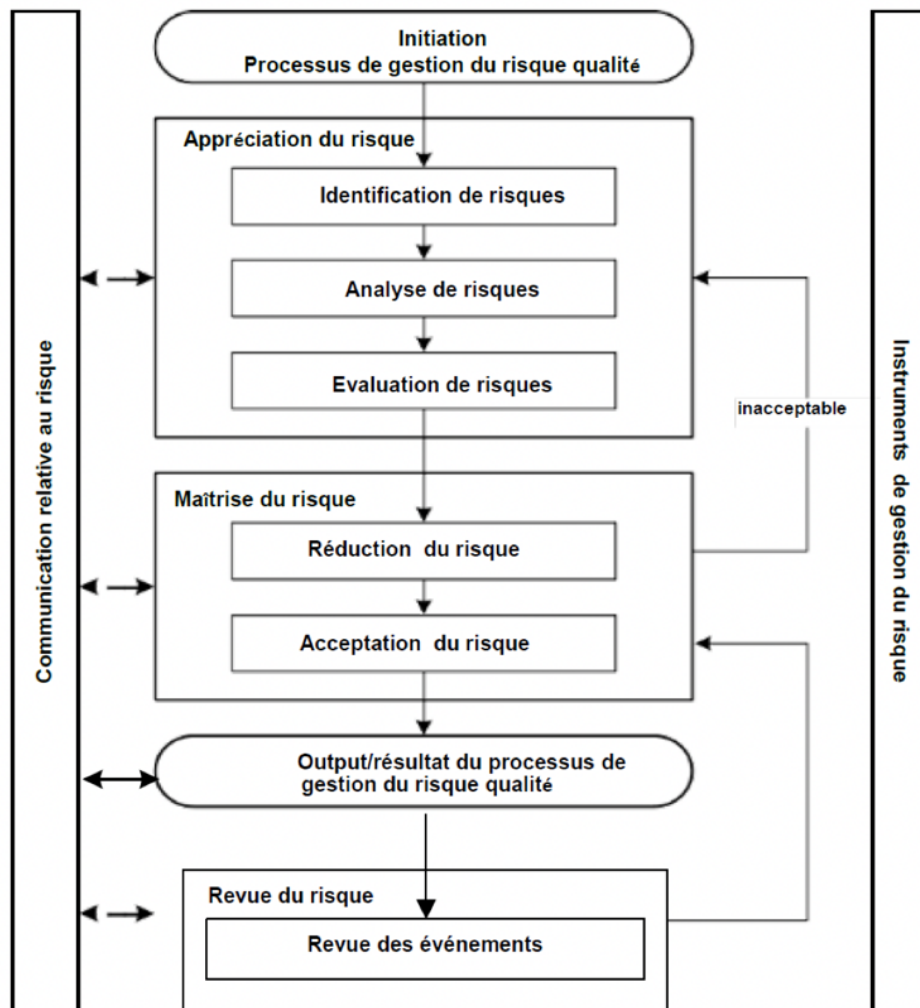
- ➔ Approche par la cause : Selon les événements qui les déclenchent. On va maîtriser le risque en agissant sur les facteurs déclenchant en amont.
- ➔ Approche par les conséquences : Selon les dégâts qu'ils provoquent.

Dans le cas d'une avalanche, on retrouve trois facteurs en amont : présence d'une pente raide, manteaux neigeux fragile (condition météorologique), élément déclencheur (vibration). On va agir sur ces éléments pour réduire le risque. Plusieurs solutions sont envisageables : La diminution de la pente réduirait le risque d'avalanche. Néanmoins, il semble plus judicieux d'agir sur le manteau neigeux fragile. Soit en installant des filets ou des forêts afin de retenir le manteau neigeux ou encore en déclenchant régulièrement un dispositif anti-avalanche par le biais de charge explosifs lancées par des pisteurs pour éviter l'accumulation de ce même manteau.

Les conséquences doivent aussi être prises en compte. La formation d'avalanches dans les massifs au-dessus des villages de montagnes n'a pas le même impact que dans les zones reculées de hautes montagnes. De ce fait, le risque est automatiquement rattaché à la notion de criticité.

Si on regarde la démarche générale du processus de gestion du risque présenté dans la figure ci-dessous, nous pouvons voir des étapes successives permettant de visualiser, d'assimiler et de maîtriser le risque dans un niveau dit acceptable.

Figure 6 : Démarche de gestion du risque qualité (29)



Nous allons visualiser toutes les étapes afin de comprendre le processus dans sa globalité.

4.2.4.1.2.1 Initiation du processus de gestion du risque qualité

La première étape repose sur la mise en place d'un processus de gestion du risque où il est essentiel de délimiter un périmètre d'analyse à effectuer. Le but de cette approche est de définir au mieux les paramètres en fonction de l'analyse. On concentre nos interrogations sur le processus tout en définissant le

système et les acteurs impliquées. Souvent, il est intéressant d'inclure la notion de chronologie des processus.

Cela inclut :

- ➔ Définition du problème et des questions relatives au risque.
- ➔ Délimitation du périmètre avec les acteurs inclus dans le processus.
- ➔ Visualisation de la chronologie des processus (facultatif).

4.2.4.1.2.2 Appréciation du risque

La seconde étape va être l'appréciation qui consiste à identifier puis à analyser les dangers tout en évaluant le risque associé à ces dangers. Cette étape se divise comme ci-dessus en trois sous-étapes.

➔ Identification du risque

Nous allons rechercher, lister et caractériser l'ensemble des dangers et facteurs de risques concernant le sujet d'intérêt. On va ainsi regarder les données scientifiques disponibles, les analyses théoriques et les feed-back afin d'obtenir l'ensemble des risques associés à notre sujet. On va se poser la question :

« Qu'est ce qui pourrait dérailler dans notre processus ? Est-ce qu'un élément peut bloquer ou ralentir notre processus ? »

➔ Analyse du risque

À la suite de l'obtention de la liste des dangers et des facteurs de risques, on va estimer la probabilité d'occurrence du risque (R). Comme indiqué auparavant (27) :

$$\text{Risque (R)} = \text{Probabilité d'occurrence (P)} \times \text{Gravité (G)}$$

Maintenant, indépendamment de la notion d'acceptabilité, un élément fondamental à inclure pour affiner ce risque, c'est la notion de détectabilité. En effet, le risque peut être drastiquement amoindri si celui-ci est détectable. Par exemple, lors du remplissage des flacons sur une ligne de vaccin, il faut vérifier

que le contenu des flacons soit exempt de particules endogènes. Ici, nous avons un risque très élevé puisque nous pouvons avoir des conséquences graves en cas d'injection d'un flacon défectueux chez l'animal. Par logique, ce risque n'est pas acceptable donc nous allons jouer sur la détectabilité.

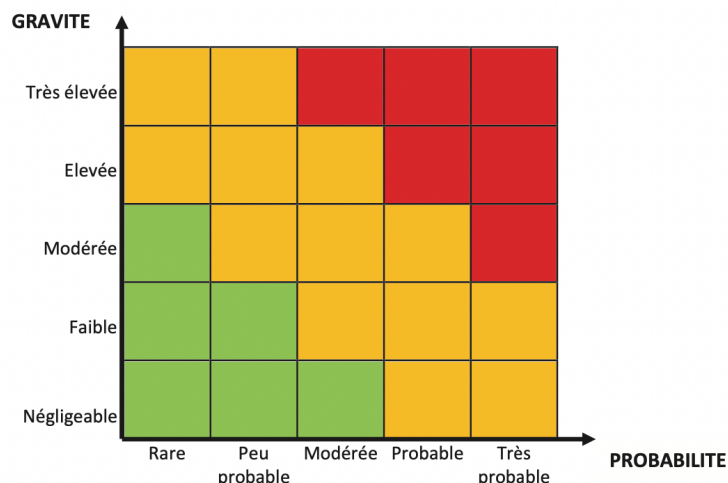
Par exemple, nous pouvons incorporer à la fin de la ligne de production de vaccin, une mireuse automatique qui détectera par le biais d'un faisceau laser toutes traces de particules, toutes variations de couleurs ou d'opacité de la solution. De ce fait, nous avons drastiquement réduit le risque en augmentant la détectabilité.

→ Évaluation du risque

La dernière étape est l'évaluation du risque, qui mesure l'impact potentiel de l'occurrence des dangers identifiés, en d'autres termes les répercussions de la survenue du risque. L'évaluation est généralement subjective vu qu'elle est basée sur le niveau de connaissance du risque. Il est donc nécessaire de déterminer quelles seraient les conséquences si ce risque se matérialisait. On évalue ce risque via une échelle qualitative ou quantitative. On peut par exemple trouver une grille d'évaluation qualitative en trois niveaux :

- Faible : risque acceptable dans l'état
- Moyen : risque acceptable sous contrôle ou à réduire à un niveau faible
- Fort : risque inacceptable

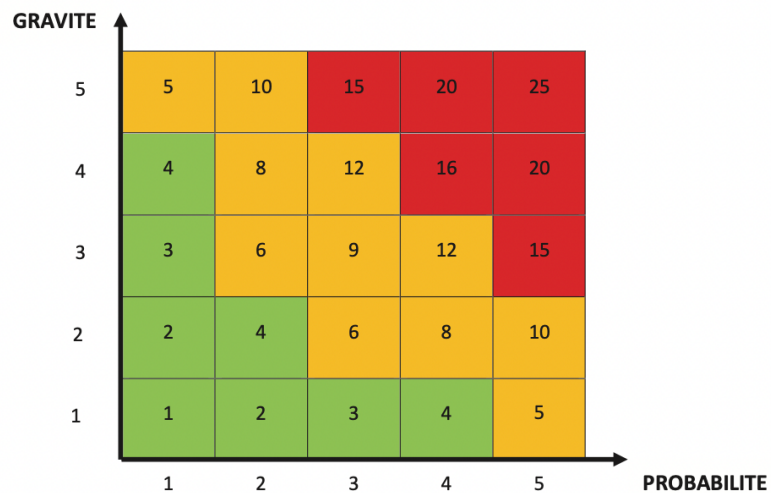
Figure 7 : Grille d'évaluation qualitative du risque qualité (30)



Pour donner un exemple d'une grille d'évaluation quantitative, on peut exprimer le risque par le biais d'une probabilité ou d'un score de risque défini en intervalle. Par exemple dans la figure ci-dessous :

- ➔ Entre 1 et 4 le risque est considéré comme faible
- ➔ Entre 5 et 14, le risque est considéré comme moyen
- ➔ Au-dessus de 15, le risque est considéré comme fort

Figure 8 : Grille d'évaluation quantitative du risque qualité (30)



Connaître le niveau de risque permet ainsi de hiérarchiser les actions d'améliorations à mettre en place lors de la prochaine étape de maîtrise du risque.

4.2.4.1.2.3 Maîtrise du risque

Une fois que nous avons apprécié le risque, nous passons à l'étape de maîtrise du risque qui repose sur deux approches :

- ➔ L'acceptation du risque (notion d'acceptabilité).
- ➔ L'élimination ou la diminution du risque via différents moyens d'actions ou de prévention (notion de détectabilité).

Pour déterminer quelle approche sera choisie, il faut se poser les questions suivantes :

- ➔ Le risque dépasse-t-il le niveau acceptable établi ?
- ➔ Est-il possible de réduire, d'éliminer ou de partager ce risque et comment ?
- ➔ Quel est le meilleur compromis entre les bénéfices, les risques et les ressources disponibles ?
- ➔ Est-ce que mes solutions de réduction ou d'élimination du risque font apparaître de nouveaux risques ?

Si le risque est inférieur au niveau acceptable défini, alors il pourra être accepté tel quel.

En revanche, dès que le risque dépasse ce seuil d'acceptabilité, des actions devront être mise en place. Pour ce faire, nous pouvons jouer sur différents critères :

- ➔ Réduire la gravité de l'événement provoqué par le risque.
- ➔ Diminuer la probabilité d'apparition du risque.
- ➔ Éliminer la cause du risque.
- ➔ Augmenter la capacité de détection du risque.
- ➔ Partage du risque : Ce dispositif intervient si notre laboratoire décide de transférer l'activité en question. Par exemple, il décide de faire fabriquer ces vaccins par un fabricant tier.

Dans certains cas, le risque ne peut pas être totalement éliminé, on nomme alors ceci le risque résiduel. Il peut correspondre à un risque qui n'a pas été initialement bien évalué ou à un danger qui n'a pas été correctement identifié. Si les efforts à mettre en œuvre par rapport à la criticité de ce risque sont démesurés, alors le risque résiduel peut être accepté en l'état s'il est inférieur au seuil d'acceptabilité et sans l'ouverture de mesure corrective ou préventive (CAPA) (29)((30).

4.2.4.1.2.4 Revue des événements

Une fois que le risque est maîtrisé, une revue périodique doit être réalisée afin de s'assurer que les éléments mis en place pour réduire ou éliminer le risque soient toujours efficaces et qu'aucun nouveau risque n'est apparu. De plus, nous pouvons avoir de nouvelles connaissances ou des nouveaux critères d'acceptabilité nécessitant une phase de revue contribuant au processus d'amélioration continue du système qualité.

