



**HAL**  
open science

# Apport des outils digitaux dans l'optimisation de la gestion des risques liés au recours à la sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique

Matthieu Joseph

► **To cite this version:**

Matthieu Joseph. Apport des outils digitaux dans l'optimisation de la gestion des risques liés au recours à la sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04244803

**HAL Id: dumas-04244803**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04244803>**

Submitted on 16 Oct 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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2023

**APPORT DES OUTILS DIGITAUX DANS L'OPTIMISATION DE LA GESTION DES  
RISQUES LIÉS AU RECOURS À LA SOUS-TRAITANCE DANS L'INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

Par M. Matthieu JOSEPH

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 25/09/2023

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Mme le Dr Annabelle GÈZE

Membres :

M. le Dr Luc CHOISNARD (tuteur universitaire)

M. l'Ing. Roberto GARDELLIN (directeur de thèse)

Mme le Dr Florence MATUSSIÈRE-GALZOT

M. le Dr Stéphane SIMON

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

### ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2022 / 2023

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE  
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS  
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOÎT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
ATER	DARRACQ, GHITALLA CLOCK	MARIE		
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 23/11/2022 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
Professeure Emérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	OZCAN	BILGEHAN		
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

Mise à jour le 23/11/2022 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	-	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire  
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection  
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
 CRI : Centre de Recherche INSERM  
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique  
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement  
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
 IAB : Institute for Advanced Biosciences  
 IBS : Institut de Biologie Structurale  
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel  
 MCF : Maître de Conférences des Universités  
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
 PRAG : Professeur Agrégé  
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
 PU : Professeur des Universités  
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
 UMR : Unité Mixte de Recherche  
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

## **Dédicaces**

### *En mémoire de*

#### **Ma mère,**

Pour ton soutien indéfectible et les valeurs que tu nous as transmises.  
Pour ton abnégation, ton courage et ta force, même dans les moments les plus difficiles.  
Pour tout, merci.

### *En remerciement de(s)*

#### **Mes proches,**

Pour le soutien qu'ils me témoignent.

#### **Augustin JACQUELIN, Nils WERTHMANN, Chantal PARIS, Jawhar CHAMI et l'ensemble des membres de l'équipe du projet EM-M.A.R.S.,**

Pour leur aide précieuse dans la rédaction de cet ouvrage.

#### **Membres du Bureau National 2022-2023 de l'ANEPF,**

Pour la confiance que vous m'avez témoignée tout au long de notre mandat au service des étudiants en pharmacie de France et de l'avenir de notre profession.

#### **Membres des Bureaux 2020-2021 et 2021-2022 de l'AGEPI,**

En souvenir de nos années d'engagement en faveur de la filière industrielle grenobloise.

#### **Tous celles et ceux, professionnels comme étudiants, que j'ai eu la chance de rencontrer au cours de ces années,**

Pour nos riches échanges, qui m'ont indéniablement fait grandir professionnellement et personnellement.

## Remerciements

### Présidence du jury

#### **Mme le Dr Annabelle GEZE**

Maître de Conférences des Universités, HDR – Université Grenoble Alpes

En qualité de responsable de la filière industrie de la Faculté de Pharmacie de Grenoble, vous avez été un pilier central dans la formation du pharmacien que m'apprête à devenir. En ce sens, il s'agit d'un honneur de vous voir accepter de présider le jury de cette thèse.

### Membres du jury

#### **M. le Dr Luc CHOISNARD**

Maître de Conférences des Universités, HDR – Université Grenoble Alpes

Etudier à vos côtés fut particulièrement formateur. Votre exigence de sérieux m'aura, sans aucun doute, permis de devenir un meilleur professionnel.

#### **M. l'Ing. Roberto GARDELLIN**

Directeur Santé Mondiale, Sérialisation et Gestion des Risques – External Manufacturing & Supply, Sanofi

Vous avez accepté de m'accompagner dans la réalisation de ce travail et je vous en remercie vivement. Votre expertise, votre patience et vos conseils furent cruciaux.

#### **Mme le Dr Florence MATUSSIÈRE-GALZOT**

Pharmacien, Responsable Performance et Excellence Commerciale – External Manufacturing & Supply, Sanofi

Vous avez immédiatement témoigné une confiance sincère à mon égard. Cette dernière m'aura permis de grandir professionnellement et je tiens à vous en remercier.

#### **M. le Dr Stéphane SIMON**

Pharmacien, Président du Conseil Central de la Section B – Ordre National des Pharmaciens

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse au préluce de mon entrée dans la profession de pharmacien. Je tiens ainsi à vous adresser mes remerciements les plus sincères ainsi que l'expression de ma gratitude.



## Table des matières

Dédicaces.....	5
Remerciements.....	6
Table des matières.....	7
Liste des tableaux et figures .....	10
Liste des abréviations et des unités .....	12
1. Introduction.....	16
2. Rappels contextuels et bibliographiques .....	17
2.1. Organisation de la production pharmaceutique mondiale.....	17
2.1.1. L'industrie pharmaceutique .....	17
2.1.2. La production pharmaceutique.....	19
2.2. La sous-traitance pharmaceutique.....	21
2.2.1. Tendances du secteur de la sous-traitance pharmaceutique.....	22
2.2.2. Rationnel du recours à la sous-traitance .....	24
2.3. Sous-traitance et implications réglementaires .....	25
2.3.1. Cadre et définitions (France).....	25
2.3.2. Gestion qualité et réglementaire des activités externalisées.....	28
2.4. Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur/Life Saving Drugs .....	29
2.5. Gestion des risques.....	31
2.5.1. Cadre et principes .....	31
2.5.1.1. Mise en place du processus (« Initiate QRM process »).....	33
2.5.1.2. Appréciation du risque (« Risk Assessment »).....	33
2.5.1.3. Maîtrise du risque (« Risk Control ») .....	34
2.5.1.4. Revue du risque (« Risk Review »).....	35

2.5.2.	Méthodologie de gestion des risques .....	35
2.5.2.1.	Méthodes de simplification de la gestion des risques.....	35
2.5.2.2.	Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité .....	36
2.6.	Bases de données relationnelles et non-relationnelles .....	37
3.	Système de gestion des risques.....	39
3.1.	Contexte : la révolution managériale par l'avènement de la donnée massive.....	39
3.2.	Définition et objectifs généraux .....	39
3.3.	Cahier des charges.....	40
3.3.1.	Présentation générale .....	40
3.3.2.	Deux approches pour un même système de gestion des risques .....	43
3.3.2.1.	Approche préventive : du produit vers ses composants.....	43
3.3.2.2.	Approche réactive : des composants vers le produit .....	47
4.	EM-M.A.R.S.....	49
4.1.	Présentation du projet .....	49
4.1.1.	Le groupe Sanofi.....	49
4.1.2.	Manufacturing & Supply (M&S) .....	50
4.1.3.	External Manufacturing & Supply (EM&S).....	51
4.2.	Contexte et objectifs .....	53
4.2.1.	Contexte de mise en place du projet .....	53
4.2.1.1.	Stratégie « Play to Win ».....	53
4.2.1.2.	Diagnostic des faiblesses d'EM&S .....	54
4.2.2.	Objectifs du projet.....	55
4.2.3.	Champ du projet .....	55
4.3.	Structuration du projet.....	56

4.3.1.	Phase préalable : création du MasterFile .....	56
4.3.2.	EM-M.A.R.S. V1 .....	58
4.3.3.	EM-M.A.R.S. V2 .....	64
4.3.3.1.	Objectifs généraux .....	64
4.3.3.2.	Structuration opérationnelle du projet .....	66
4.3.3.3.	Détails du contenu et des fonctionnalités d'EM-M.A.R.S. V2 .....	66
4.3.3.4.	Implémentation des données « Risk ».....	72
4.3.3.5.	Atteinte des objectifs .....	75
4.4.	Perspectives.....	77
4.4.1.	EM-M.A.R.S. V3 .....	77
4.4.2.	EM-POWER.....	78
5.	Discussion .....	82
6.	Conclusion .....	86
	Références bibliographiques .....	88

## Liste des tableaux et figures

Figure 1 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique (2021).....	17
Figure 2 : Les 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales (2021).....	18
Figure 3 : Etapes de production du principe actif et du médicament.....	20
Figure 4 : Typologie des segments de marché de la production de médicaments selon leur marché et la croissance de leurs ventes attendues à 2020 .....	21
Figure 5 : Marché mondial de la production pour tiers de médicaments en 2015 par zone géographique.....	22
Figure 6 : Activités des producteurs pour tiers .....	25
Figure 7 : Aperçu d'un processus de gestion du risque classique .....	32
Figure 8 : Diagramme causes-effets (diagramme d'Ishikawa) .....	36
Figure 9 : Exemple d'un processus AMDEC .....	37
Figure 10 : Synthèse des caractéristiques des bases de données relationnelles et plates.....	38
Figure 11 : Synthèse des différents niveaux de données à retrouver dans un système de gestion des risques .....	42
Figure 12 : Chaîne d'approvisionnement fictive du médicament X .....	46
Figure 13 : Carte topographique de la Thaïlande en octobre 2011 .....	48
Figure 14 : Image satellite du Golfe de Thaïlande le 17/10/2011.....	48
Figure 15 : Entités commerciales de Sanofi .....	50
Figure 16 : Responsables des fonctions transverses de Sanofi .....	50
Figure 17 : Organisation de l'entité "Manufacturing & Supply - M&S" .....	51
Figure 18 : Organisation de l'entité "External Manufacturing & Supply - EM&S" .....	52
Figure 19 : Bilan de la création du Masterfile .....	57

Figure 20 : Organisation opérationnelle du projet EM-M.A.R.S. V1 .....	59
Figure 21 : Schéma général d'un cycle en V .....	60
Figure 22 : Représentation BPM du processus de fixation du budget annuel d'EM&S .....	61
Figure 23 : Représentation visuelle des besoins métiers (partie 1) .....	61
Figure 24 : Représentation visuelle des besoins métiers (partie 2) .....	62
Figure 25 : Synthèse des différents systèmes internes reliés à EM-M.A.R.S. V1 .....	63
Figure 26 : Définition des rôles et responsabilités pour le modèle de gouvernance des données d'EM-M.A.R.S. ....	63
Figure 27 : Synthèse des objectifs initiaux d'EM-M.A.R.S. V2.....	65
Figure 28 : Détail des attributs constituant la scorecard .....	67
Figure 29 : Résumé des caractéristiques des données Risk .....	72
Figure 30 : Processus de collecte des évaluations de Cybersécurité .....	74
Figure 31 : Synthèse de l'atteinte des différents objectifs d'EM-M.A.R.S. V2 .....	75
Figure 32 : Visualisation de l'environnement d'EM-POWER .....	79
Figure 33 : Tableau de bord présentant les informations génériques des principaux CMOs gérés par EM&S .....	80
Figure 34 : Affichage dynamique des volumes de production sous-traités à certains CMOs sélectionnés .....	80
Figure 35 : Projet d'affichage synthétique des scores de risques d'un CMO donné .....	81

## Liste des abréviations et des unités

<b>AEO</b>	<i>Authorized Economic Operator</i>
<b>AMDEC</b>	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
<b>ANVISA</b>	<i>Agência Nacional de Vigilância Sanitária</i>
<b>API</b>	<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>
<b>AV</b>	<i>Added Value</i>
<b>BDP</b>	Bases de Données Plates
<b>BDR</b>	Bases de Données Relationnelles
<b>BPF</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication
<b>BPM</b>	<i>Business Process Modeling</i>
<b>CA</b>	Chiffre d’Affaires
<b>CAPA</b>	<i>Corrective Action and Preventive Action</i>
<b>CAR-T cells</b>	<i>Chimeric Antigen Receptor – T cells</i>
<b>CFR</b>	<i>Code of Federal Regulations</i>
<b>CHC</b>	<i>Consumer Healthcare</i>
<b>CMO</b>	<i>Contract Manufacturing Organization</i>
<b>CoE</b>	<i>Center of Expertise</i>
<b>CSP</b>	Code de la Santé Publique
<b>CTPAT</b>	<i>Customs-Trade Partnership Against Terrorism</i>
<b>DCO</b>	<i>Data Content Owner</i>
<b>DDO</b>	<i>Domain Data Owner</i>

<b>DDV</b>	Devoir de Vigilance
<b>DS</b>	<i>Data Steward</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EMG</b>	<i>External Manufacturing (ex EM&amp;S)</i>
<b>EM-M.A.R.S.</b>	<i>External Manufacturing – Master Analytics Reporting System</i>
<b>EM&amp;S</b>	<i>External Manufacturing &amp; Supply</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FG</b>	<i>Finished Good</i>
<b>GBU</b>	<i>Global Business Unit</i>
<b>GMID</b>	<i>Global Material Identification</i>
<b>GxP</b>	<i>Good Practices (Pharmaceutical)</i>
<b>HDG</b>	<i>Head of Data Governance</i>
<b>HSE</b>	Hygiène, Santé, Environnement
<b>ICH</b>	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
<b>INT</b>	<i>Intermediates</i>
<b>IPR</b>	Indice de Priorité du Risque
<b>ISO</b>	<i>International Organization for Standardization</i>
<b>IT</b>	<i>Information Technology</i>
<b>KAM</b>	<i>Key Account Manager</i>
<b>LSD</b>	<i>Life Saving Drug</i>
<b>Md€//\$</b>	Milliard(s) d'euros/de dollars
<b>MITM</b>	Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur

<b>M&amp;S</b>	<i>Manufacturing &amp; Supply</i>
<b>OOS</b>	<i>Out Of Specification</i>
<b>OTIF</b>	<i>On Time, In Full</i>
<b>PGP</b>	Plan de Gestion des Pénuries
<b>PMO</b>	Project Management Office
<b>POBOS</b>	<i>Pharma Operations Benchmarking of Solids</i>
<b>PPA</b>	<i>Purchase Price Allocation</i>
<b>PPV</b>	<i>Purchase Price Variance</i>
<b>QP</b>	<i>Qualified Person</i>
<b>QPPV</b>	<i>Qualified Person for Pharmacovigilance</i>
<b>QRM</b>	<i>Quality Risk Management</i>
<b>QTA</b>	<i>Quality Technical Agreement</i>
<b>Q1</b>	Premier Quartile
<b>RH</b>	Ressources Humaines
<b>RSE</b>	Responsabilité Sociétale des Entreprises
<b>T1</b>	1 <sup>ère</sup> estimation des résultats annuels
<b>T2</b>	2 <sup>ème</sup> estimation des résultats annuels
<b>SAP</b>	<i>Systems, Applications and Products for data processing</i>
<b>SF</b>	<i>Semi-Finished Good</i>
<b>SKU</b>	<i>Stock Keeping Unit</i>
<b>SMS</b>	<i>Sanofi Manufacturing System</i>
<b>SMU</b>	<i>Sanofi Manufacturing Unit</i>
<b>SQL</b>	<i>Structured Query Language</i>



<b>STD</b>	<i>Standard</i>
<b>URS</b>	<i>User Requirements Specifications</i>
<b>RFT</b>	<i>Right First Time</i>
<b>VIRP</b>	<i>Vendor Information Risk Program</i>
<b>V1</b>	Version 1
<b>V2</b>	Version 2
<b>V3</b>	Version 3
<b>WS</b>	<i>Workstream</i>

## 1. Introduction

L'industrie pharmaceutique, spécialisée dans la recherche, la fabrication et la commercialisation de médicaments, est un secteur en perpétuelle évolution, tant techniquement, scientifiquement qu'organisationnellement. Pour répondre aux nouveaux enjeux et accroître leur flexibilité, les industriels ont, depuis les 30 dernières années, développé massivement le recours à la sous-traitance de certaines étapes de la chaîne de valeur, à tel point que le secteur de la production médicamenteuse pour tiers connaît une croissance moyenne de 7% par an. Cette stratégie, bien qu'avantageuse sur de nombreux plans, révèle de nouvelles contraintes, au premier rang desquelles la gestion quotidienne des tierces parties. Pour ce faire et afin de réaliser les arbitrages nécessaires à la compétitivité économique des entreprises et à la mise à disposition optimale des thérapeutiques pour les patients, l'accès à des données consolidées et mises à jour est indispensable.

Dans le cadre de cette thèse et en nous appuyant sur l'exemple de Sanofi, nous nous intéresserons aux stratégies déployées par les industriels du médicament pour assurer une gestion fine de leurs produits sous-traités et nous nous demanderons plus particulièrement comment les outils digitaux peuvent-ils aider les laboratoires exploitants à mettre en place une gestion optimale des risques liés au recours à la sous-traitance ?

## 2. Rappels contextuels et bibliographiques

### 2.1. Organisation de la production pharmaceutique mondiale

#### 2.1.1. L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique, à savoir le secteur économique spécialisé dans la recherche, la fabrication et la commercialisation des médicaments, est un secteur en forte expansion. Le marché du médicament à usage humain (objet de la présente thèse) connaît en effet un taux de croissance élevé (6,8% entre 2020 et 2021) et atteint à lui seul 1291 milliards de dollars états-unis (2021). Sur le plan géographique, les marchés nord-américain et européen représentent à eux seuls près de 75% des ventes mondiales (47,2% et 24,5% respectivement en 2021).

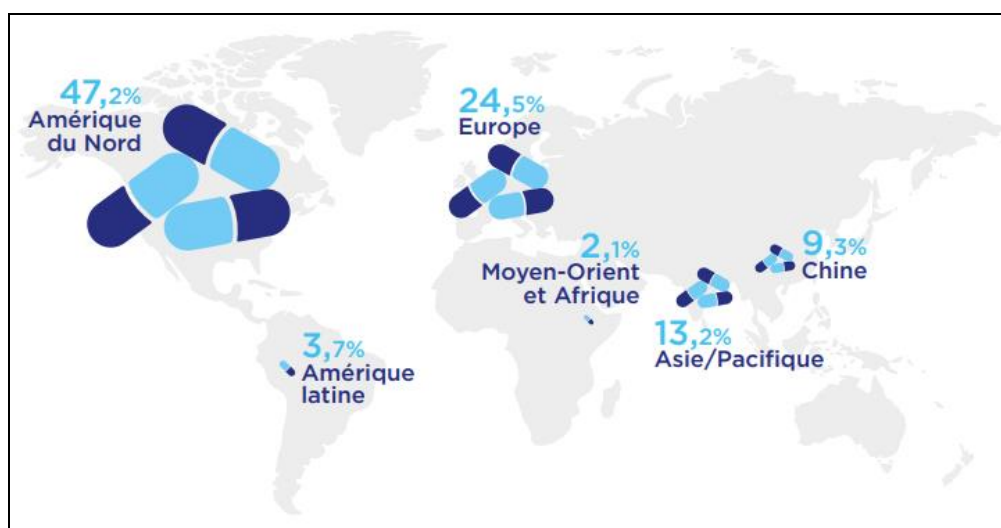


Figure 1 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique (2021) [1]

Au niveau des tendances générales, les entreprises nord-américaines dominent le secteur (5 d'entre-elles faisant partie des 10 principales entreprises pharmaceutiques mondiales en 2021 : Abbvie, Johnson & Johnson, Bristol Myers Squibb, Merck & Co., Lilly) et l'oncologie et

les maladies auto-immunes en sont les premières parts de marché (14,3% et 10,5% respectivement en 2021) [1].

		Chiffre d'affaires PFHT (en Md\$)	Part de marché
1	ABBVIE (Etats-Unis)	66,5	5,2%
2	JOHNSON & JOHNSON (Etats-Unis)	66,5	5,1%
3	NOVARTIS (Suisse)	57,0	4,4%
4	BRISTOL MYERS SQUIBB (Etats-Unis)	48,0	3,7%
5	ROCHE (Suisse)	47,4	3,7%
6	SANOFI (France)	46,6	3,6%
7	MERCK & CO (Etats-Unis)	44,3	3,4%
8	GLAXOSMITHKLINE (Royaume-Uni)	42,9	3,3%
9	NOVO NORDISK (Danemark)	41,3	3,2%
10	LILLY (Etats-Unis)	40,8	3,2%

Les chiffres présentés ci-dessus s'appuient sur des données d'achats hospitaliers et officinaux. Ils n'incluent donc pas les achats d'Etat ou des centres de vaccination (vaccins contre la Covid-19).