4.2.4.1.2.5 Communication

Nous pouvons voir dans le graphique de la figure 6 (29), la présence de la communication dès le début de la mise en place de l'analyse de risque. Il est primordial de maintenir une communication lors de l'ensemble des étapes en partageant les informations pour obtenir une analyse complète, elle précise tout en incluant les différents acteurs que se soient au sein de l'entreprise ou auprès des autorités de santé.

4.2.4.1.2.6 Instruments de gestion du risque

Dans le cadre du processus de gestion du risque découlant de l'ICH Q9, de nombreux instruments sont nécessaires afin de couvrir un panel varié de risques et d'objectifs associés.(16) (18) (31) (32)

Dans l'ICH Q9, nous avons à disposition différents outils :

- ➔ AMDEC (33): Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leurs Criticité
- ➔ RRF: Risk Ranking and Filtering
- ➔ HACCP: Hazard Analysis Critical Control Point
- ➔ HAZOP: HAZard and OPerability Studies
- ➔ Arbre des causes
- ➔ APR: Analyse Préliminaire des Risques

Sans entrer dans le détail, ces outils peuvent être distingués en deux catégories :

- ➔ Une catégorie basée sur l'analyse des causes pour aboutir aux effets engendrés, on retrouve la quasi-totalité des instruments avec l'AMDEC, le RRF, l'HACCP, HAZOP et l'APR.
- ➔ Une catégorie basée à l'inverse sur les effets pour remonter aux causes avec comme principal instrument, l'arbre des causes.

Indépendamment des outils utilisés pour la gestion du risque, nous retrouvons aussi des outils adaptés à l'identification et la recherche de la cause profonde « root cause » telle que la méthode des 5M, le diagramme de Pareto ou celui d'Ishikawa.

4.2.4.2 ICH Q10

L'ICH Q10 (34) est une ligne directrice décrivant un modèle global de qualité dans le milieu industriel pharmaceutique nommé Système Qualité Pharmaceutique (SQP) fondé sur les concepts de la norme ISO 9001 et les BPF. Les spécifications de l'ICH Q10 vont au-delà des exigences de la réglementation BPF tout en restant optionnelles. Néanmoins, leurs applications facilitent l'innovation, l'amélioration continue et le renforcement des liens entre les activités de développement et de fabrication.

4.2.4.2.1 Système Qualité Pharmaceutique

Le Système de Qualité Pharmaceutique a pour objectif la maîtrise du produit et du procédé de fabrication. Ce système repose sur une stratégie de contrôle et de surveillance des paramètres procédés et produits. Il va ainsi permettre la mise en évidence de potentiels écarts.

4.2.4.2.2 Responsabilité de la Direction

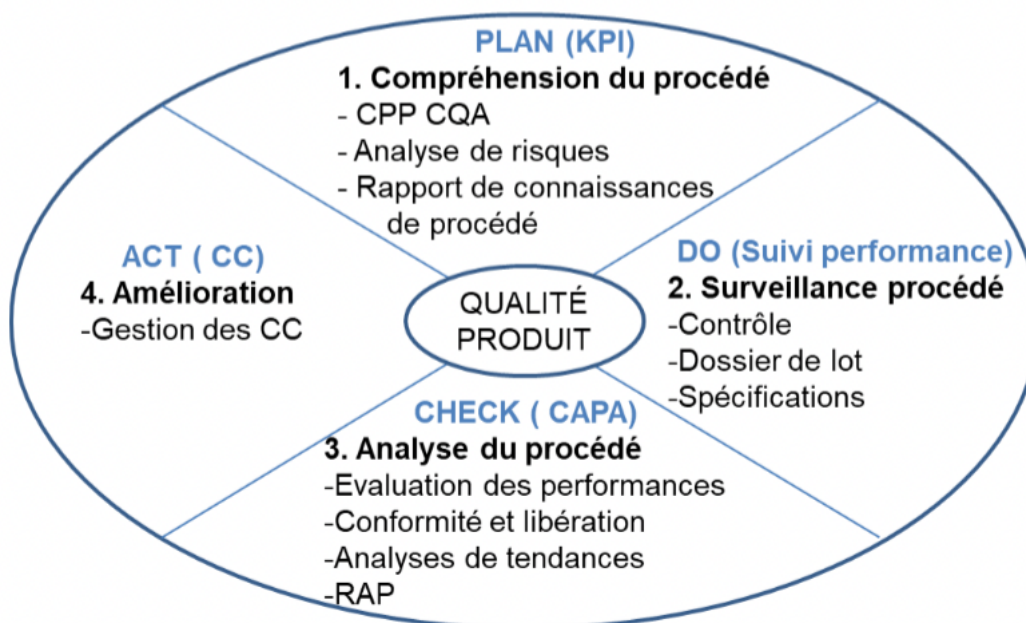
La mise en place d'un système qualité pharmaceutique prend obligatoirement place avec un engagement concret et écrit de la direction. Cet engagement prenant la forme d'un manuel qualité et d'une politique qualité fonde le socle d'une société évoluant dans un milieu basé sur la Qualité Produit. De cet engagement émane l'ensemble des processus de gestion qualitatif tel que la gestion des ressources, des changements et de l'ensemble de la chaîne de qualité.

4.2.4.2.3 Outils du Système Qualité Pharmaceutique

Afin de maintenir un système qualité pharmaceutique cohérent, il faut baser notre d'un système sur la qualité du produit et disposer d'outils puissants permettant la mise en place, la surveillance, l'analyse et l'amélioration de nos procédés.

Pour cela, j'ai réalisé un schéma relatant de nombreux outils mis en place dans le cadre d'un SQP basé sur la qualité produit et l'amélioration continue.

Figure 9 : Système Qualité Pharmaceutique basé sur l'amélioration de la qualité continue du produit (35)



Le système d'amélioration continue est basé sur 4 étapes.

La première étape de planification a pour objectif l'obtention de KPI, c'est-à-dire d'indicateurs clé de performance. Ces indicateurs permettent l'aide à la décision et la compréhension du procédé. Prenons pour exemple une ligne de conditionnement de comprimés nus en blisters, nous pouvons schématiser cette ligne ainsi :

Figure 10 : Schématisation des étapes successives sur une ligne de conditionnement de comprimés nus en blisters



La première étape de compréhension du processus de fabrication est évaluée à l'aide des rapports de connaissances générées lors de la mise en place de la ligne et des divers tests de qualification. Les données découlant de ce droit nous permettent d'effectuer une analyse de risque afin de visualiser les dangers sur cette ligne. Chaque danger va être évalué afin de configurer notre ligne avec un risque acceptable. Par exemple, un défaut de remplissage des blisters est un risque inacceptable, de ce fait, nous pouvons réduire le risque en ajoutant un dispositif de contrôle visuel par caméra ou un système de tri pondéral après le processus de découpe afin d'augmenter la détectabilité et de rejeter les blisters défectueux.

La deuxième étape est une étape de surveillance. La qualité de la production pharmaceutique va être visualisée par le biais de contrôles réguliers en cours de production appelés In-process control (IPC) et de la revue des dossiers de lots respectant scrupuleusement les spécifications émises dans le dossier d'AMM.

La troisième étape s'appuie sur la vérification et l'analyse du procédé. On évalue la conformité du lot en réalisant des tests libératoires en adéquations avec les attentes des autorités de santé. De plus, nous allons émettre des indicateurs générés sur de nombreux lots de fabrication. Le but est d'obtenir des informations cruciales telles que le rendement de la ligne et le taux de rejets individuel des étapes du procédé afin de mettre en évidence les potentiels défauts et améliorations possibles. Cette évaluation des performances passe généralement par la modélisation d'analyses de tendances comprenant des seuils limites ou seuils d'alerte. C'est à cette étape que nous avons généralement l'émission d'actions préventives ou correctives (CAPA) nécessaire pour augmenter la robustesse du procédé.

La dernière étape découle directement de la phase précédente, nous allons ici évaluer les changements en cas d'actions correctives ou préventives. Par exemple, nous pouvons ajouter une étape d'inscription du numéro de lot et de la date sur la boîte à la suite de l'étape d'encartonnage :

Figure 11 : Schématisation de l'évolution de la ligne de conditionnement de comprimés nus en blister



Afin de favoriser la bonne incrémentation de ce changement, il est nécessaire de le maîtriser via un Change Control (CC). Le changement ne doit en aucun cas impacter les performances des étapes précédentes et remettre en question la qualité du produit fini.

4.2.4.3 ICH Q8 – Quality by Design

La norme ICH Q8 (36) définit les principes pour la conception, le développement et la fabrication de produits pharmaceutiques. Elle fournit des lignes directrices sur les aspects qualité par la conception (QbD) et sur l'utilisation de la science et de la technologie pour améliorer la qualité et la fiabilité des produits pharmacologiques tout au long de leur cycle de vie. (16)
(37)

4.2.4.3.1 Quality by Design – Définition et Objectifs

L'approche Quality by Design (QbD) se définit par une approche systématique du développement, basée sur la science et la gestion du risque qualité. Elle débute par des objectifs prédéterminés et met l'accent sur la compréhension et le contrôle du produit, du procédé de fabrication et des processus.

On peut scinder ces objectifs en trois piliers (38) :

➔ Objectif d'accroître la capabilité des processus et de réduire la variabilité du produit :

- Nécessite une compréhension optimale des procédés et du produit afin de faciliter l'identification et le contrôle des facteurs influençant la qualité du produit.
- Nécessite l'amélioration continue du processus afin de réduire la variabilité, les défauts, les rejets et les rappels de produits, même après l'approbation réglementaire.

➔ Objectif d'augmenter l'efficacité de développement du produit et les gains de productivité :

- Approche dès la conception du produit afin d'améliorer la capabilité du développement en incluant la prise en compte des procédés de fabrication dès l'étape de formulation.
- Transfère des ressources d'un mode correctif en aval vers un mode proactif en amont afin d'améliorer la capacité du fabricant à identifier les causes racines des défauts de fabrication.

➔ Objectif d'améliorer l'analyse des causes racines et la gestion du changement post-approbation.

4.2.4.3.2 Étapes de développement selon la démarche Quality by Design

En regard des étapes de développement, nous allons trouver plusieurs éléments fondamentaux dans l'approche QbD.

Figure 12 : Étapes de la démarche Quality by Design



On commence par définir un profil qualité cible du produit (QTPP : Quality Target Product Profile). Ce profil est un résumé des caractéristiques qualité du médicament qui à l'idéal et à priori, devra être atteint pour assurer le niveau de qualité visé et requis.

On définit ensuite les attributs qualités critiques du produit (CQA : Critical Quality Attribute). Un attribut qualité critique est une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit demeurer dans certaines limites afin de respecter le niveau de qualité visé et requis. Généralement, on évalue la criticité des attributs qualités par rapport à l'impact sur la sécurité du patient ou animal. Par exemple, les

limites microbiennes ou la teneur sont souvent classées en attributs qualité critiques.

Ensuite, on va identifier les attributs critiques du procédé (CPP : Critical Process Parameter). Un paramètre procédé dont la variabilité a un impact direct sur un des attributs qualités déterminé auparavant doit être contrôlé pour

s'assurer du niveau qualité visée. Par exemple, vous pouvez vous douter du lien entre le temps et la température de séchage d'un procédé et la teneur en eau du comprimé.

L'ensemble des CQA et CPP s'incorporent dans un espace de conception qui est un espace multidimensionnel à l'intérieur duquel chaque paramètre peut varier tout en préservant la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit fini.

Enfin, on va émettre une stratégie de contrôle qui comprend le maintien des limites de spécifications ainsi que les contrôles pour chaque étape du processus de fabrication tout en suivant les variations des différents paramètres via des KPI.

4.2.4.3.3 Intérêt de la mise en place d'une approche Quality by Design

Comme nous l'avons dit auparavant, l'approche « Quality by Design » consiste à intégrer la qualité dans toutes les étapes du processus du développement, de la conception jusqu'à la production en utilisant une approche proactive pour prévenir les problèmes de qualités potentiels.

Les intérêts de la mise en place d'une approche QbD sont multiples :

- ➔ Amélioration de la qualité : en intégrant la qualité dans l'ensemble des étapes du développement, la méthodologie QbD permet de mieux comprendre les facteurs critiques qui influent la qualité du produit et les contrôler de manière proactive.
- ➔ Diminution des coûts : en minimisant les problèmes de qualité potentiels, l'approche QbD peut réduire les coûts liés aux inspections, aux tests et aux retours de produits défectueux.
- ➔ Accélération du temps de mise sur le marché : en utilisant une approche proactive pour prévenir les problèmes de qualité, l'approche QbD peut accélérer le temps de mise sur le marché en réduisant les tests de qualification des équipements et les temps d'inspections

➔ Amélioration de la satisfaction client : En produisant des produits de qualité supérieure, l'approche QbD peut améliorer la satisfaction client et renforcer la réputation de la marque.

En résumé, la mise en place de cette approche peut améliorer la qualité des produits, réduire les coûts, accélérer le temps de mise sur le marché et améliorer la satisfaction client. C'est en ce sens, que cette démarche est largement utilisée dans les industries pharmaceutiques et dans le domaine des biotechnologies.

5 MISE EN PLACE D'UNE ANALYSE DE RISQUE DANS LE CADRE DU PLAN DE REMEDIATION POUR LA PRIORISATION DES AUDITS FOURNISSEURS DE MATIERES PREMIERES BIOLOGIQUES

5.1 PERIMETRE DE LA MISSION

Dans le cadre de la mise en place d'un plan de remédiation pour auditer les fournisseurs de matières premières biologiques, il a fallu créer une analyse de risques.