**Figure 2 : Les 10 premières entreprises pharmaceutiques mondiales (2021) [1]**

Le secteur a connu de nombreuses mutations dans les dernières décennies. Jusque dans les années 1980, la majorité des entreprises pharmaceutiques constituaient un ensemble « verticalement intégré, depuis la recherche jusqu'à la vente ». Avec la complexification des technologies et des médicaments ainsi que l'accroissement de la concurrence entre laboratoires, ces derniers ont opéré un triple virage [2] :

- Spécialisation des entreprises sur leurs cœurs de métiers respectifs,
- Concentration par fusions-acquisitions (entre 1985 et 2002, les 10 principaux laboratoires ont doublé leur part de marché passant de 20% des ventes à 48%),
- Établissement de relations inter-entreprises afin d'acquérir de nouvelles compétences stratégiques ou technologiques.

Ces transformations ont contribué à la constitution de réseaux stratégiques. Les activités manufacturières ne furent pas épargnées par la tendance, ce qui conduit à une franche augmentation du recours à la sous-traitance.

### *2.1.2. La production pharmaceutique*

Au sein de la chaîne de valeur pharmaceutique, la production constitue un maillon essentiel, charnière entre la recherche & développement et la commercialisation. Le terme de production englobe des sous-activités bien distinctes :

- La production de principes actifs qui comprend les étapes de synthèse chimique et/ou biologique, de fermentation le cas échéant et d'extraction/purification,
- La fabrication du médicament en tant que tel qui correspond à la formulation (mélange du principe actif et de ses excipients) et l'adaptation de la forme galénique (aspect du médicament),
- Le conditionnement avec ses deux sous-types : primaire (en contact direct avec le médicament) et secondaire (pas en contact avec le médicament et qui contient le conditionnement primaire).

L'ensemble de ces activités peuvent être résumées ainsi :

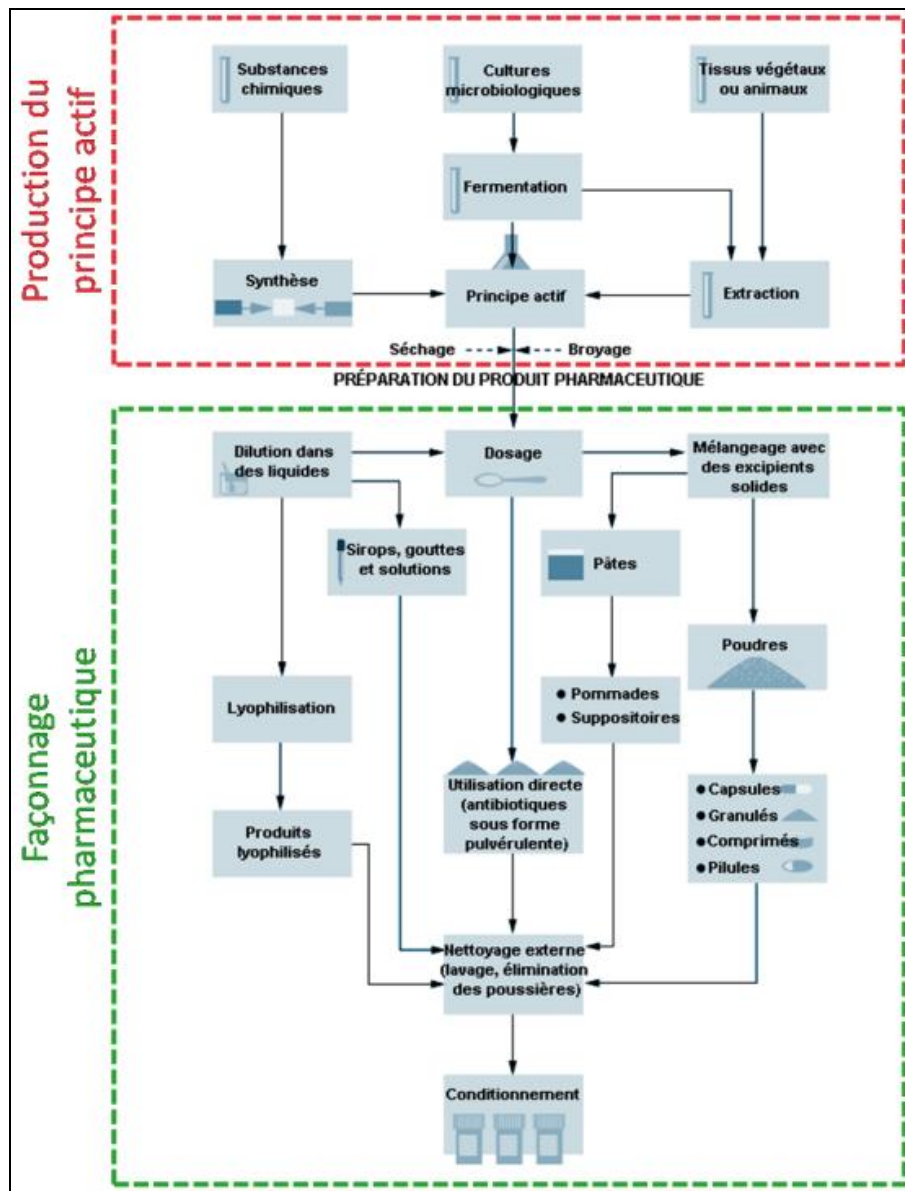


Figure 3 : Etapes de production du principe actif et du médicament [3]

En outre, le marché pharmaceutique a vocation à répondre à de multiples situations thérapeutiques. Pour ce faire, au fur et à mesure des développements et découvertes, le secteur a développé un portefeuille considérable de médicaments composé de multiples formes pharmaceutiques (solides, semi-solides, liquides...). Les formes pharmaceutiques à administration orale dominent le marché [4] compte-tenu de leur facilité et sécurité d'utilisation. Toutefois, d'un point de vue économique et au vu des tendances d'innovation, ces formes revêtent une compétitivité relative. En effet, les formes injectables sont en pleine

expansion car celles-ci sont une option de choix pour assurer l'administration des produits biologiques innovants (anticorps monoclonaux, CAR-T cells...) :

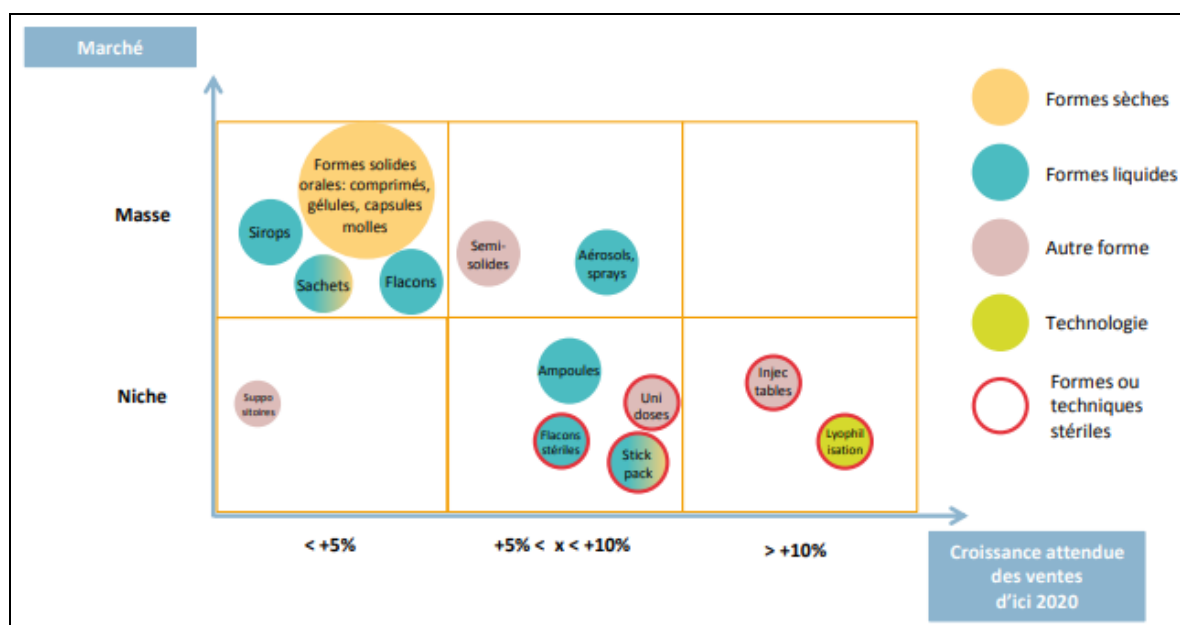


Figure 4 : Typologie des segments de marché de la production de médicaments selon leur marché et la croissance de leurs ventes attendues à 2020 [3]

D'un point de vue général, deux modèles de production pharmaceutique sont distingués :

- La production en propre : sur un site appartenant au laboratoire exploitant,
- La production pour tiers (sous-traitance) : au sein d'un site indépendant et rémunéré pour produire pour le compte de l'exploitant.

## 2.2. La sous-traitance pharmaceutique

Comme évoqué précédemment, la production pharmaceutique a fortement évolué ces 30 dernières années avec le développement important du recours à la sous-traitance. Cette transformation a principalement pris forme par le rachat des sites de production des grands laboratoires pharmaceutiques.

### 2.2.1. Tendances du secteur de la sous-traitance pharmaceutique

Le marché mondial de la sous-traitance pharmaceutique est en plein essor : d'une valeur de 32 milliards d'euros en 2012, celui-ci a atteint près de 45 milliards en 2015. 7 ans plus tard (2022), sa valeur était estimée à 125 milliards d'euros (136 Md\$) et les prévisions indiquent que celle-ci devrait avoisiner les 145 milliards d'euros (158 Md\$) en 2025, avec un taux de croissance annuel moyen de 7% [5].

Sur le plan géographique, la répartition des leaders mondiaux suit celle de l'industrie pharmaceutique dans son ensemble (cf. 2.1.1.) : l'Amérique du Nord (20 Md€) et l'Europe de l'Ouest (12 Md€) représentent les 2 pôles dominants de cette activité (montants de 2015).