Dans cette analyse, nous entendons par matière première biologique, toute matière entrant dans le processus de fabrication des vaccins et quelle que soit l'origine de la matière (animale, végétale ou chimique).

Dans le processus de fabrication d'un vaccin, nous distinguons deux étapes successives. Notre laboratoire définit ainsi le niveau B spécifique à la fabrication d'une substance active et le niveau F spécifique à la fabrication du vaccin.

5.2 ÉTAPES DE PRODUCTION D'UN VACCIN

Dans un but de compréhension, il me semble indispensable de rappeler brièvement les étapes de production d'un vaccin. Le processus de production d'un vaccin présenté ci-dessous est un cas général et ne prend pas en compte

l'ensemble des spécificités de certaines productions. Le fonctionnement du vaccin se base sur la production d'un antigène inactivé, atténué ou vivant qui va avoir pour but d'activer la réponse immunitaire en provoquant une stimulation de la production d'anticorps afin de lutter efficacement contre une potentielle infection. Il réduit ainsi le risque de contracter la maladie mais aussi le risque de transmission de celle-ci.

5.2.1 FABRICATION D'UNE SUBSTANCE ACTIF

La première étape dédiée à la fabrication d'une substance actif (niveau B) est une étape qui va être réalisée pour sa majeure partie en milieu stérile afin d'éviter toute contamination. Le point de départ de ce processus va être de regrouper les bactéries et les virus d'intérêts à partir desquelles les antigènes seront produits. Il est ainsi primordial de passer par une banque de germes pour obtenir la/les souche(s) d'intérêt(s) et permettre la production d'anticorps spécifiques.

Ensuite, la mise en culture de la souche s'impose. Cette étape est spécifique selon la nature du germe choisi. Il existe deux cas distincts aboutissant à l'amplification du germe :

- ➔ Dans le cas de la culture de bactéries, il est nécessaire de maîtriser le milieu de culture ainsi que les paramètres associés.
- ➔ Dans le cas d'un procédé viral, les cellules animales infectées sont mises en culture puisque les virus ne sont pas capables de se multiplier de façon autonome. Il faut donc des contrôles qualitatifs conséquents.

Le germe d'intérêt doit être bien caractérisé avec des critères de qualité constants afin d'éviter tout processus de mutation. Le milieu de culture doit contenir les éléments nutritifs adéquats au développement du micro-organisme et au maintien de la matrice.

L'étape suivante se caractérise par la récolte des antigènes, à partir du milieu de culture.

Pendant la phase de purification et de concentration, le procédé industriel cherche à éliminer les impuretés et à accroître la concentration en Ag par exemple via un procédé physique de centrifugation.

Dans certains cas dépendant du type de vaccin, une étape d'inactivation est effectuée. Par exemple, une inactivation à la chaleur ou par des agents chimiques tel que le formaldéhyde permettant de supprimer le pouvoir pathogène tout en conservant les propriétés immunologiques.

5.2.2 PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

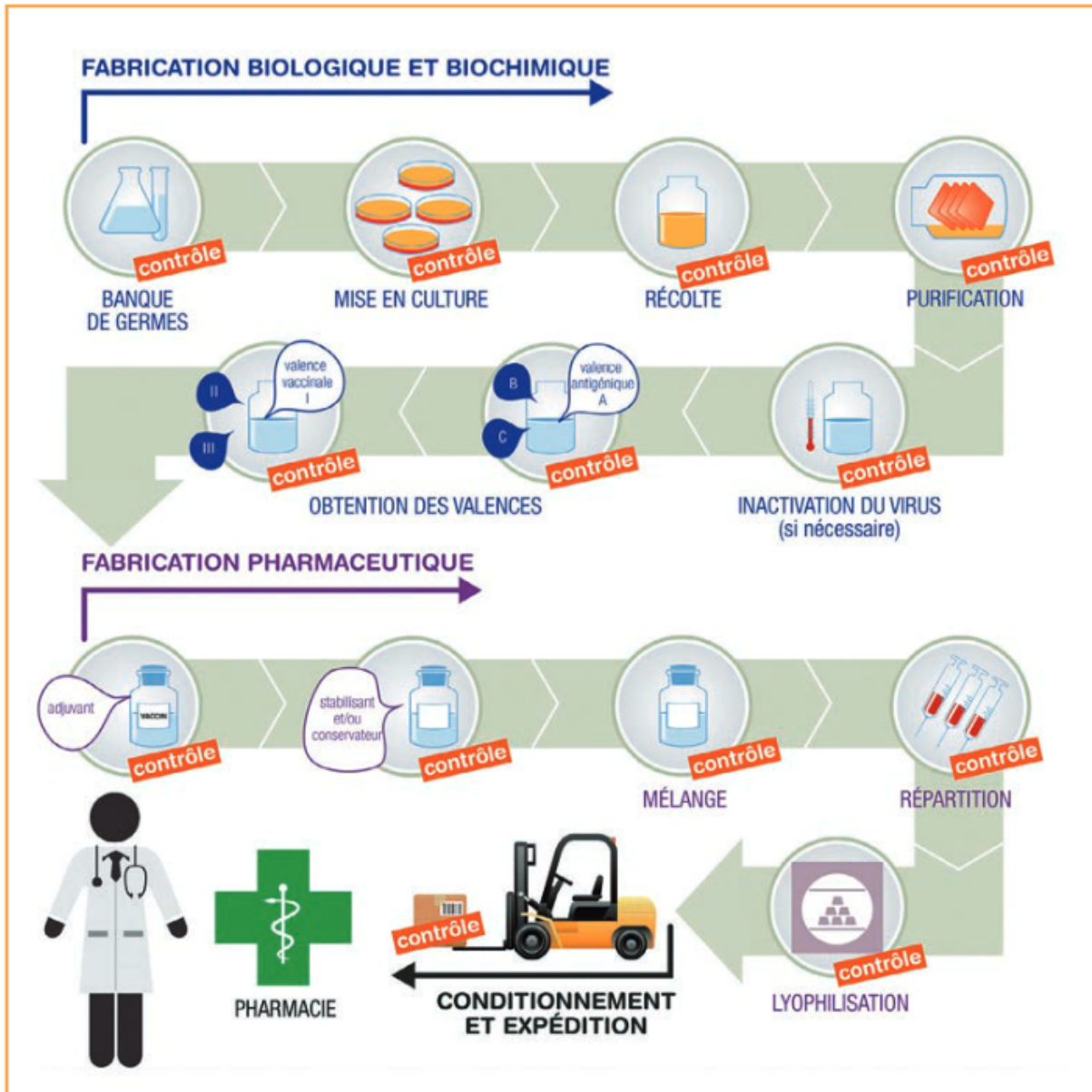
La seconde grande étape est la fabrication du vaccin ou production pharmaceutique. Une étape intermédiaire d'assemblage de valences est requise dans les vaccins combinés. En effet, il peut y avoir au sein d'un seul et même vaccin la présence de plusieurs substances antigéniques protégeant contre une maladie.

La formulation consiste en l'ajout potentiel d'adjuvants ou de conservateurs, stabilisants. Les adjuvants tels que les sels d'aluminium peuvent être utilisés pour augmenter l'efficacité et la réponse immunitaire tandis que les conservateurs ou stabilisants améliorent la stabilité du composant.

Ensuite, nous passons aux étapes de répartitions aseptiques puis au conditionnement en lot.

Il est primordial de noter que les contrôles qualité et sécurité réalisés lors de l'ensemble du processus représentent près de 70% du temps de production d'un lot.

Figure 13 : Figure récapitulative des étapes de production d'un vaccin (39)



5.3 SELECTION DU TYPE D'ANALYSE APPROPRIÉE

Après ce rappel général sur la production vaccinale, nous recentrons nos propos sur l'objectif de la mission. Lors de la mise en place de la démarche, il a tout d'abord fallu sélectionner le type d'analyse de risques le plus approprié.

L'objectif final était de définir la priorisation des audits à mettre en place pour les fournisseurs de matières premières entrant dans les produits finis biologiques afin de prioriser d'abord les audits des fabricants les plus critiques. Nous avons ainsi construit notre analyse en partant de la matière. Notre souhait était d'obtenir une visualisation claire de la criticité des matières selon une note obtenue à la suite de la cotation de multiples indicateurs. En l'absence de données suffisantes sur les procédés industriels chez nos fournisseurs, nous étions en incapacité de prendre en compte des éléments tels que la probabilité de détection ou la récurrence d'un défaut. De ce fait, nous avons estimé que l'outil d'appréciation du risque le plus adéquat était le Risk Ranking and Filtering (RRF).

5.3.1 RISK RANKING AND FILTERING – RRF

Comme présentée dans la partie concernant la gestion des risque, l'analyse de risque RRF est un outil utilisé pour comparer et classer plusieurs facteurs de risques qu'ils soient quantitatifs ou qualitatifs. Basé sur une approche proactive, l'outil sert à décomposer le risque global de la matière première fournie en un ensemble de risques individuels pour les évaluer successivement. Au niveau méthodologique, nous avons procédé selon les étapes suivantes :

- ➔ Identification de tous les risques liés à la matière.
- ➔ Classification de ces risques en catégories et sous-catégories.
- ➔ Attribution de la gravité des risques et pondération de ces risques.
- ➔ Calcul du score du risque global lié à la matière et comparaison par rapport à l'intervalle d'acceptation du risque définissant le type d'audits à réaliser.
- ➔ Mise en place du plan de remédiation sur une durée de 3 ans en fonction des résultats et des ressources.

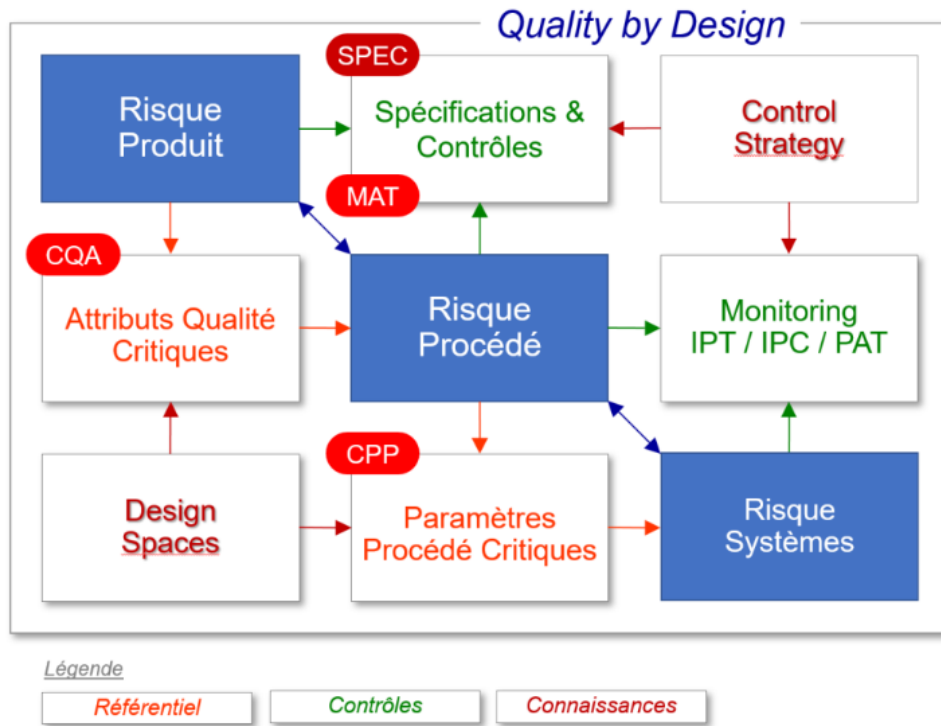
5.4 CHOIX DES INDICATEURS

La sélection des indicateurs a été travaillée à partir de 4 domaines définissant chacun un ou plusieurs indicateurs. Les domaines retenus couvrent la totalité des critères dressant notre analyse à partir de la matière vendue par le fournisseur.

- Process : Ce domaine est relatif au rôle, à l'impact, aux procédés de fabrication et à la réglementation de la matière entrant dans le produit fini. Les indicateurs découlent pour la plupart de la méthodologie SMPP de notre laboratoire. La méthodologie SMPP (Stratégie de la Maitrise des Procédés et de leurs Paramètres) s'appuie sur l'approche QbD (Quality by Design) présentée auparavant. Couvrant l'ensemble des stades du produit, du procédé d'obtention de la Drug Substance jusqu'au la Drug Product dans son conditionnement primaire, cette démarche se base sur 2 étapes :
 - L'étape 1 consiste à identifier les attributs qualité critiques (CQA) du produit ainsi que les attributs de performance (KPA) du procédé au travers d'une démarche d'établissement du risque produit,
 - L'étape 2 consiste à identifier les paramètres de procédés critiques (CPP), les attributs matières critiques (CMA), ainsi que les paramètres procédés clés (KPP) et les attributs matières clés (KMA) au travers d'une démarche de risque procédé.

Le processus SMPP est synthétisé dans la figure ci-dessous :

Figure 14 : Schéma récapitulatif des axes de la méthodologie SMPP (40)



Dans la partie processus, nous retrouvons 5 indicateurs visibles dans la figure ci-dessous.