Figure 5 : Marché mondial de la production pour tiers de médicaments en 2015 par zone géographique [3]

Cette domination s'explique notamment par l'origine des sites de production aujourd'hui exploités par les entreprises sous-traitantes. En effet, ces régions étaient originellement fortement dotées en sites industriels pharmaceutiques. Petit à petit, les grandes firmes pharmaceutiques ont cédé leurs unités de production à des repreneurs qui sont alors devenus leurs sous-traitants par le biais de contrats d'exclusivité. A titre d'illustration, en



France, 30 sites ont été cédés à des sous-traitants entre 1999 et 2014 et ces derniers représentaient, en 2017, 55% des sites de production pharmaceutique du territoire. Cette tendance à la cession des sites peut s'expliquer par 5 grands facteurs [3] :

- L'expiration des brevets des blockbusters (ex : perte du brevet de 30 blockbusters entre 2010 et 2014) : l'arrivée consécutive sur le marché des génériques a entraîné une forte baisse des prix et une baisse concomitante de l'intérêt économique de leur production en propre,
- La spécialisation du marché pharmaceutique : au gré des innovations, les produits pharmaceutiques sont devenus davantage spécialisés (secteurs de niche, multiples adaptations galéniques...) entraînant alors une baisse des volumes produits de chaque spécialité individuellement et l'explosion du nombre de ces dernières,
- La baisse de la productivité de la recherche & développement (diminution par 2 du nombre d'essais cliniques entre 2000 et 2010) due à l'augmentation des coûts de recherche (pathologies rares et complexes) et des contraintes réglementaires préenregistrement (essais davantage approfondis) : les laboratoires ont alors dû consacrer plus de fonds à la recherche tandis que leurs unités de production n'étaient pas toutes exploitées (ou insuffisamment pour garantir une rentabilité satisfaisante),
- Les vagues de fusion-acquisition : au gré des investissements, certains laboratoires se sont retrouvés propriétaires d'un trop grand nombre de sites comparativement à leurs besoins (ex : en 2012, Pfizer possédait plus de 100 sites industriels dont certains exploités à moins de 40% de leur capacité),

- La convergence des règles de fixation des prix des médicaments dans les principaux pays occidentaux, conduisant à d'importantes baisses de prix.

### 2.2.2. *Rationnel du recours à la sous-traitance*

En sus des raisons originelles ayant conduites à l'explosion du nombre de sites de sous-traitance, ces derniers ont aussi su s'adapter pour répondre davantage aux attentes des firmes pharmaceutiques.

Tout d'abord, les producteurs sous-traitants ont parfois mis en place une offre de services « intégrée » pour être en mesure de répondre à la diversité des demandes des clients. Au-delà de la simple activité manufacturière, les sous-traitants ont développé leur offre de services en amont et en aval : ils proposent des services de développement (développement de procédés, production de lots cliniques, études de stabilité...) mais aussi la réalisation des conditionnements secondaires voire la gestion des transports. En outre, ils proposent également en parallèle des services extra-productifs et notamment réglementaires pour accompagner les laboratoires exploitants dans les procédures administratives (production de données pour l'enregistrement du produit, rédaction du dossier d'AMM...). Ces offres « clé en main », au-delà de satisfaire leurs clients traditionnels, intéressent également de nouveaux acteurs : les *Virtual Pharma Companies*. Ces structures exploitent des molécules candidates mais ne disposent pas des ressources en propre pour assurer leur développement et leur fabrication et doivent inévitablement faire appel à la sous-traitance.

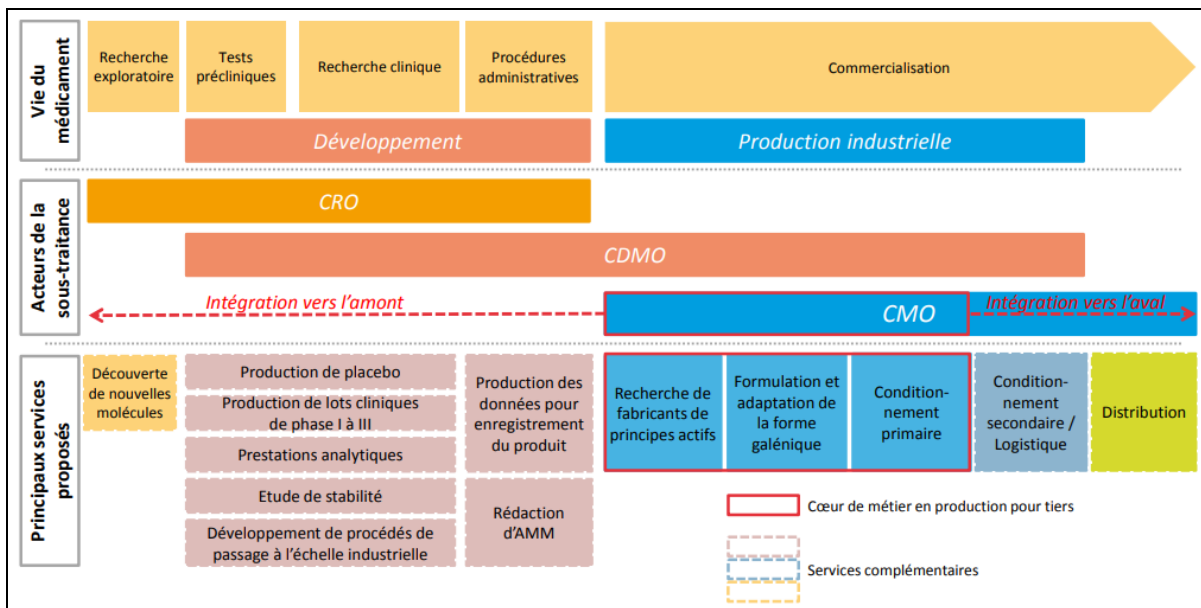


Figure 6 : Activités des producteurs pour tiers [3]

En plus de leur offre complète de service, les producteurs sous-traitants ont flexibilisé leur outil de production. En effet, leurs directions ont rapidement intégré que pour assurer la rentabilité de leurs sites et exploiter leurs capacités au maximum, ils devaient gagner en agilité pour ainsi répondre à tout type de demandes (petits et grands volumes, technologies simples et poussées, accréditations FDA, EMA, ANVISA...). Par ailleurs, cela participe à l'un des objectifs des grands groupes pharmaceutiques : rationaliser le nombre de fournisseurs. Cette flexibilité permet à un sous-traitant de répondre à davantage de demandes (voires toutes) et ainsi devenir le partenaire de confiance privilégié de ses clients.

## 2.3. Sous-traitance et implications réglementaires

### 2.3.1. Cadre et définitions (France)

L'article R. 5124-2 du Code de la Santé Publique (CSP) définit les différents acteurs impliqués dans la fabrication et la distribution en gros des médicaments à usage humain. A ce titre,

celui-ci distingue deux grandes catégories d'acteurs, particulièrement pertinents au sujet de la sous-traitance pharmaceutique :

- **Le fabricant** : « l'entreprise ou l'organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à la fabrication de médicaments [...]. La fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, telles qu'elles sont définies par les bonnes pratiques [...]. »
  
- **L'exploitant** : « l'entreprise ou l'organisme se livrant à l'exploitation de médicaments [...]. L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes. L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché [...], soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit. »

A noter qu'une entreprise peut revêtir cumulativement les 2 qualités sus-mentionnées.

En outre, l'article L. 5121-5 du CSP dispose que « la préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros et l'activité de courtage de médicaments ainsi que la pharmacovigilance, doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques [...] ».

Ces exigences visent à garantir que l'ensemble des activités aboutissant à la prise d'un

médicament par le patient soient réalisées avec une exigence de sécurité et d'efficacité. En ce qui concerne les activités de production, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) édite et révisé les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) qui sont un référentiel opposable pour la fabrication de tous les médicaments commercialisés en France.

Enfin, « toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien » (article L. 5124-2 du CSP) et « tout acte pharmaceutique est effectué sous le contrôle effectif d'un pharmacien » (article R. 5124-19 du CSP). Les activités industrielles étant considérées comme telles, un pharmacien responsable (ainsi que ses suppléances) doit être nommé dans tout laboratoire pharmaceutique. L'étendue de ses missions sont définies à l'article R. 5124-36 du CSP et contiennent, entre autres, l'organisation et la surveillance de « l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme, et notamment la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots, la distribution, l'importation et l'exportation des médicaments [...] ainsi que les opérations de stockage correspondantes » et la signature des « demandes d'autorisation de mise sur le marché présentées par l'entreprise [...] et toute autre demande liée aux activités qu'il organise et surveille ». En cas de manquement à ses obligations, sa responsabilité peut être engagée devant les juridictions disciplinaires (manquement aux obligations déontologiques), civiles (dommage à autrui) et pénales (infraction à la loi) [6].

### 2.3.2. Gestion qualité et réglementaire des activités externalisées

La sous-traitance, comme développé précédemment, offre de nombreux avantages aux laboratoires exploitants. Toutefois, sur un plan réglementaire, le recours à la sous-traitance ne dispense pas le laboratoire exploitant de ses responsabilités et l'engage même dans des démarches supplémentaires puisqu'il doit garantir la qualité et la sécurité de son médicament produit par un tiers. Ces obligations sont décrites dans le Chapitre 7 des Bonnes Pratiques de Fabrication.

A ce titre, les BPF imposent un principe simple : la définition appropriée, convenue et contrôlée de toute activité externalisée. Pour ce faire, un contrat doit être établi entre le laboratoire exploitant et son sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie. Ce contrat est fréquemment dénommé « *Quality Technical Agreement – QTA* » et doit préciser les responsabilités respectives et processus de communication. Il spécifie qui doit réaliser chaque étape de l'activité externalisée et doit permettre, par ailleurs, au laboratoire exploitant d'auditer (« processus méthodique, indépendant et documenté, permettant d'obtenir des preuves objectives et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits » – norme ISO 19011:2018) les activités réalisées, pour son compte, par le sous-traitant.