Figure 15 : Présentation des indicateurs et sous indicateurs du domaine Process (41)

| PROCESS | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------|
| Rôle cible de la Matière Première | Maitrise matrice (1) / Dvpt. Microorga. (10) / Stab.& Conservat.(5) / Inactvant/Adjuvant (15) | Notion d'incertitude liée à son rôle cible | Très faible (0) / Faible (1) / Elevé (5) / Critique (10) | Impact - Présence de la matière dans le produit fini | Indétectable/négligeable (1) / Traces partielles (5) / Identifié PF (10) | Robustesse et reproductibilité des procédés de fabrication fournisseur | Matière Première d'origine animale (10) / végétale (5) / chimique (1) | Evaluation réglementaire | Faible (1) / Modéré (3) / Elevé (5) / Critique (10) |

La figure ci-dessus indique de nombreuses catégories dépendantes du domaine Process. Nous allons ainsi détailler ces catégories une à une afin de comprendre dans la globalité la structure de l'analyse de risque.

Tout d'abord, le rôle cible de la matière première est un indicateur définissant la fonction de la matière dans le procédé d'obtention de la substance active

(niveau B) ou dans le produit fini (niveau F). Afin d'éviter un nombre trop important de facteurs nous avons déterminé 4 classes couvrant la totalité des rôles et fonctions que la matière peut avoir dans nos substances actives et produits finis.

- Le rôle de maîtrise matrice est attribué aux matières premières utilisées pour contrôler les propriétés du milieu de culture. On retrouve des composants stabilisants le pH (phosphates), le sel pour contrôler l'ionocité (NaCl) où même l'agar permettant d'avoir un milieu plus gélosé.
- Le rôle de stabilisateur et de conservateur est attribué aux matières premières, qui comme le nom l'indique, jouent un rôle de conservation allongeant la DLUO ou la Date de péremption. Le stabilisateur empêche l'évolution chimique défavorable en bloquant le processus de dégradation, il permet aussi l'augmentation de l'inertie favorisant ainsi le mélange homogène.
- Le rôle de développement des micro-organismes est attribué aux matières premières utilisées pour la croissance des micro-organismes. Dans cette section, nous retrouvons les différents composants des milieux de culture cellulaire tel que les éléments nutritifs (acides aminés, vitamines, protéines, sels...) mais aussi les facteurs de croissance cellulaire.
- Le rôle d'inactivant/adjuvant est attribué aux matières premières utilisées dans le cas de la préparation de vaccin inactivé. L'agent infectieux vivant présent dans le vaccin est éliminé par les adjuvants. Ce processus rend le vaccin totalement asymptotique. Néanmoins, ce type de vaccin nécessite plusieurs injections ou rappels.

Par la suite, le 2^{ème} indicateur est la notion d'incertitude directement liée au rôle cible et son origine est extraite des SMPP. En effet, l'incertitude est évaluée dans les SMPP en fonction de la nature des connaissances disponibles pour évaluer l'impact selon les règles du tableau ci-dessous.

Figure 16 : Tableau de cotation de l'incertitude dans la méthodologie SMPP

| Incertitude | Cotation | Commentaire |
|------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------|
| Très Fort | 7 | Pas d'information disponible |
| Fort | 5 | Publications scientifiques concernant des cas similaires |
| Moyen | 2 | Etudes ou avis d'expert VIRBAC |
| Faible | 1 | Acquis scientifique général, publications scientifiques sur le cas précis |

Dans notre analyse de risques, la notion d'incertitude est appréciée avec les critères très faibles (0), faible (1), élevé (5), critique (10). Généralement, les matières premières jouant un rôle prépondérant ont une incertitude faible ou très faible puisque de nombreuses études ont été initiées afin de minimiser le risque pour l'animal.

Le 3^{ème} indicateur est la présence de la matière dans le produit fini (impact). On entend par le terme « matière », la matière d'intérêt acheté auprès de notre fournisseur et entrant dans la composition d'un vaccin.

Cet indicateur permet l'appréciation de la présence de la matière dans le produit fini. En effet, nous sommes partis du postulat qu'une matière première identifiée lors de l'analyse du produit fini avait un impact plus fort sur le composant final. Ce postulat est discutable puisque toutes les matières premières jouent un rôle défini et leur absence peut provoquer la fabrication d'un composant ne répondant pas aux spécifications. Cependant, au point de vue de la sécurité animale, les substances présentes dans le produit final auront toujours un impact plus important. Tandis que des matières premières indétectables dans un produit fini ont un risque moindre. De ce fait, nous avons défini 3 critères :

- ➔ Indétectable/négligeable (1)
- ➔ Traces partielles (5)
- ➔ Identifié PF (10)

Le 4^{ème} indicateur est la robustesse et la reproductibilité des procédés de fabrication fournisseur. Cet indicateur est en corrélation avec le risque lors de la

fabrication des matières premières. En effet, pour donner suite à nos recherches et en l'absence de la connaissance des procédés de fabrication de tous nos fournisseurs, nous avons basé notre analyse sur l'origine de la matière.

On entend par origine de la matière, le caractère chimique, végétal ou animal de la matière première achetée par notre laboratoire. Après ces nombreuses recherches et des discussions avec les activités transverses expertes, il est apparu que les procédés de fabrication sont extrêmement dépendants de la nature de la matière première.

Lors de l'utilisation de matière synthétique/chimique, nous sommes dans un processus de fabrication ayant une variabilité moindre, la matière synthétique étant beaucoup plus inerte. De plus, l'industrie pharmaceutique étant l'émanation d'anciennes industries chimiques, les pratiques empiriques et le recul sur ces procédés assurent une meilleure maîtrise de ce type de matières premières. Par opposition, les matières premières d'origine animale ou végétale sont plus à risque de par leurs plus grandes variabilités dues aux variations intrinsèques des composants présents dans le monde vivant. L'utilisation et les procédés de fabrication de ce type de composants sont beaucoup plus contemporains. Les 3 sous-critères sont ainsi :

- ➔ Matière première d'origine chimique (1)
- ➔ Matière première d'origine végétale (5)
- ➔ Matière première d'origine animale (10)

Le dernier indicateur de la catégorie Process est l'évaluation réglementaire qui émane directement des normes et réglementations européennes relatives aux médicaments vétérinaires immunologiques. Après discussion avec le service réglementaire, nous avons défini 4 critères :

- ➔ Faible (1)
- ➔ Modéré (3)
- ➔ Élevé (5)
- ➔ Critique (10)

Nous abordons maintenant les 3 autres domaines qui sont visibles dans la figure ci-dessous. Ils comportent moins d'indicateurs et sous-indicateurs mais restent toutefois essentiels dans la fondation de l'analyse de risque.

Figure 17 : Présentation des indicateurs et sous indicateurs des domaines Stratégies, Performances et Qualité (42)

| STRATEGIE | | PERF. | QUALITE | | | | | |
|-----------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|-------|------------------------------------|
| Industrialisation d'un projet en cours sous 1-2 ans | Oui (10)/Non (0) | Mono ou multi sourcing (Multi : 1 / Mono : 10) | Nb de déviation sur les 3 dernières années | 0 (0) / 1 à 5 (5) / 6 à 10 (10) / plus de 10 (15) | Criticité des déviations | Majeure (10) / mineure (1) / N/A (0) | Audit | Qualification (10) / Recyclage (5) |

Si nous centrons nos propos sur le domaine « Stratégie ». Ce domaine est relatif à la stratégie et aux décisions du groupe.

Dans le cadre du développement de nouveaux produits, notre laboratoire a pour objectif de sécuriser au maximum la qualité, l'efficacité et la sécurité des matières premières. De ce fait, l'indicateur « *Industrialisation d'un projet en cours sous 1-2ans* » met en avant les matières premières utilisés en R&D afin d'avoir une sécurisation maximale lors de la phase d'industrialisation. De plus, il permet de visualiser à court/moyen terme les matières premières clés pour la croissance de l'entreprise. Il met un accent préventif à l'analyse de risque en évitant un plan de remédiation futur.

Le domaine lié à la « Performance » prend en compte un seul et unique indicateur, le mono ou multi sourcing de la matière première. Il a paru primordial d'ajouter cet indicateur car le contexte actuel a provoqué des difficultés d'approvisionnement obligeant de multiples industries à inclure d'autres sources dites « back-up ». Pour le service d'Assurance Qualité Fournisseurs, ces événements ont induit des problèmes de livraison et l'ajout de nouveaux fournisseurs pour éviter une rupture d'approvisionnement et de production.

Dans l'analyse de risques, nous avons ainsi priorisé l'audit des sociétés fournissant une matière première monosourcée afin de sécuriser la chaîne d'approvisionnement.

Le dernier domaine est lié à la notion de Qualité. Ce domaine basé sur la relation avec nos fournisseurs qui prend en compte 3 indicateurs tous en lien avec la réalisation des audits, la présence d'écart et leur criticité. Il était inenvisageable de ne pas prendre en compte ces critères dans le cadre de l'analyse de risques.

→ Audit : Cet indicateur renseigne sur le type d'audit à effectuer. Nous différencions 2 types :

- Audit de qualification : Ce type d'audit est un audit initial basé sur le partenariat avec un nouveau fournisseur ou l'identification d'un nouveau site de production/distribution. Ces audits sont par définition plus précis et plus contraignants pour le fournisseur car nous visualisons l'ensemble des pratiques et des documents avec minutie afin d'assurer un niveau qualité important.
- Audit de recyclage : Ce type d'audit aussi appelé audit de surveillance, contrôle le suivi de la conformité des pratiques en lien avec la réglementation en vigueur chez le fournisseur. Il est généralement moins contraignant mais permet de mettre l'accent sur un ou plusieurs aspects de la société du fournisseur.

Dans le cadre de cette analyse de risque, une large majorité des fournisseurs sont soumis à des audits de qualification. Néanmoins, des matières premières utilisées dans des processus pharmaceutiques classiques (chimiques) ont déjà vu leur fournisseur audité. De plus, le service de R&D a pour plusieurs composants, réalisé des audits afin d'assurer une certaine qualité lors des processus de recherche. En ce sens, nous retrouvons dans la liste des audits de recyclage.

- Nombre de déviations sur les 3 dernières années : Cet indicateur permet d'ajuster le score en fonction du nombre de déviations concernant le fournisseur sur ces 3 dernières années. Une corrélation croissante entre le nombre de déviations et le nombre de points met en lumière les fournisseurs les plus à risques selon 4 catégories :
 - 0 déviation - 0 point
 - 1 à 5 déviation(s) - 5 points
 - 6 à 10 déviations - 10 points
 - Plus de 10 déviations - 15 points

- Criticité des déviations : Comme évoqué auparavant dans la partie sur la qualification et le maintien de l'état qualifié des fournisseurs, la criticité des déviations doit être appréciée. Une déviation mineure, n'aura pas le même impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité qu'une déviation majeure. De ce fait, nous avons émis 3 catégories :
 - N/A : dans le cas où l'audit ne contient aucun écart – 0 points
 - Mineur – 1 point
 - Majeur – 10 points

On peut noter qu'il n'y a pas de cotation en cas d'écart critique puisqu'un écart critique provoque automatiquement une remise en cause de la relation avec le fournisseur. Dans ce cas, un plan d'action est mis en place et les échanges avec le fournisseur reprendront lorsque notre laboratoire aura contrôlé la mise en conformité et la mise en place des actions correctives.

5.4.1 TRAVAUX DES ACTIVITES TRANSVERSES

La mise en place de l'analyse a été réalisée en partenariat avec de nombreux services transverses. Afin de définir les critères, sous-critères et la pondération, nous avons effectué de multiples réunions dont le but était d'obtenir une expertise par des services tels que le MSAT Bio process, réglementaire mais aussi le département R&D et le sourcing. L'objectif était d'obtenir une analyse

complète et robuste tout en impliquant les différents acteurs pour les sensibiliser au projet.

Par ailleurs, nous avons recensé avec l'aide du sourcing la totalité des matières ainsi que les producteurs et distributeurs associés afin de visualiser l'ensemble des sites fournisseurs concernés. Finalement, c'est plus d'une cinquantaine de sites qui ont été identifiés et qui feront l'objet d'un audit au cours de ces 3 prochaines années.

5.5 PONDERATION DE L'ANALYSE DE RISQUE ET TRAVAUX ASSOCIES

La pondération de l'analyse de risque a été réalisée et évaluée avec l'expertise des activités transverses. Dans un objectif de visualisation, j'ajoute les deux figures précédentes présentant les domaines, les indicateurs et la pondération associée.