En outre, le donneur d'ordre (laboratoire exploitant) doit mettre en place un système de gestion des risques et de maîtrise des activités externalisées comprenant, entre autres :

- L'évaluation de la légalité, de l'aptitude et de la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées ainsi que le respect des principes des BPF par le sous-traitant,

- Le contrôle, par lui-même ou sur la base de la confirmation par la personne qualifiée (pharmacien responsable en France) du sous-traitant, que tous les produits et composants qui lui sont livrés ont été traités conformément aux BPF et à l'AMM.

#### 2.4. Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur/Life Saving Drugs

Les pénuries de médicaments sont un phénomène en pleine explosion en France. En effet, on dénombre 3747 ruptures (ou risques de rupture) de médicaments en 2022, contre 2160 en 2021 [7, 8]. Toutefois, toutes les situations de tension ne sont pas à risque de ruptures de prise en charge sur le plan sanitaire. En ce sens, l'article 151 de la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé insert dans le CSP la définition des Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM). Son article L. 5111-4 les définit en effet tels que « les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie ».

Face à ces ruptures pouvant entraîner des ruptures de soins, les industriels du médicament exploitant ces MITM en France doivent mettre en place un Plan de Gestion des Pénuries (PGP). Cette obligation fait l'objet d'un décret entré en vigueur le 1<sup>er</sup> septembre 2021 (décret n°2021-349 du 30 mars 2021) et impose que ce PGP comprenne, au-delà des informations sur le médicament concerné :

- Une appréciation des risques pouvant conduire à une rupture de stock,
- Les moyens de maîtrise prévus pour lutter contre ces risques (ex : stocks de sécurité, sites alternatifs de fabrication de la substance active et du produit fini...),

- Les mesures de gestion en cas de risque de rupture ou de rupture avérée (ex : contingentement du stock résiduel, alternatives thérapeutiques, information des professionnels de santé et des patients, importation de médicaments...).

Les manquements à ces obligations sont définis à l'article L. 5423-9 du CSP et des sanctions y sont assorties (annexe 3 des lignes directrices relatives à la détermination des sanctions financières – ANSM [9]) :

- Montant de base : 20 % du chiffre d'affaires réalisé lors du dernier exercice clos pour le produit,
- Astreinte journalière pour chaque jour de rupture constatée : 20 % du chiffre d'affaires journalier moyen réalisé en France par l'entreprise au titre du dernier exercice clos pour le produit considéré (30 % en cas de récidive).

Au sujet de ces *Life Saving Drugs* (LSD), il est à noter qu'il existe une immense disparité entre les pays en ce qui concerne les champs d'application et les sanctions encourues. La gestion de ces LSD représente ainsi un défi majeur pour les laboratoires exploitants qui doivent mettre en place des plans d'action satisfaisant l'ensemble des règles des pays de commercialisation de leurs produits. A titre d'exemple, Sanofi a mis en place un certain nombre de procédures visant à définir une méthode pour traiter ces problématiques (mise en place d'un comité de gestion des alertes produit, définition d'un processus de déclaration avec des délais à respecter, constitution et analyse des stocks, mise en évidence des alternatives thérapeutiques, contingentement...). Ce travail requiert une coordination entre une multitude des fonctions : affaires médicales, pharmacovigilance (dont *Qualified Person*



*for Pharmacovigilance – QPPV*), assurance qualité (dont *Qualified Person (QP)* – Pharmacien Responsable), affaires réglementaires, logistique, affaires juridiques, communication...

La gestion des LSD dans un contexte de recours à la sous-traitance est d'autant plus ardue. En effet, l'industrie pharmaceutique est un secteur déjà très morcelé dans ses approvisionnements en matières premières mais l'externalisation de la production renforce évidemment cette situation et nécessite une attention particulière.

## 2.5. Gestion des risques

### 2.5.1. *Cadre et principes*

La gestion des risques est un élément socle de la conduite des industries pharmaceutiques, afin de garantir une efficacité des processus et surtout minimiser toute variable susceptible de porter atteinte au couple sécurité-efficacité des médicaments produits et à la bonne marche des firmes.

La norme ICH Q9, intégrée aux BPF depuis 2008, pose les bases de la notion. Ainsi, celle-ci définit la notion de risque telle que « la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité », résultant en l'indice de criticité (ou indice de priorité du risque – IPR) :  $IC = Gravité \times Probabilité$ . Elle précise également qu'« une approche efficace de la gestion du risque qualité peut permettre de garantir un haut niveau de qualité du médicament pour le patient en donnant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels pendant le développement et la fabrication [...] » et qu'« une gestion efficace du risque qualité peut permettre une meilleure prise de décision, donner aux autorités compétentes des garanties accrues quant à la capacité d'une entreprise à

traiter les risques potentiels et peut influencer sur l'étendue et le niveau de surveillance directe exercée par les autorités compétentes ».

Le principe général de gestion du risque peut être représenté de la manière suivante :

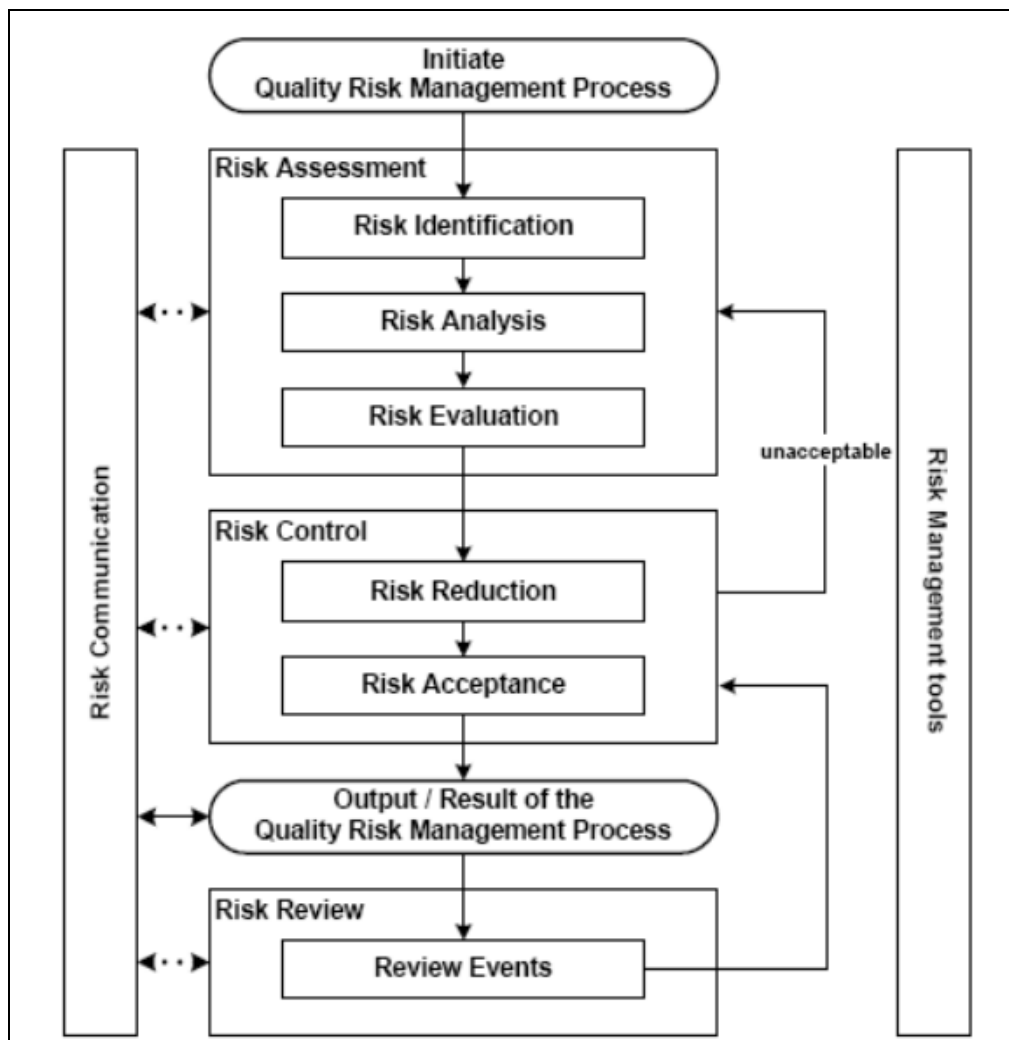


Figure 7 : Aperçu d'un processus de gestion du risque classique [10]

Comme nous le voyons, la gestion des risques est un processus comprenant de multiples étapes, appuyées par des outils (détaillés au paragraphe 2.5.2.) et une communication efficace. Une vigilance doit être portée à la définition des objectifs et de la démarche à déployer. Autrement, il est possible que les conclusions ne soient pas adaptées, en raison de

l'insuffisance de définition et de cadrage de la démarche. Pour ce faire, la norme ICH Q9 énumère les éléments à prendre en compte.

#### 2.5.1.1. Mise en place du processus (« Initiate QRM process »)

Comme évoqué précédemment, la planification du processus de gestion des risques est une étape fondamentale et comprend :

- La définition précise du problème, y compris les hypothèses pertinentes identifiant le potentiel de risque,
- La collecte des informations contextuelles et des données sur le danger potentiel, son dommage ou impact potentiel, utiles à l'évaluation du risque,
- L'identification d'un responsable (veille à la coordination et à la définition des actions et assume les décisions) et l'allocation des ressources nécessaires,
- La précision du calendrier et le niveau de prise de décision adapté.

#### 2.5.1.2. Appréciation du risque (« Risk Assessment »)

L'évaluation du risque consiste en l'identification des dangers, l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à des dangers :

- L'identification du risque : utilisation d'informations pertinentes pour identifier les dangers (incluent : données historiques, analyse théorique, opinions de personnes informées, préoccupation des parties prenantes). Cette étape permet la description du risque, l'évaluation de sa probabilité d'apparition et de ses conséquences.

- L'analyse du risque : estimation du risque associé aux dangers identifiés (calcul de l'IPR si données quantitatives disponibles, autrement évaluation qualitative). Il est parfois en outre pris en compte la capacité à détecter les dommages (détectabilité).
- L'évaluation du risque : comparaison du risque identifié et analysé à des critères de risques donnés.

L'appréciation des risques résulte soit en une estimation quantitative du risque (cotation), soit en une description qualitative du risque potentiel (par adjectifs qualitatifs : bas, moyen haut...).

#### 2.5.1.3. Maîtrise du risque (« Risk Control »)

Une fois le risque apprécié, il est nécessaire de prendre des actions afin de le diminuer ou de l'accepter. L'objectif est de réduire le risque afin de le ramener à un niveau acceptable. Il sera veillé à la proportionnalité des actions entreprises comparativement au niveau du risque lui-même.

Concernant la réduction du risque, celle-ci peut intervenir au niveau des facteurs le constituant (cf. IPR) : la gravité du risque, sa probabilité d'apparition et sa détectabilité le cas échéant. Il est à noter que l'initiation de mesures visant à réduire un risque peut collatéralement en induire de nouveaux ou en accroître. En conséquence, il peut être pertinent de réévaluer périodiquement le niveau du risque pour apprécier, à priori ou à posteriori, les changements.

Parfois, même les méthodes les plus appropriées et poussées de mitigation des risques ne permettent pas d'éliminer complètement le risque. Il peut alors être envisagé de réduire au maximum le risque pour le ramener, au moins, à un niveau acceptable.

#### 2.5.1.4. Revue du risque (« Risk Review »)

L'évaluation d'un risque se base sur une situation à un moment donné. Toutefois, les processus, les méthodes, les règles et le niveau de connaissances évoluent avec le temps. Ainsi, il est nécessaire de mettre en place un système de revue et de suivi des résultats d'évaluation du risque ainsi que des actions entreprises. La fréquence du réexamen sera proportionnelle au niveau de risque. La réévaluation peut conduire à de nouvelles décisions de mitigation ou d'acceptation du risque.

#### 2.5.2. *Méthodologie de gestion des risques*

La gestion des risques s'appuie, comme détaillé précédemment, sur des méthodes scientifiques, rigoureuses et pratiques. L'ICH Q9 en détaille et propose un certain nombre pour accompagner les opérationnels dans leurs activités.

##### 2.5.2.1. Méthodes de simplification de la gestion des risques

De manière à faciliter et structurer la prise de décision et l'analyse des situations, des méthodes simples sont utilisées pour simplifier des problématiques complexes. On retrouve parmi elles, la cartographie des processus et l'utilisation d'un schéma cause-effets (diagramme d'Ishikawa).

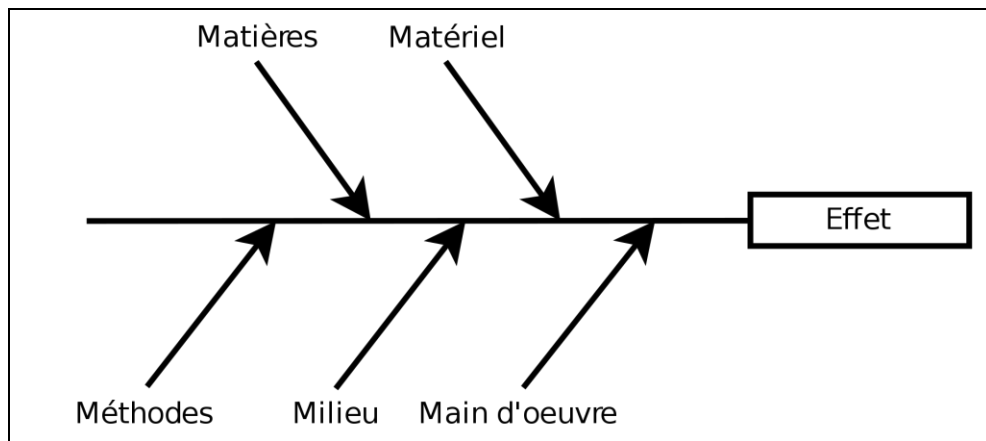


Figure 8 : Diagramme causes-effets (diagramme d'Ishikawa) [11]

#### 2.5.2.2. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité

La méthode AMDEC est fréquemment utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour l'analyse des risques associés aux procédés de fabrication, mais ne s'y limite pas. L'AMDEC aboutit en une cotation du risque. Cela permet de classer de manière relative les modes de défaillance et ainsi prioriser les actions de mitigation à entreprendre.

La méthode AMDEC comprend 2 aspects [12] :

- L'aspect qualitatif : recensement des défaillances potentielles des fonctions du système étudié, recherche et identification des causes des défaillances et connaissance des effets,
- L'aspect quantitatif : estimation du risque associé à la défaillance potentielle, résultant dans le calcul de l'IPR (gravité x probabilité d'occurrence x probabilité de non-détection).

Sur le plan méthodologique, la distributrice de café permet une illustration aisée de la méthode (cf. figure 9).

Opération du processus	mode de défaillance potentielle	effet de défaillance	cause possible de défaillance	Évaluation			criticité	Actions préventives		Résultats			
				détection	gravité	occurrence		recommandées	prises	détection	gravité	occurrence	nouvelle criticité
La distributrice de café remplit le verre	la distributrice de café ne remplit pas le verre et ne prend pas la monnaie	client insatisfait	• la distributrice est en panne	2	5	6	<b>60</b>	• suivi statistique des pannes • vérification mensuelle de l'état de la distributrice • inscrire le numéro de téléphone de l'entretien sur la distributrice	• vérification + • inscrire le numéro de téléphone de l'agence de l'entretien	1	3	5	<b>15</b>
			• manque d'eau	7	0	6	<b>0</b>						
	la distributrice de café remplit le verre avec de l'eau et ne rend pas la monnaie	client très insatisfait	• manque de café dans la distributrice	5	5	10	<b>250</b>	• chaque matin remplir la distributrice de café	• chaque matin remplir la distributrice de café	2	2	10	<b>40</b>
			• blockage dans la distributrice	5	2	10	<b>100</b>	• faire régulièrement entretien préventif	• un entretien préventif mensuel	2	1	10	<b>20</b>
	la concentration du café est faible	client insatisfait	• manque de café	7	1	8	<b>56</b>	• une vérification par jour	• 1 vérification par jour	1	1	5	<b>5</b>
			• la qualité du café	1	10	8	<b>80</b>	• sélectionner les marques, identifier le délai de conservation	• marque et délai de conservation	1	1	8	<b>8</b>

Figure 9 : Exemple d'un processus AMDEC [12]

L'avantage de la méthode permet de faire émerger des indices de criticité permettant de hiérarchiser les actions correctives et préventives (CAPA) à entreprendre. Généralement, la hiérarchisation se fait par ordre décroissant (ex :  $IPR/C > 100$ ,  $100 > IPR/C > 50$ ,  $50 > IPR/C > 20$ ,  $20 > IPR/C$ ).

## 2.6. Bases de données relationnelles et non-relationnelles

Une base de données est un outil qui permet de collecter et d'organiser des informations. Il en existe de tous types, plus ou moins développés et évolués. Leur usage est en pleine expansion dans tous les domaines, notamment grâce aux progrès de l'informatique et l'intelligence artificielle. Dans le cadre de la gestion de données industrielles et pharmaceutiques, une distinction pertinente est à réaliser entre bases de données relationnelles (BDR) et plates (BDP). Ces dernières se définissent telles que :

- BDR : base de données organisée sous la forme de tables reliées entre elles à l'aide de champs communs dénommés « clés ». Les BDR sont utilisées pour stocker, organiser rapidement et efficacement des données,
- BDP : base de données organisées sous la forme de texte et de chiffres et composée d'une seule table et aucune relation ne relie les tables entre elles (ex : fichiers CSV).

Les BDR et BDP sont deux types de stockage de données mais des différences notables sont à relever [13] :

Propriété	BDR	BDP
<b>Intégrité</b>	Renforcée par l'usage des clés primaires et étrangères.	Pas de mécanisme.
<b>Accès</b>	Permet différents modes d'accès dont des systèmes de gestion des données. Cela permet des manipulations complexes.	Ouverture et fermeture simples du fichier.
<b>Performance</b>	Permet l'utilisation d'index et de filtres.	Complexité dans l'usage d'un volume important de données.

Figure 10 : Synthèse des caractéristiques des bases de données relationnelles et plates



### 3. Système de gestion des risques

#### 3.1. Contexte : la révolution managériale par l'avènement de la donnée massive

Les années 2010 ont vu l'émergence d'une révolution dans le management des entreprises, grâce à l'explosion du nombre de données disponibles et l'amélioration des capacités d'analyse de ces dernières. En effet, on évaluait à cette époque que plus de 2,5 milliards de gigabytes de données étaient créés chaque jour dans le monde et que ce chiffre venait à doubler tous les 40 mois [14]. Le Forum Economique Mondial estime que ce chiffre aura été multiplié par 185 d'ici à 2025 pour atteindre 463 milliards de gigabytes de données (l'équivalent de 212 millions de DVDs) créés quotidiennement [15]. Par conséquent, ce volume massif de données ouvre la voie à un nouveau paradigme managérial : l'émergence de la *data-driven strategy* (stratégie basée sur les données). En effet, dès 2012, des chercheurs du MIT avaient démontré qu'une entreprise qui fait le choix de baser sa stratégie sur l'exploitation des données observait des scores de performance et de rentabilité nettement améliorés (5% et 6% respectivement) [14].

L'avènement de cette nouvelle stratégie trouve évidemment son pendant dans le domaine de la gestion des risques. Cette dernière nécessite l'exploitation de sources de données multiples et volumineuses. Les systèmes de gestion des risques digitaux ouvrent alors des pistes intéressantes pour l'optimisation de cette gestion puisqu'ils permettent de travailler sur l'intégralité des données et de réaliser des analyses plus efficaces. [16].

#### 3.2. Définition et objectifs généraux

Un système de gestion des risques est un ensemble de procédures, de méthodes et d'outils permettant de consolider et de piloter l'ensemble des activités liées aux risques.

Les outils digitaux peuvent apporter un support précieux au système de gestion des risques en :

- Facilitant l'acquisition, la consolidation, l'analyse et la synthèse des évaluations de risques,
- Favorisant le partage de l'information pour une réaction efficace,
- Fiabilisant les données,
- Etant une aide à la prise de décisions stratégiques efficaces.