Figure 15 : Présentation des indicateurs et sous indicateurs du domaine Process (41)

| PROCESS | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------|
| Rôle cible de la Matière Première | Maîtrise matrice (1) / Dvlp.t. Microorga. (10) / Stab.& Conservat.(5) / Inactivant/Adjuvant (15) | Notion d'incertitude liée à son rôle cible | Très faible (0) / Faible (1) / Elevé (5) / Critique (10) | Impact - Présence de la matière dans le produit fini | Indétectable/négligeable (1)/ Traces partielles (5) / identifié PF (10) | Robustesse et reproductibilité des procédés de fabrication fournisseur | Matière Première d'origine animale (10) / végétale (5) / chimique (1) | Evaluation réglementaire | Faible (1) / Modéré (3) / Elevé (5) / Critique (10) |

Figure 17 : Présentation des indicateurs et sous indicateurs des domaines Stratégies, Performances et Qualité (42)

| STRATEGIE | | PERF. | | QUALITE | | | | | |
|-----------------------------------------------------|--------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|-------|------------------------------------|
| Industrialisation d'un projet en cours sous 1-2 ans | Oui (10) / Non (0) | Mono ou multi sourcing | (Multi : 1 / Mono : 10) | Nb de déviation sur les 3 dernières années | 0 (0) / 1 à 5 (5) / 6 à 10 (10) / plus de 10 (15) | Criticité des déviations | Majeure (10) / mineure (1) / N/A (0) | Audit | Qualification (10) / Recyclage (5) |

Lors du remplissage du document, la sélection d'un critère attribue automatiquement la note liée. Par exemple, dans le cas de l'indicateur « Rôle cible de la matière première », la sélection du rôle d'Inactif/Adjuvant affecte automatiquement la note de 15. Dès lors que la totalité des indicateurs sont renseignés, l'addition des notes confère un score final.

Par la suite, nous pouvons visualiser sur un second onglet, le résultat de l'analyse de risque pour chaque fournisseur.

Figure 18 : Présentation de l'onglet déterminant le choix du type d'audits

| Fournisseurs | Type fournisseur | Key product | Produit stérile | Catégorie | Résultats AdR 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|--------------|------------------|-------------|-----------------|-------------|--------------------|------|------|------|
| | Fabricant | Oui | Oui | Catégorie 1 | 66 | X | | |
| | Fabricant | Oui | Oui | Catégorie 1 | 65 | X | | |
| | Fabricant | Oui | Oui | Catégorie 1 | 62 | X | | |
| | Fabricant | Oui | Oui | Catégorie 1 | 57 | X | | |
| | Fabricant | Oui | Oui | Catégorie 1 | 56 | | X | |
| | Fabricant | Oui | Oui | Catégorie 1 | 56 | | X | |
| | Fabricant | Oui | Oui | Catégorie 1 | 56 | | X | |

Le choix de la réalisation d'un audit documentaire, physique ou remote est directement lié au score obtenu :

- ➔ Score > 50 : Réalisation d'un audit physique ou remote.
- ➔ Score < 50 : Réalisation d'un audit documentaire.

6 CONTROLE ET EVALUATION DES FOURNISSEURS

6.1 QUALIFICATION ET MAINTIEN DE L'ETAT QUALIFIE DES FOURNISSEURS

6.1.1 PRESENTATION D'UN PROCESSUS GLOBAL DE QUALIFICATION ET DE RECYCLAGE DES FOURNISSEURS

Dans le cadre des processus de qualification et de recyclage des audits des fournisseurs, notre laboratoire a émis deux documents pour détailler le déroulement des étapes.

Le premier document repose sur une procédure relative à la qualification initiale d'un couple composant / fournisseur entrant dans un dossier d'AMM dont notre laboratoire est le titulaire, qu'il s'agisse d'un nouveau dossier ou d'un dossier existant.

On retrouve 4 étapes dans ce processus :

- ➔ Identification du fournisseur : Cette étape, réalisée par le Sourcing, consiste à identifier des fournisseurs potentiels pour un composant donné en tenant compte des informations issues du dossier d'AMM.

- ➔ Évaluation analytique d'un composant : Durant cette étape, le département Contrôle Qualité (CQ) a la charge d'évaluer les échantillons de composants fournis par le fournisseur. L'évaluation va consister à analyser les échantillons et comparer les résultats par rapports aux exigences qualitative de notre laboratoire et celles de la Pharmacopée Européenne mais aussi comparer les résultats par rapport à ceux présents dans le Certificat d'analyse (CoA) du fournisseur. Après cette analyse, le CQ va émettre un avis qui déterminera si le processus continu. La qualification du couple

fournisseur / composant ne pourra être effective qu'après acceptation par les autorités du dossier d'AMM ou de sa mise à jour.

- ➔ Évaluation de la conformité aux BPF/BPD des médicaments vétérinaires ou à la norme ISO 9001 : Cette évaluation est formalisée par un audit documentaire, physique ou en remote du fournisseur par notre département AQF. L'audit conclue à la conformité ou à la non-conformité du fournisseur vis-à-vis de la législation en vigueur. En cas d'écarts constatés au cours de l'audit, un plan d'actions est demandé au fournisseur pour lever ces écarts.
- ➔ Évaluation du composant au niveau du médicament : Selon le composant concerné, excipient ou article de conditionnement, cette étape est sous la responsabilité respectivement du Pôle Coordination Pharmaceutique ou du département Manufacturing Science and Technology (MSAT). Elle consiste à vérifier la processabilité du composant au niveau de la fabrication du médicament vétérinaire et assure que la qualité du médicament vétérinaire fabriqué.

A la suite de l'ensemble de ces étapes, notre laboratoire inclut le nouveau fournisseur dans la liste fournisseur / composant. Une activation de ce couple est ensuite réalisée dans ERP (Entreprise Ressource Planning) permettant le suivi des entrées et sorties de la nouvelle matière fournie.

Le second document concerne le recyclage des audits fournisseur composants et sous-traitants. Cette instruction détaille le processus de notre laboratoire pour veiller au maintien de l'état qualifié des fournisseurs de composants (hors principe actif). L'objectif du recyclage est de favoriser la revue des fournisseurs évalués comme les plus critiques. Ce programme est conçu en 3 grandes étapes :

- ➔ La définition de 4 catégories de fournisseurs définissant la fréquence des audits,
- ➔ Une analyse de risque déterminant la priorisation des audits sur l'année,

→ Le type d'audits à réaliser en fonction de la catégorie et des résultats de l'analyse de risque.

Si nous centrons notre propos sur la première étape. Les 4 catégories se basent sur l'impact potentiel de la qualité dans le produit fini pharmacologique.

→ Catégorie 1 : Fournisseurs de composants entrant dans des produits finis pharmaceutiques stériles.

→ Catégorie 2 : Fournisseurs de composants entrant des produits finis pharmaceutiques key products.

→ Catégorie 3 : Fournisseurs de composants entrant dans des produits finis pharmaceutiques autres.

→ Catégorie 4 : Fournisseurs de composants tertiaires.

En ce sens, la date du prochain audit à réaliser est définie en fonction de la catégorie dans laquelle se trouve le fournisseur/sous-traitant. Par exemple, un fournisseur de composants entrant dans un produit fini pharmaceutique injectable et stérile sera plus souvent audité qu'un fournisseur de composant entrant dans un produit d'hygiène animal sous forme locale. Pour donner suite à la sélection de l'ensemble des fournisseurs, on dresse un plan annuel pour l'année à venir.

La seconde étape permet d'affiner la priorisation des audits lorsque nous avons dressé le plan annuel. Ici, une analyse de risque prenant en compte le résultat, le nombre d'écart et la criticité des écarts évaluées pendant le dernier audit affine le plan permettant la visualisation mensuelle du nombre d'audit à lancer. L'intérêt de cette démarche est de favoriser les lancements d'audits sur les fournisseurs les plus à risques. Ce système est appréciable en cas d'inspection des autorités de Santé, justifiant ainsi d'un suivi renforcé sur les fournisseurs identifiés à risque.

Par la suite, la troisième étape permet la sélection du type d'audit en fonction des résultats obtenus dans l'analyse de risque. En effet, plus un fournisseur est à risque, plus nous favorisons la réalisation d'audit physique afin de visualiser les

potentiels écarts sur le terrain. Ainsi, suivant la catégorie du fournisseur, et le résultat de l'analyse de risque, il est possible de déterminer le type d'audit à réaliser.

6.1.2 PROCESSUS D'AUDIT DOCUMENTAIRE

6.1.2.1 Déroulement du processus d'audit documentaire

L'audit documentaire prend place suite à l'identification de la chaîne d'approvisionnement du composant. Ainsi, autant d'audits documentaires sont réalisés que de sites de production/distribution sont impliqués dans cette chaîne. Le processus d'audit documentaire des fournisseurs de composants est décrit dans une instruction interne du laboratoire. Ce processus est segmenté en 5 étapes que nous allons détailler.

6.1.2.1.1 Préparation

Cette étape primordiale fixe le niveau de qualité requis pour un fournisseur à auditer (ISO 9001, BPF, BPD). En effet, le plan annuel détermine la totalité des fournisseurs à auditer dans l'année mais afin de répartir la charge de travail, chaque mois, il faut sélectionner les fournisseurs les plus critiques via l'analyse de risques pour prioriser ces audits.

Lors de cette étape, l'Assurance Qualité Fournisseurs communique avec le service des Achats sur la liste des fournisseurs sélectionnés afin d'obtenir toutes les informations pertinentes (problématique particulière, potentiel changement de sourcing...). L'objectif étant de valider en amont, le périmètre de l'audit pour chaque fournisseur.

Après ces échanges, il faut sélectionner le questionnaire d'audit documentaire à transmettre au fournisseur. En effet, plusieurs questionnaires ont été créés en

collaboration avec le service des Achats. Il existe ainsi 3 versions de questionnaire BPF, BPD et ISO 9001 en vigueur. Ces questionnaires disponibles en anglais et en français comportent des questions couvrant l'intégralité de la réglementation d'intérêt.

La présentation des documents a été harmonisée pour simplifier sa complétion. Chaque questionnaire présente :

- La première page dédiée à notre laboratoire permettant de visualiser la société concernée, le type d'audit (qualification initiale ou recyclage), la présence de plan d'action (si applicable) mais aussi le nombre de déviations lors de la clôture du processus d'audit.
- La seconde page vise à obtenir les informations générales sur le fournisseur (adresse, certification, postes clés, informations sur l'entreprise et les produits fournis à notre laboratoire...)
- La troisième page donne la globalité des instructions pour remplir les pages suivantes.
- Les autres pages contiennent les questions pour lesquelles nous demandons au fournisseur de s'autoévaluer avec des notes comprises en 0 à 3.
- La dernière page (si applicable) contient le plan d'action en cours. Cette page permet de visualiser si un écart était présent lors de la réalisation du dernier audit. L'objectif était de voir les actions mises en place par le fournisseur pour répondre à ces écarts.

Figure 19 : Présentation de la page dédiée au plan d'action avec un cas concret

| N° | Classification écart | Référentiel qualité | Observations | Actions proposées | Date d'implémentation de l'action | Commentaire | Date clôture |
|----|----------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------|--------------|
| 3 | Majeur | Chapitre 8 - Réclamations, défauts qualité et rappels de produits | Pas de procédure de rappel de produit. | Réalisation d'une procédure de rappel de produit | 17/05/2019 | N/A | 17/05/2019 |
| 7 | Recommandation | Partie B - Gestion du risque Qualité | Le fournisseur doit informer Virbac de tout changement impactant la qualité des pistolets. Le fournisseur devra demander au fabricant des pistolets de décrire même par mail, tout changement pour les produits fournis à Virbac. | Information à Virbac de tout changement impactant la qualité des pistolets | 19/04/2019 | N/A | 19/04/2019 |
| 8 | Recommandation | Chapitre 3 - Locaux et équipement | Mettre en place une identification des instruments non utilisables. | Mise en place d'une identification des instruments non utilisables | 17/05/2019 | N/A | 17/05/2019 |

Dans cet extrait, nous pouvons observer les différents écarts nécessitant un plan d'action chez un de nos fournisseurs. Du côté de notre laboratoire, lors de l'envoi de l'audit de recyclage, nous renseignons dans ce tableau le numéro de l'écart en lien avec le précédent audit, le référentiel qualité avec le chapitre concerné et les observations qui ont nécessité un plan d'action.

Le fournisseur renseigne alors les actions proposées et mise en place ainsi que leur date d'implémentation et la date de clôture de l'action corrective.

Généralement, lors de la finalisation d'un audit, si des écarts sont relevés et nécessitent la mise en place d'un plan d'action avec le fournisseur, le service d'Assurance Qualité Fournisseur doit échanger avec le fournisseur régulièrement jusqu'à la clôture des actions.

À la suite du remplissage de la totalité du questionnaire, les scores obtenus par chapitres sont calculés sur une page récapitulative qui n'est pas disponible d'accès dans la version transmise au fournisseur. Ces informations permettent de conclure sur l'indice de satisfaction.

6.1.2.1.2 Questionnaire version Producteur

Cette version est destinée aux fournisseurs producteurs de composants, elle se base sur les BPF et contient des parties couvrant les 11 chapitres qui s'appliquent aux opérations de production et de stockage.

6.1.2.1.3 Questionnaire ISO 9001

Cette version est destinée aux fournisseurs producteurs de composants non soumis à une législation pharmaceutique. Par exemple, des fournisseurs d'emballages cartons, certains fournisseurs d'emballages plastiques ou de composants agro-alimentaires. Elle se base sur une certification ISO 9001 assurant un niveau de qualité standard et couvre les opérations de production et de stockage.

6.1.2.1.4 Questionnaire version Distributeur

Cette version est destinée aux fournisseurs distributeurs de composants. Ce type de questionnaire se base sur la réglementation des BPD et couvre également les opérations de reconditionnement qui sont souvent effectuées les distributeurs.

6.1.2.1.5 Questionnaire allégé

Il est important de préciser que dans le cadre d'un processus de recyclage, il existe des versions allégées de ces questionnaires. Les versions allégées recentrent les questions sur des points spécifiques et permettent une valeur ajoutée. D'autres facteurs, telle que la relation avec le fournisseur peut être pris en compte dans le choix de la version. Le but d'un questionnaire dit « allégé » est de centrer les propos sur certains aspects. Par exemple, sur le procédé de fabrication pour obtenir le maximum d'informations.

6.1.2.1.6 Réalisation

Pour faire suite à la préparation, le questionnaire d'audit adapté est sélectionné. Ensuite, l'Assurance Qualité adresse au fournisseur un mail contenant l'ensemble des instructions en précisant la date de retour du questionnaire dûment complété. Néanmoins, nous avons 2 cas possibles :

- Fournisseur en direct :

Dans ce cas, le fournisseur est à la fois le producteur et le distributeur des composants approvisionnés. Il est notre contact direct. De ce fait, notre service communique par mail ou téléphone avec l'Assurance Qualité du fournisseur ou

le Product Manager. Selon le type de composants et le niveau de qualité requis, un questionnaire BPF ou ISO 9001 leur est adressé pour complétion.

- Fournisseur indirecte ou avec intermédiaire :

Nous avons vu auparavant que dans certains cas, l'approvisionnement de composants passait par le biais d'un intermédiaire, un distributeur. Ce processus d'approvisionnement est beaucoup plus commun pour les excipients que pour les articles de conditionnement. En réalité, de nombreux laboratoires préfèrent commander certaines matières premières en faible quantité pour s'adapter à un besoin moindre sur certains composants afin de travailler en flux tendu. De surcroît, certains composants communs à d'autres secteurs industriels tels que l'agroalimentaire, la cosmétique ou le secteur pétrolier ne représentent qu'une faible part de marché dans le secteur industriel pharmaceutique. En ce sens, les laboratoires font appel à des distributeurs qui regroupent d'autres industriels et concentrent les besoins pour acheter aux fabricants en grosse quantité. Ce mode d'approvisionnement permet l'achat de quantités adaptées aux besoins, diminue les coûts provoqués par le stockage de longue durée tout en évitant la dégradation et la péremption des matières premières.

Dans ces conditions, les laboratoires ont pour obligation d'auditer le distributeur et le producteur. Ainsi, l'email adressé au distributeur comprend un questionnaire BPF ou ISO 9001 à transmettre au fabricant et un questionnaire BPD adapté à l'activité du distributeur.

Dans un cas général, un délai de 3 semaines est demandé aux fournisseurs pour retourner le questionnaire d'audit dûment complété. Le fournisseur peut soit nous transmettre le questionnaire d'audit complété, soit un self-assessment qui est un document général de l'entreprise du fournisseur décrivant l'ensemble de ces processus (contrôle qualité, production, stockage...) mais aussi son système de management de la qualité.

Dans ce cas de figure, il faut utiliser les informations du self-assessment pour compléter notre questionnaire interne afin d'avoir toujours un modèle de

notation cohérent et objectif. Si certaines informations sont manquantes dans le document envoyé, plusieurs échanges permettront la complétion du questionnaire à un niveau satisfaisant.

6.1.2.1.7 Rapport d'audit initial

Pour donner suite au premier retour du questionnaire d'audit ou du self-assessment, une première évaluation selon la référentielle qualité appropriée (BPF, ISO 9001 en vigueur ou BPD) est réalisée. A la suite de cette évaluation, notre service émet des commentaires sous forme de questions, permettant d'obtenir des informations complémentaires nécessaires pour évaluer les processus du fournisseur d'intérêt.

L'évaluation peut aussi remettre en question le score attribué par le fournisseur. Dans ce cas, il est essentiel de garder la traçabilité de l'information, nous annotons donc l'ancien score et réattribuons le nouveau comme visible ci-dessous :

Figure 20 : Extrait d'un rapport d'audit documentaire indiquant la traçabilité de la notation

| C Références : BPF en vigueur | | | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 7 | Production | Score | Commentaires Fournisseur - 24/11/2021 | Commentaires Virbac - 30/11/2021 | Commentaires Fournisseur - 01/12/2021 | Commentaires Virbac - 02/12/2021 |
| 7,1 | Une procédure est-elle en place concernant le nettoyage des zones de fabrication et conditionnement? <u>Joindre la référence de la procédure de nettoyage.</u> | 3 | PPRO045 | <p>Commentaire 6: Pouvez-vous svp répondre dans la case adjacente de droite aux questions suivantes: - Est-ce que le nettoyage des zones de fabrication et de conditionnement est effectué en interne ou par une société extérieure ? Dans ce cas, est-ce qu'un contrat est en place ? - Quelle est la fréquence de vos opérations de nettoyage ? Est-ce que ces opérations sont tracées, datées et signées ?</p> <p>Score initial : 3 Score revu : TBE : 2</p> | <p>-Le nettoyage des zones et du matériel de conditionnement est effectué par les opérateurs après chaque fabrication (vide de ligne), un nettoyage des zones est effectué par une entreprise externe; - Un contrat et CDC est en place.- Le nettoyage est fait chaque semaine. - Toutes les opérations sont tracées (cahier de vie pour nous et fiche d'intervention pour la société extérieure)</p> | <p>Ok pour Virbac Score initial : 2 Score revu : TBE : 3</p> |

Dans cet exemple, nous pouvons voir le référentiel de l'audit en haut à gauche (BPF en vigueur) mais aussi la question et l'entière traçabilité avec la date des échanges entre notre laboratoire et le fournisseur. Lors de la modification de la note présente dans la colonne score, le commentaire « Score initial » et « Score revu » est inscrit dans la colonne d'échange dédiée à notre laboratoire. Il est important d'apposer son Visa afin que nous sachions le représentant de ces

échanges. Ici, j'étais responsable de l'étape de rapport initial, donc le visa est TBE (Tristan BErthet).

Si dans l'analyse, un écart en accord avec le référentiel est annoté, il faut le notifier et évaluer son impact et sa gravité.

Cet écart peut être classé en 4 catégories :

- Écart critique : Constat d'un défaut sur un composant qui, une fois utilisé, peut entraîner la fabrication d'un produit dont l'usage serait dangereux pour la santé humaine ou animale, ou encore l'environnement.
- Écart majeur : Il s'agit d'un défaut non critique qui a produit ou peut produire un composant non conforme à ses spécifications ou, qui a produit un composant dont l'utilisation remet en cause sa qualité, sa sécurité ou sa machinabilité. Une combinaison de plusieurs « autres écarts », dont aucun ne peut être majeur, peuvent représenter ensemble, un écart majeur, et il devra être expliqué et déclaré comme tel.
- Autre écart : Un écart qui ne peut être classé comme critique ou majeur, mais qui indique un écart par rapport aux référentiels et standards en vigueur.
- Recommandation : Recommandation pour l'amélioration de la qualité, la sécurité, l'efficacité et la satisfaction du client.

De plus, l'analyse des informations peut amener à un point de suivi. Le point de suivi n'est pas considéré comme un écart, il permet de notifier au fournisseur le(s) point(s) qui fera/feront l'objet d'une attention particulière lors d'un prochain audit.

Par exemple, lors de l'implémentation de nouveaux outils (GED, ERP...) ou de la mise à jour de certains processus important telle que la gestion de risque d'un procédé de fabrication.

Par la suite, le document est envoyé au fournisseur pour complétion dans les mêmes conditions que lors du premier échange.

6.1.2.1.8 Rapport d'audit final

A réception du rapport d'audit initial complété par le fournisseur, le service d'Assurance Qualité réalise une évaluation des réponses aux commentaires et écarts identifiés. Pour chaque commentaire, en cas de réponses en accord avec le référentiel et justifiant le commentaire, il est important de le notifier et d'ajuster le score si nécessaire (comme présenté en amont). Dans le cas contraire, il est demandé au fournisseur des informations supplémentaires.

Deux processus s'ouvrent à nous dans cette situation :

- Dans le cas où le commentaire est provoqué par un oubli ou une erreur. Par exemple une référence de procédure en lien avec le contrôle à réception. Un nouvel échange par le biais du questionnaire est réalisé, en conservant la totalité des échanges depuis le début.
- Dans le cas où certains éléments nécessitent des échanges plus importants avec le fournisseur, par exemple un écart concernant les contrôles en cours de production, il faut planifier avec le fournisseur une conférence téléphonique. L'objectif reste d'échanger sur les différents points bloquants identifiés. Lors de la conférence, si le fournisseur est en mesure de fournir des éléments et des informations permettant la remise en conformité, notre service réalise un compte rendu des échanges tout en indiquant dans la case prévue « Écart levé », le cas échéant. Sinon, l'écart est maintenu et fait l'objet d'un plan d'action convenu avec le fournisseur comme présenté auparavant.

6.1.2.1.9 Clôture du processus d'audit

Lors de la clôture du processus d'audit, le mail ci-dessous est adressé au fournisseur.

Figure 21 : Exemple de mail de clôture du processus d'audit

Suite à notre conférence téléphonique du 04 Mars 2022 et aux éléments de réponse communiqués vous trouverez, en pièce jointe à ce mail, le rapport de l'audit documentaire finalisé.

Aucun écart n'a été relevé.

Suite aux résultats de cet audit, le système qualité est satisfaisant. L'audit est maintenant clos.

Je reste disponible pour toute demande d'information complémentaire.

Cordialement,

Néanmoins, il faut différencier 2 cas de figure :

- Le fournisseur répond à l'ensemble des questions, commentaires et écarts (si applicable) en conformité avec la réglementation applicable (BPF, BPD, ISO 9001). Le document est alors transmis par mail au fournisseur après la signature définitive du questionnaire d'audit documentaire. Le mail précise que l'audit documentaire est clos, qu'aucun écart n'a été constaté et que son système qualité satisfait aux exigences BPF, BPD ou ISO 9001 en vigueur. Si un point de suivi a été relevé au cours de l'audit, il faut notifier au fournisseur que celui-ci fera l'objet d'une attention particulière dans le cadre d'un prochain audit réalisé par notre laboratoire.
- Le fournisseur présente un écart. Dans ce cas, en amont de la clôture de l'audit, nous discutons avec le fournisseur d'un plan d'action, du pilote ou du service pilote de ce plan et du délai de mise en place pour lever ce(s) écart(s). Par la suite, ces informations sont implémentées dans une colonne spécifique afin de toujours garder la traçabilité. Le plan d'action sera soumis à défaut lors du prochain audit ou clôturé en amont via des échanges avec le fournisseur sur la mise en place des actions.

6.1.2.1.10 Exemple de cas

Afin de visualiser l'application et le déroulement d'un audit documentaire, je vais vous présenter une partie concrète du processus. Pour contextualiser, nous sommes ici dans un procédé d'audit de recyclage chez un distributeur. De ce fait, le document initialement envoyé est un audit documentaire allégé basé sur le référentiel des BPD. L'extrait présenté dans la figure ci-dessous est relatif aux questions de l'audit documentaire sur les processus d'identification et de traçabilité mise en place par l'entreprise. Étant responsable de la réalisation de l'audit, je vous joins un extrait, non pas pour juger le fournisseur, mais pour exposer le processus.

Figure 22 : Extrait d'un audit documentaire de recyclage réalisé par notre laboratoire

| 5 | Identification & Tracabilité | Score | Self-assessment - 10/11/2021 | Commentaires Virbac - 25/11/2021 | Commentaires - 14/01/2022 | Commentaires Virbac - 18/01/2022 | Commentaires - 02/02/2022 | Commentaires Virbac - 22/02/2022 | Commentaires - 04/03/2022 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5,6 | Réalisez-vous des audits trails (imprimable) à fréquence régulière ? | 2 | Les commentaires suivants sont basés sur une auto-évaluation datée de sept. 2018 et envoyée à Virbac par IMCD le 10/11/2021. TBE : Aucune information n'est mentionnée dans le self-assessment communiqué. Score initial : Non renseigné Score revu : TBE : 0 | <u>Commentaire 19:</u> Pouvez-vous, s'il vous plaît, renseigner dans la case de droite adjacente la réponse à la question 5,6. | Pourriez-vous nous donner de plus amples informations sur les audits trails ? | Un audit trail permet de reconstituer le cour des événements relatifs à la création, la modification ou la suppression d'un document électronique. Il permet de renseigner Qui, Quand, Quoi et si applicable Pourquoi. Ce type de procédé est relatif au data integrity. Il est généralement retrouvé au niveau des équipements analytiques (permettant de vérifier les modifications apportées aux paramètres d'un équipement...) mais aussi dans tous les secteurs utilisant des données informatiques. - Réalisez-vous des audits trails ? | Nous ne réalisons pas ce type d'audit | Ecart majeur : Absence de réalisation d'audits trails <u>Demandez une deadline</u> | Réponse Visioconférence 04/03/2022 : Les systèmes informatiques sont validés au niveau du groupe. Concernant la réalisation d'audit trail, nous traçons toutes les étapes liées à la distribution via notre système informatisé (ERP). En effet, ce système permet de gérer la totalité de la traçabilité des lots distribués en horodatant et attribuant tous les changements apportés au niveau des commandes. Cet outil permet ainsi d'obtenir l'ensemble des informations relatives à l'administration et à la distribution des produits. Ce système d'ERP s'applique aussi à la partie documentaire et permet d'obtenir toutes la traçabilité requise. En terme d'accès, toute personne a un droit d'accès spécifique et défini selon son activité. Lors d'un audit les modifications apportées sur un systèmes informatisées sont ainsi consultables et imprimable. Cependant, nous n'avons pas pu avoir connaissance de la fréquence de contrôle assurant le maintien de ces systèmes informatisées. Ecart majeur levé. Score initial : 0 Score revu : TBE : 2 Point de suivi 3 : Indication de la fréquence de contrôle des systèmes informatisés. |
| 5,7 | La validation des systèmes informatisés utilisés pour la distribution et l'Assurance Qualité est-elle réalisée et documentée (protocoles, rapports) ? <u>Joindre la référence de la procédure de validation des systèmes informatisés.</u> | 3 | Les commentaires suivants sont basés sur une auto-évaluation datée de sept. 2018 et envoyée à Virbac par IMCD le 10/11/2021. TBE : Aucune information n'est mentionnée dans le self-assessment communiqué. Score initial : Non renseigné Score revu : TBE : 0 | <u>Commentaire 20:</u> Pouvez-vous, s'il vous plaît, renseigner dans la case de droite adjacente la réponse à la question 5,7 et joindre la référence de votre procédure de validation des systèmes informatisés. | TBE : Aucune information communiquée. | - Avez-vous une référence de procédure à nous communiquer concernant la validation des systèmes informatique ? | Procédure interne spécifique. « Administrer le système informatique » et « Maintenir le système informatique » en date du 01/01/2016. | Ok pour Virbac Score initial : 0 Score revu : TBE : 3 | |

Nous pouvons observer que cet audit a d'abord été réalisé sur la base d'un self-assessment. En effet, suite aux échanges avec le fournisseur, j'ai complété la première colonne via le document reçu par mail. Néanmoins, ce document n'abordait pas les points d'audits trails et de validation des systèmes informatisés.