*In fine*, leur destinée est d'offrir aux responsables de la gestion des risques une vue à 360° sur leur domaine de responsabilités. Pour ce faire, il doit s'appuyer sur une base de données robuste et offrir un confort de visualisation des informations qui doivent apparaître limpides et pertinentes. Ce dernier doit également permettre d'accompagner et de suivre le déploiement d'actions correctives et préventives (CAPA) :

- Sur le court terme : réaction à une urgence/alerte,
- Sur le long terme : mitigation des risques et arbitrages stratégiques.

### 3.3. Cahier des charges

#### 3.3.1. Présentation générale

Afin de définir le cahier des charges optimal pour ce type d'outil, prenons l'exemple d'une situation fictive : un événement naturel imprévisible s'abat sur une région de la planète et rend impossible l'approvisionnement, depuis cette zone, en matières premières critiques pour la fabrication des produits d'une entreprise.

Dans cette situation, il est nécessaire à ladite entreprise d'identifier sans délai :

- L'ensemble des produits de son catalogue impactés par la rupture d'approvisionnement,
- Les fournisseurs alternatifs des matières premières impactées,
- L'impact (économique et/ou autre selon le secteur) pour l'entreprise de manière à prioriser les actions à entreprendre.

Par conséquent et afin d'aider l'entreprise dans ces tâches, le système digital de gestion des risques doit comprendre d'un point de vue macroscopique :

- la cartographie de bout en bout de la chaîne de valeur des produits concernés incluant :
  - 1<sup>er</sup> niveau : lien entre producteurs des produits finis et références des produits,
  - 2<sup>ème</sup> niveau : connexion entre les produits finis et les matières premières entrant dans leurs compositions,
  - 3<sup>ème</sup> niveau : lien entre producteurs desdites matières premières et références de ces dernières,
  - 4<sup>ème</sup> niveau : informations détaillées de la chaîne de la distribution du produit (de la matière première à la livraison aux établissements de santé) ;
- les niveaux de stocks actuels et prévision de la demande à un horizon pertinent (ex : 24/36 mois),

- les résultats d'analyses de risque pour chaque produit et/ou fournisseur ainsi que le suivi des CAPA associées.

L'ensemble de ces éléments sont essentiels à l'analyse complète du risque mais aussi à la proposition de solutions de remédiation efficaces. Pour simplification, la synthèse des éléments essentiels à retrouver est présentée ci-après :

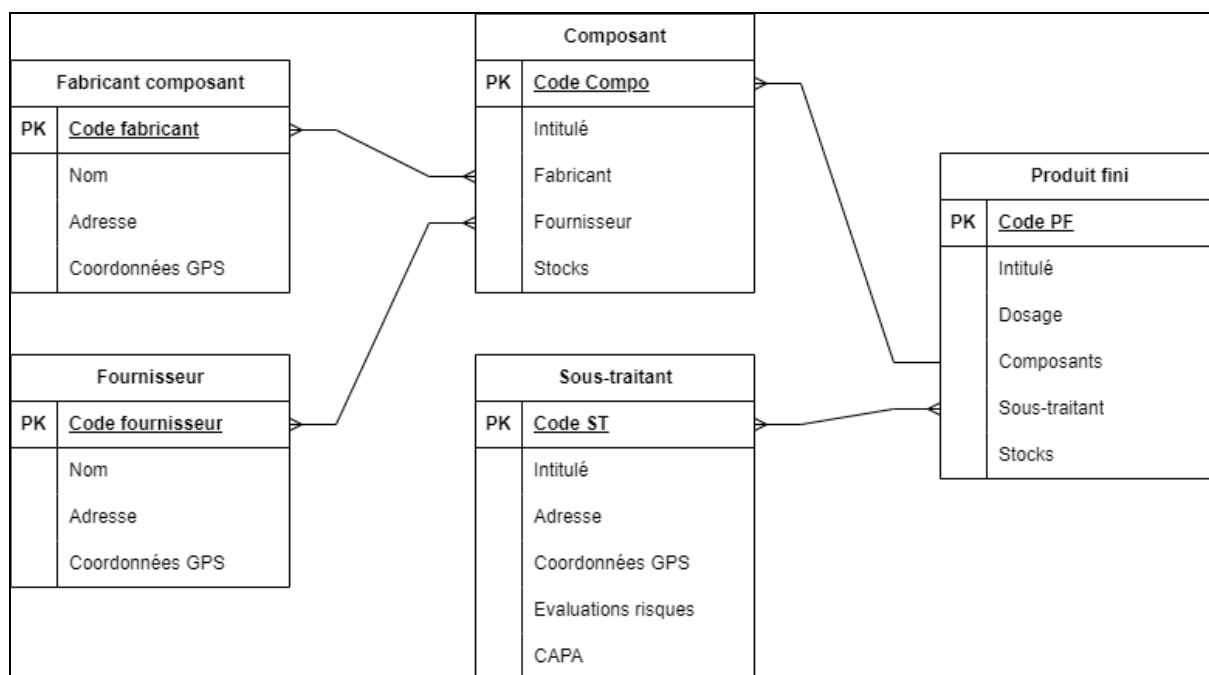


Figure 11 : Synthèse des différents niveaux de données à retrouver dans un système de gestion des risques

Par ailleurs, le système de gestion des risques se doit d'être un outil dynamique. En effet, celui-ci doit présenter une certaine flexibilité de manière à demeurer exploitable en cas d'évolutions organisationnelle (restructuration de l'entreprise) et stratégique (intégration de nouveaux marchés et/ou produits). Aussi, dans sa conception, l'outil doit être relié à l'ensemble des autres systèmes pertinents de l'entreprise (bases de données, ERP...) afin d'exploiter leurs informations et mais ne pas représenter un support supplémentaire d'informations au risque de contenir des données périmées ou incorrectes puisque celui-ci doit être exploitable à tout moment et en temps réel.

### 3.3.2. Deux approches pour un même système de gestion des risques

#### 3.3.2.1. Approche préventive : du produit vers ses composants

L'objectif d'une approche préventive en gestion des risques est d'évaluer les facteurs de vulnérabilité du processus. Dans un contexte productif, cela signifie étudier, pour chaque produit, les fragilités des processus de fabrication et de distribution.

Prenons le cas du médicament lyophilisé X fabriqué aux Etats-Unis par le sous-traitant Y pour le compte de la société Z dont l'entrepôt W est situé au Mexique. La fabrication dudit médicament X requiert l'approvisionnement en :

- Principe actif A, fabriqué en Inde par l'entreprise V,
- Excipient B, fabriqué en Chine par l'entreprise U,
- Excipient C, fabriqué au Royaume-Uni par l'entreprise T,
- Excipient D, fabriqué en Inde par l'entreprise S,
- Article de conditionnement primaire E, fabriqué aux Etats-Unis par l'entreprise R,
- Article de conditionnement primaire F, fabriqué en Pologne par l'entreprise Q.

Nous noterons que les articles A, C, E sont distribués directement par leurs fabricants. L'approvisionnement pour les autres articles se fait via l'intermédiaire de revendeurs de la manière suivante :

- Achat du principe actif B auprès du revendeur P basé en Turquie,
- Achat de l'excipient D auprès du revendeur O basé en Italie,

- Achat de l'article de conditionnement primaire F auprès du revendeur N basé en Russie.

La synthèse de la chaîne d'approvisionnement est présentée en figure 12.

Dans le cadre d'une approche préventive, le système de gestion des risques sert à objectiver les externalités négatives potentielles. Dans ce cas, nous relevons par exemple, sur un plan géopolitique :

- Que la moitié des composants (A, B, D) est produite entre la Chine et l'Inde, deux pays entre lesquels la probabilité d'un conflit militaire n'est pas excluable,
- Le transport des matières premières produites en Chine et Inde nécessite le franchissement du Canal de Suez, représentant un risque de fermeture et de piraterie (golfe d'Aden),
- La fermeture des frontières russes n'est pas excluable en ce moment avec un risque non négligeable de rupture d'approvisionnement en article de conditionnement F.

Face à ces constats, l'entreprise évaluera si des actions correctives et/préventives doivent être mises en place (ex : changement d'approvisionnement, qualification d'un fournisseur alternatif...). Cette tâche requiert alors évidemment l'analyse d'une multitude de données.

Dans notre exemple, au moins 30 données sont nécessaires pour caractériser très superficiellement (seulement nom du composé/produit, pays de fabrication/stockage, nom de l'entreprise) les éléments décrits précédemment. Toutefois, il est évident que dans le cadre d'une entreprise réelle bien plus d'informations sont nécessaires pour caractériser la chaîne de valeur (références, adresses, coordonnées GPS, stocks, prix, évaluations de risques, CAPA,...). Par ailleurs, il est probable que l'ensemble de ces données soient stockées

dans différents systèmes informatiques de l'entreprise. Ainsi, un outil permettant l'agrégation de ces différentes informations est essentiel afin permettre l'analyse globale des vulnérabilités liées au recours à la sous-traitance.