De ce fait, j'ai émis les questions adjacentes en demande une réponse claire aux questions 5,6 et 5,7. Il est important de prendre connaissance des questions et des attentes.

Si nous regardons la question 5,7, celle-ci demande explicitement si une validation des systèmes informatisés est réalisée et documentée chez le fournisseur-distributeur. Nous pouvons voir via les réponses du fournisseur qu'il utilise des systèmes informatiques vu qu'il nous joint la procédure liée. Généralement, une entreprise de distribution possède un ERP afin de gérer les flux liés au stock de matières (réception, quantité, date, emplacement, envoi, etc.).

Maintenant, si nous centrons nos propos sur la question 5,6 relative aux audits trails.

Selon la définition de la FDA (43) :

« Un audit trail désigne un enregistrement électronique sécurisé, généré par ordinateur et horodaté qui permet de reconstituer le déroulement des événements liés à la création, à la modification ou à la suppression d'un enregistrement électronique. Par exemple, l'audit trail d'une analyse de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) doit inclure le nom d'utilisateur, la date/l'heure de l'analyse, les paramètres d'intégration utilisés et

les détails d'un retraitement, le cas échéant. La documentation doit inclure la justification du changement pour le retraitement ».

Nous voulions ici vérifier si le fournisseur possède une méthode de contrôle assurant la Data Integrity.

À la vue de la réponse datée du 02/02/2022, le fournisseur n'a pas la possibilité ou ne réalise pas ce type de contrôle. J'ai ainsi identifié le point comme un écart.

- Écart Majeur : Absence de réalisation d'audits trails.

Toutefois, à la vue de la taille de la structure du fournisseur et au vue de la présence de l'utilisation d'un logiciel de contrôle de stock, il m'a semblé judicieux d'organiser une visioconférence afin d'obtenir de vive voix des renseignements sur ce sujet. Après échange, j'ai retranscrit les informations du fournisseur et levé l'écart initialement présent. Au cours de l'échange, un point de suivi a été fixé afin de définir une fréquence de contrôle pour assurer l'intégrité des systèmes informatisés.

6.1.2.1.11 Intérêt du processus pour les acteurs

Dans cet exemple et dans ce processus, l'importance est de comprendre le fonctionnement et les procédés mis en place par le fabricant et/ou distributeur au niveau de l'ensemble de ces domaines et infrastructures. Le principe du processus d'audit est de contrôler et d'assurer le respect du fournisseur au référentiel d'intérêt mais surtout de visualiser la pertinence des actions réalisées pour y parvenir. Il est primordial de prendre en compte la criticité de la matière première fournie et la société audité. L'audit a bien entendu pour but de garantir que le fournisseur est capable de fournir une matière première ou des articles de conditionnement conformes aux exigences de qualité et de sécurité des produits pharmaceutiques.

Néanmoins, il ne faut pas négliger l'intérêt de ce processus pour la société auditée. L'audit fournisseur est bénéfique pour les fournisseurs car il leur permet de démontrer leur engagement en faveur de la qualité et de la sécurité de leurs produits et services. Les audits permettent aux fournisseurs d'identifier les domaines à améliorer pour répondre aux exigences des clients et aux normes réglementaires, ce qui peut améliorer la qualité de leurs produits et services et assurer leur conformité aux exigences de l'industrie. Les audits peuvent également aider les fournisseurs à accéder à de nouveaux clients, notamment les grandes entreprises qui ont des normes élevées en matière de qualité et de conformité. Les fournisseurs peuvent ainsi renforcer la relation avec leurs clients et réduire les coûts en identifiant les inefficacités dans leurs processus et en les améliorant. Les audits fournisseurs peuvent également aider les fournisseurs à identifier les risques et les non-conformités potentiels avant qu'ils ne deviennent des problèmes coûteux. En résumé, les fournisseurs qui réussissent les audits peuvent utiliser cela comme une preuve de leur engagement en faveur de la qualité et de la conformité, ce qui peut les aider à se différencier de la concurrence.

6.1.2.2 Déroulement du processus d'audit physique

Après avoir abordé en précision le processus d'audit documentaire, il me paraît important d'expliquer le déroulement d'un audit physique, c'est-à-dire d'un audit « sur le terrain ». Ce type d'audit est généralement réalisé dans le cas d'un fournisseur de matière première évalué comme critique ou dans un audit de suivi afin de vérifier la mise en place des actions identifiées auparavant. Les audits physiques peuvent bien entendu être achetés et sous-traités à une entreprise tiers spécialisée.

L'intérêt de ce processus reste identique pour notre laboratoire. Sécuriser la chaîne d'approvisionnement et garantir que les produits achetés chez notre

fournisseur sont conformes aux exigences internes et réglementaires de qualité et de sécurité des produits pharmaceutiques.

Voici les étapes clés pour un processus d'audit physique chez un fournisseur :

1 – Planification de l'audit : Notre laboratoire va planifier l'audit en fonction des risques associés au fournisseur, à la criticité de la matière première fournie et au niveau de confiance qu'elle accorde au fournisseur. Les informations sur le fournisseur tel que l'historique des performances, les données analytiques, les certifications et les évaluations précédentes sont prises en compte, généralement à travers l'analyse de risque liée.

2 – Préparation de l'audit : Avant l'audit, une équipe pluridisciplinaire va être formée. Généralement, on va inclure un membre de l'Assurance Qualité Fournisseurs avec au minimum une personne experte dans le domaine de la société à auditer et un représentant du service réglementaire et approvisionnement. En amont, l'équipe va préparer une liste de vérification des points à examiner avant l'audit.

3 – Réalisation de l'audit : L'audit est réalisé sur le site identifié du fournisseur (fabricant ou distributeur). Les membres de l'équipe vont examiner les installations, les pratiques de fabrication de la matière d'intérêt et la cohérence entre les documents et les actions liées.

4 – Évaluation des résultats de l'audit : Le membre de l'Assurance Qualité va ainsi réaliser un rapport d'audit afin de communiquer les résultats et déterminer si le fournisseur est conforme aux exigences internes et réglementaires de qualité et de sécurité des produits pharmaceutiques. Les non-conformités constatées durant l'audit vont être identifiées et classées en fonction de leur gravité.

5 – Plan d'action corrective (le cas échéant) : Le fournisseur est informé des non-conformités identifiées pendant l'audit et un plan d'action corrective est élaboré. Le fournisseur va devoir mettre en place des mesures correctives pour

remédier à ce plan. Généralement, il y a des échanges de discussion entre les deux parties.

6 – Suivi de l'audit : Un suivi est effectué pour vérifier la mise en place des mesures correctives efficaces. Si les non-conformités ne sont pas corrigées de manière satisfaisante, des actions supplémentaires peuvent être mise en place et le contrat avec le fournisseur peut être remis en question.

7 SUIVI DES FOURNISSEURS

7.1 SUIVI DES PERFORMANCES FOURNISSEURS

7.1.1 OBJECTIF ET INDICATEURS

Le suivi des performances fournisseurs est un processus qui consiste à évaluer régulièrement les fournisseurs de notre laboratoire en fonction de critère prédéfinis. Au niveau du service d'Assurance Qualité Fournisseurs, nous suivons les fournisseurs par le biais du processus d'audit précédemment expliqué. Néanmoins, pour suivre les performances des fournisseurs, notre laboratoire a mis en place un système de mesure et de suivi basé sur des indicateurs clés (KPI) comme le taux de non-conformité analytiques, le taux de livraison à temps, le taux de retour produits et le taux de réclamation qualité interne à la processabilité.

Chaque laboratoire va avoir ses propres indicateurs qui permettent de déceler une faille dans les performances de ces fournisseurs. Généralement, ils sont inscrits dans des tableurs automatisés permettant d'obtenir une vision régulière tout en prévoyant des objectifs définis avec chaque fournisseur.

Il est ainsi important de communiquer régulièrement avec les fournisseurs afin de discuter de leurs performances et des opportunités d'améliorations.

7.1.2 CREATION D'UNE BASE DE DONNEES FOURNISSEURS – BDD

7.1.2.1 Objectif

La création d'une base de données fournisseurs dans un service d'assurance qualité des fournisseurs vise à centraliser les informations sur les fournisseurs de l'entreprise, ce qui facilite la gestion et l'évaluation de leurs performances. Les objectifs de cette base de données sont multiples : suivre et évaluer les performances des fournisseurs, gérer les relations avec les fournisseurs, gérer la chaîne d'approvisionnement et réduire les coûts. En collectant et en stockant les données sur les performances des fournisseurs, la base de données permet d'identifier les fournisseurs qui ne répondent pas aux normes de l'entreprise et de déterminer les actions à entreprendre pour améliorer leur performance. Elle facilite également la communication avec les fournisseurs et aide à garantir que nos relations sont mutuellement bénéfiques. En outre, la base de données permet de mieux suivre les dépenses et les coûts associés aux fournisseurs, ce qui facilite la négociation des contrats et des conditions d'achat.

7.1.2.2 Exemple de cas

Au sein de notre laboratoire, il a fallu établir une base de données actuelle contenant plusieurs indicateurs et reliant directement un fournisseur avec les matières premières fournies. L'intérêt était d'obtenir une base de données consultable pour l'ensemble des activités transverses et mise à jour mensuellement.

Pour ce faire, j'ai réalisé un document couplé avec un tableur regroupant l'ensemble des données des fournisseurs extraite à partir de l'ERP. De plus, j'ai croisé ces données avec la documentation de l'ensemble de nos audits stockés sur un drive. J'ai distingué les composants en onglets (excipients / article de conditionnement primaire / article de conditionnement secondaire / gaz /

matière première biologique) pour permettre facilement aux experts d'accéder à la section les concernant.

Pour chaque fournisseur, on retrouve les informations suivantes :

- Fournisseur concerné
- Business (*Actif (encore en cours) / Inactif (fournisseur Back-up de la chaîne principale / Arrêt du Business)*)
- Activité du fournisseur (*Producteur / Distributeur / Producteur-Distributeur / Back-up*)
- Adresse du site concerné (*dans le cas où le fournisseur a différents sites*)
- Pays
- Key Product (*Oui/Non/#N/A*)
- Composants concernés
- Année du dernier audit (*XXXX*)
- Type d'audit (*Physique/Documentaire/Remote*)
- Nature de l'audit (*Qualification initiale/Recyclage/Pour cause*)
- Degré de satisfaction (*Satisfaisant/Acceptable/Insatisfaisant/En cours*)
- Plan d'action (*Oui/Non/A définir*)
- Contrat Qualité en place (*Oui/Non/En cours*)
- Identifiant du Contrat Qualité
- Année théorique du processus de recyclage d'audit (*XXXX*)
- Commentaire

L'obtention de cette banque de données a permis de mettre en valeur des indicateurs revus trimestriellement et présentés ci-dessous :

Figure 23 : Indicateur de suivi de la banque de données et objectif associés

| Marqueurs | Titres | Objectifs |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I - Evolution annuelle | 1 - Répartition des fournisseurs par type de composants | - Visualiser le nombre de fournisseurs par type de composants et au global. |
| | 2 - Accroissement du nombre de fournisseurs (année en cours) | - Visualiser le nombre d'audits à réaliser sur l'année en cours |
| | 3 - Plan d'audits (année en cours) | - Visualiser le nombre de nouveaux fournisseurs ajoutés sur l'année en cours |
| II - Qualité | 1 - Avancement du plan de remédiation des Contrats Qualité | - Visualiser l'avancement du plan de remédiation des contrats Qualité industriel. L'objectif de ce plan est de contractualiser les activités entre les fournisseurs et Virbac et ainsi pérenniser la chaîne d'approvisionnement. |
| | 2 - Degré de satisfaction Qualité des fournisseurs actifs | - Observer la répartition du degré de satisfaction qualité générale des fournisseurs. |
| III - Sécurité Composant | 1 - Zone géographique d'approvisionnement | - Identifier le découpage des zones géographiques où se situent nos fournisseurs. Evaluer le risque potentiel d'une rupture en cas de situation à risque (Crise sanitaire / Guerre / Augmentation du prix des ressources / Changement de réglementation du pays / etc.). |

Mon analyse basée sur 3 marqueurs principaux se divise en 6 indicateurs avec des objectifs complémentaires. Les indicateurs sont par définition, des outils de mesures utilisés pour évaluer et quantifier différents aspects d'un processus. Dans ce cas, ils mettent en lumière la performance globale de la gestion des fournisseurs en visualisant l'évolution annuelle des fournisseurs au niveau quantitatif, qualitatif et géographique. En mesurant la performance, ces indicateurs vont permettre de suivre le progrès des équipes en visualisant l'évolution des audits fournisseurs dans le temps. Ils fournissent des informations pertinentes pour la prise de décision éclairées en identifiant rapidement les problèmes et les opportunités.

En suivant leurs évolutions, on peut repérer les ajustements et améliorations. Par exemple, mon laboratoire avait pour objectif de recentrer ces distributeurs en France pour éviter les potentiels défauts d'approvisionnement liés aux ruptures d'approvisionnement plus significatives dans la période actuelle.

En résumé, la présence d'indicateurs est un outil précieux à tout niveau dans le cas d'une société souhaitant suivre et améliorer ces performances.

7.2 AMELIORATION ET PERENNISATION DES RELATIONS

7.2.1 CONTRAT QUALITE

7.2.1.1 Définition et objectif

Un contrat qualité fournisseur est un accord formel entre notre laboratoire et l'un de nos fournisseurs. Généralement biparti, il va définir les normes et les attentes en matière de qualité des produits fournis par ledit fournisseur. Les éléments courants présents dans un tel contrat comprennent :

- Les parties prenantes : Cette section du contrat va inclure les noms et les coordonnées de chaque partie. Cela peut bien entendu inclure des informations sur les entités affiliées ou certains sous-traitants impliqués dans des étapes en amont de fabrication du produit fourni à notre laboratoire.
- Description du produit fourni : On retrouve une description claire et détaillée du produit qui peut inclure des schémas, des plans ou des dessins techniques pour les articles de conditionnement primaire ou secondaire.
- Critères de qualité : Cette section va spécifier les normes de qualité suivies et respectées par le produit fourni ainsi que les spécifications liées aux différentes caractéristiques analytiques (Pharmacopée Européenne...). On retrouve aussi des critères spécifiques à notre demande.
- Les méthodes d'inspections et de tests : On va retrouver les différents tests réalisés sur les produits fournis ainsi que les méthodologies liées avec les fréquences d'inspections. On retrouve les informations sur les inspections en cours de production, en fin de production et la fréquence de contrôle.
- Les délais de livraison et les modalités de paiement : On remarque souvent les détails et les modalités du transport des produits entre les deux parties.
- La responsabilité de chaque partie : Cette section du contrat doit spécifier les responsabilités de l'acheteur et du fournisseur en matière de qualité, ainsi que les procédures de notification et de résolution des problèmes. Les responsabilités peuvent inclure des exigences en matière de documentation,

des exigences en matière de conformité réglementaire, des exigences en matière de notification des problèmes de qualité, des exigences en matière de rapports, etc.

- Les différentes clauses de non-conformité, de confidentialité, de résiliation et post-contrat.

Indépendamment de l'aspect très réglementaire, le contrat qualité est un outil essentiel pour établir des attentes claires, assurer la qualité des produits, réduire les coûts de non-qualité et renforcer la relation fournisseur-acheteur tout en favorisant l'atmosphère d'amélioration continue. Le contrat permet de fournir des produits de qualité élevée et constante dans le temps.

7.2.1.2 Processus de gestion

La mise en place d'un contrat qualité avec un fournisseur est un processus long et fastidieux qui s'étale généralement sur 4 à 6 mois en fonction des dossiers et de leur complexité. Il est fondamental pour le service d'Assurance Qualité Fournisseurs d'avoir une approche méthodique et rigoureuse pour gérer l'ensemble de ces contrats et leur mise en place de façon optimale.

De ce fait, il est intéressant d'étaler lesancements sur l'année comme sur les audits. Généralement, le contrat complet et signé suit les premières livraisons. Néanmoins, certains contrats sont finalisés bien en aval des premiers échanges commerciaux, on distingue ainsi ces contrats en les incluant dans un plan de remédiation. Finalement, le processus de lancement comprend les contrats « classiques » et ceux du plan de remédiation.

Dans le cadre de la gestion de ces contrats, il est important d'identifier les fournisseurs clés. Ce type de fournisseurs est généralement défini via leur impact plus conséquent sur les produits vendus par notre laboratoire. On inclut dans cette catégorie « clé », les fournisseurs de matières premières entrant dans la composition de produits finis biologiques comme les vaccins étant donné le

caractère qualitatif et réglementaire lourd imposé à ce type de produit mais aussi les fournisseurs dit « quantitatif », c'est-à-dire fournissant de nombreux composants ou un composant entrant dans un médicament porteur pour notre laboratoire.

Ces fournisseurs sont ensuite évalués en termes de risque, de performance, de compétence et de capacité et de capabilité. L'objectif est de déterminer les attentes de notre laboratoire vis-à-vis des fournisseurs pour définir les exigences du contrat qualité lié.

8 CONCLUSION

En conclusion, cette thèse a mis en évidence l'importance de l'Assurance Qualité Fournisseurs pour garantir la qualité et les services des fournisseurs dans l'industrie pharmaceutique. La mise en place d'une stratégie holistique qui minimise les risques tout en assurant un produit de qualité améliore irrémédiablement la satisfaction des clients. En conséquence, les entreprises investissent massivement dans le développement de programmes d'Assurance Qualité bien conçus, incluant les normes et les réglementations en vigueur, afin d'améliorer et maîtriser la totalité des activités.

L'engagement de la direction est également essentiel pour garantir l'efficacité et la durabilité de ces programmes. Un programme d'Assurance Qualité Fournisseurs offre de puissants avantages, notamment la réduction des coûts et la minimisation des risques qui contribuent tous deux à la continuité des activités tout en protégeant la réputation et la rentabilité d'un laboratoire.

Il est fondamental de souligner que l'Assurance Qualité dans son ensemble est devenu un enjeu majeur pour les entreprises souhaitant se différencier de leurs concurrents sur le marché. Contributeur essentiel à leur image de marque, il s'agit d'une approche indispensable pour les entreprises souhaitant offrir des produits et des services de qualité supérieurs à leurs clients, tout en garantissant un succès à long terme.

9 BIBLIOGRAPHIE

1. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
2. Chapitre IV : La protection des animaux. (Articles L214-1 à L214-23) - Légifrance [Internet]. [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006152208/>
3. Coste C, Oggero N, Mormède P, Boissy A. Bien-être animal. 19 déc 2018 [cité 19 avr 2023]; Disponible sur: <https://hal.inrae.fr/hal-03684863>
4. Easy BM. On vous livre 3 façons de réduire les coûts de la chaîne d'approvisionnement [Internet]. Buy Made Easy. 2017 [cité 21 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.buymadeeasy.com/3-facons-de-reduire-couts-de-chaine-dapprovisionnement/>
5. Quels sont les différents types de flux de la Supply Chain ? - SupplyChainInfo [Internet]. 2022 [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.supplychaininfo.eu/faq/quels-differents-types-flux-supply-chain/>
6. Bonnes pratiques - Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) [Internet]. ANSM. [cité 21 avr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-mpup>
7. Article L5141-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021666237/2014-10-15
8. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires (version consolidée - décision n° 2016-04-143 du 28 avril 2016 et décision n° 2017-04-123 du 5 mai 2017) [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2017 [cité 21 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/bonnes-pratiques-de-fabrication-des-m%C3%A9dicaments-v%C3%A9t%C3%A9rinaires-version-consolid%C3%A9e-d%C3%A9cision-n%C2%B0>
9. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Meeting, Organization WH. Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques [réuni à Genève du 10 au 15 décembre 1990] : trente-deuxième rapport [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 1992 [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39648>
10. Pharmaceutical inspection cooperation scheme (PICs) [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/portails/1808/content/152895>

11. Décision n° 2015-06-182 du 24 juin 2015 relative aux bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments vétérinaires.
12. ISO - ISO 9000 — Management de la qualité [Internet]. ISO. 2021 [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/iso-9001-quality-management.html>
13. ISO - International Organization for Standardization [Internet]. ISO. 2023 [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.iso.org/home.html>
14. Inconnu. Partie 1 : L'échange au centre de l'économie [Internet]. 8 p. (Edition Ellipses). Disponible sur: https://www.editions-ellipses.fr/PDF/9782340007352_extrait.pdf
15. Do B. Norme ISO 9001 - Cours en Master 2 - Management de la Qualité Paris-Saclay. 2021.
16. Daubé M. la maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité. [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01104900/document>
17. Margerand J, Gillet-Goinard F. Manager la qualité pour la première fois. Editions Eyrolles; 2006. 224 p.
18. Lugan F. Management - Cours en Master 2 - Management de la Qualité Paris-Saclay. 2021.
19. Fernandez A. Qu'est-ce que la Roue de Deming PDCA [Internet]. Management et Performance, piloter.org. 2018 [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.piloter.org/qualite/roue-de-deming-PDCA.htm>
20. Dit A. La roue de Deming : la démarche d'amélioration continue [Internet]. EnVol. 2020 [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.envol-entreprise.fr/roue-deming-pdca/>
21. Bezzaze PL. Analyse de l'impact du Lean Management sur la performance des organisations : une méta-analyse.
22. GERESO É. Le lean management : définition, principes et mise en place [Internet]. Le Blog GERESO. 2022 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.gereso.com/actualites/2022/05/04/lean-management-definition-principes-mise-place/>
23. Faion M. Lean Management - Cours en Master 2 - Management de la Qualité Paris-Saclay. 2022.
24. C-QSE. 7 principes de management de la qualité ISO 9001 v2015 [Internet]. Certification QSE. 2017 [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.certification-qse.com/iso-9001-v2015-7-principes-de-management-de-qualite/>

25. Introduction norme ISO 14001 [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.iso.org/files/live/sites/isoorg/files/archive/pdf/fr/introduction_to_iso_14001_fr_ld.pdf
26. AFAQ ISO 15378 – Fabrication d’emballage primaire pour médicaments [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://certification.afnor.org/qualite/certification-iso-15378>
27. UVED [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: https://dicens.mines-paristech.fr/Sites/ISIGE/uvved/risques/1.1/html/2_2-1_2.html
28. Do B. ICH Q9 - Cours en Master 2 - Management de la Qualité Paris-Saclay. 2021.
29. Gestion du risque qualité (ICH Q9) - Partie III [Internet]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/part_iii-ich_q9_fr_def.pdf
30. Faion M. Gestion des Risques - Cours en Master 2 - Management de la Qualité Paris-Saclay. 2022.
31. Définition, outils et avantages du Lean Management [Internet]. Manutan. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.manutan.com/blog/fr/lexique/lean-management-definition-et-outils>
32. Martin B. TIM WOODS: 8 Wastes of Lean Manufacturing | C Tek Lean Solutions [Internet]. C Tek Lean Solutions, Inc. 2020 [cité 21 avr 2023]. Disponible sur: <https://ctekleansolutions.com/blog/tim-woods-8-wastes-lean-manufacturing/>
33. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Analyse_des_modes_de_d%C3%A9faillance,_de_leurs_effets_et_de_leur_criticit%C3%A9&oldid=202276063
34. Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10) [Internet]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf
35. Do B. Le Système Qualité Pharmaceutique: Composante majeur du Management de la Qualité - Cours en Master 2 - Management de la Qualité Paris-Saclay.
36. ICH Q8 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ich.org/>
37. Roché Y. Les nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique ICH Q8, Q9 et Q10. 2011;
38. Do B. Quality by Design: amélioration de la compréhension du lien procédé-produit, pour une meilleure stratégie de contrôle et l’amélioration continue procédé & produit. 2017.
39. Blin A. La fabrication d’un vaccin, un processus très encadré. Actual Pharm. 1 mai 2021;60(606):45-8.

40. Instruction interne du laboratoire : Schéma récapitulatif de la Stratégie de Maîtrise des Procédés et de leurs Paramètres). 2018.
41. Berthet T. Extrait de l'analyse de risque définissant la priorisation des audits à mettre en place pour les fournisseurs de matières premières entrant dans les produits finis biologique - Process. 2022.
42. Berthet T. Extrait de l'analyse de risque définissant la priorisation des audits à mettre en place pour les fournisseurs de matières premières entrant dans les produits finis biologique - Stratégie / Performance et Qualité. 2022.
43. Data Integrity and Compliance With Drug CGMP - Questions and Answers - Guidance for Industry [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/119267/download>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.