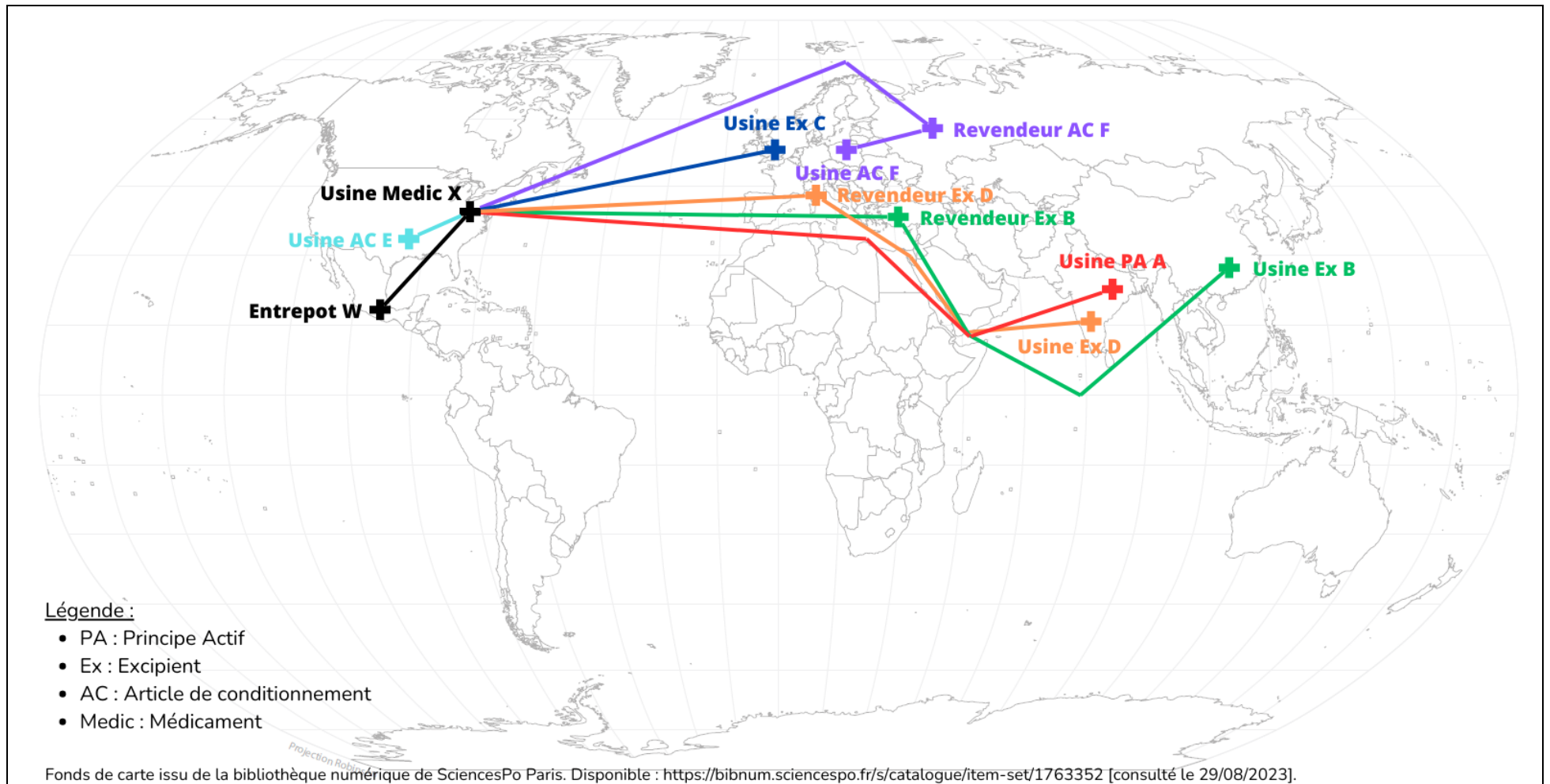


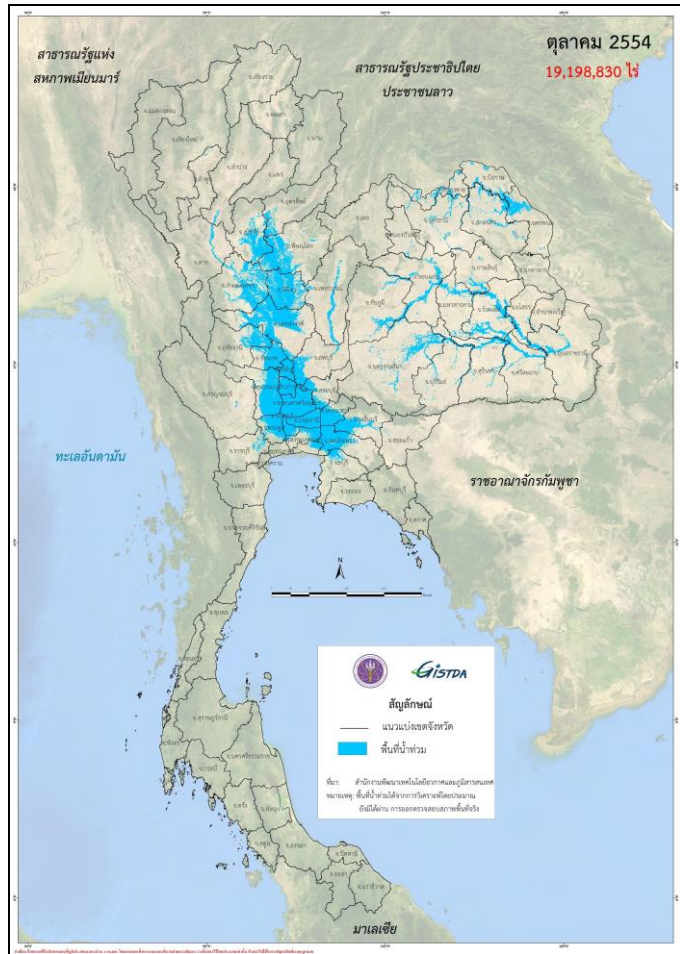
Figure 12 : Chaîne d'approvisionnement fictive du médicament X



### 3.3.2.2. Approche réactive : des composants vers le produit

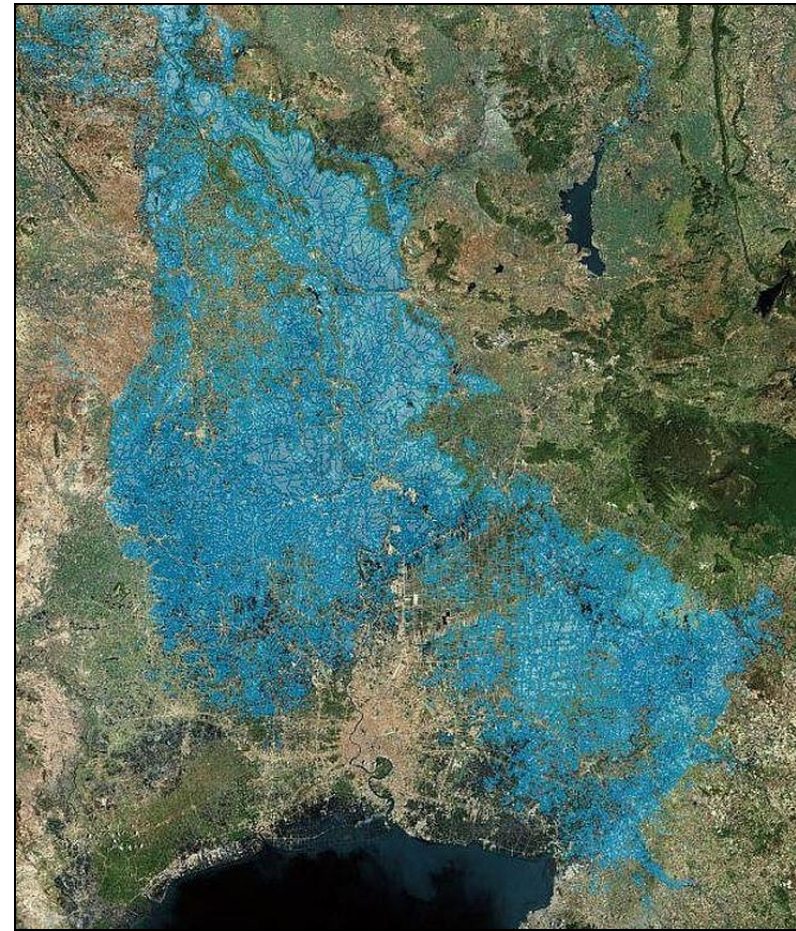
L'objectif d'une approche réactive est d'évaluer les conséquences d'une externalité négative réelle et d'objectiver des pistes de remédiation.

Prenons cette fois-ci l'exemple de la catastrophe naturelle célèbre de 2011 à Ayutthaya en Thaïlande : lors de cet épisode, de violentes inondations ont submergé cette région stratégique du pays (cf. figures 13 et 14). La région était alors spécialisée notamment dans la fabrication de disques durs. L'événement a évidemment eu un retentissement majeur sur la production mondiale d'ordinateurs puisque l'export de ces disques durs depuis la Thaïlande a chuté de 30% cette année-là [17]. Dans ce cas, une entreprise commercialisant des ordinateurs et s'approvisionnant en disques durs auprès de fabricants de la région aurait dû, dès que possible, identifier l'ensemble de ses références impactées par la rupture causée par l'incident. Pour ce faire, seule une base de données exhaustive faisant le lien entre les produits finis, leurs composants, les fabricants desdits composants et les distributeurs permet de répondre à cette problématique. Toutefois, il est évident, au vu des figures 13 et 14, que des informations extrêmement précises sont nécessaires, au premier rang desquelles la localisation précise des sites (et bien au-delà de l'adresse). En effet, dans cette situation, l'exploitation de coordonnées postales est insuffisante. Seules des coordonnées GPS sont facilement superposables aux clichés satellite et permettent par conséquent une analyse exacte de la situation. La nécessité est d'autant plus critique que l'entreprise commercialise de nombreuses références d'ordinateurs nécessitant des références variées de disques durs, fabriqués par diverses entreprises de la région. Le recours à un outil digital, support du processus de gestion des risques et appuyé sur une base de données consolidée, est donc essentiel.



**Figure 13 : Carte topographique de la Thaïlande en octobre 2011**

Carte créée par GISTDA (Geo-Informatics and Space Technology Development Agency). Bangkok, Thaïlande ; 2011. Disponible sur <https://flood.gistda.or.th/> [consulté le 30/08/2023].



**Figure 14 : Image satellite du Golfe de Thaïlande le 17/10/2011**

Image issue de la Radio Amateur Society of Thailand under the Patronage of His Majesty the King. Bangkok, Thaïlande ; Novembre 2011. Disponible : <https://www.qsl.net/rast/text/flood.html> [consulté le 30/08/2023].

## 4. EM-M.A.R.S.

### 4.1. Présentation du projet

Comme démontré précédemment, les outils digitaux présentent un intérêt majeur dans l'optimisation des systèmes de gestion de risques. A ce titre, Sanofi a mis en place une solution digitale d'exploitation de paramètres de performance et de risques (**EM-M.A.R.S. : External Manufacturing – Master Analytics Reporting System**) pour optimiser la gestion de ses sous-traitants. La mise en place du projet sera détaillée ci-après de manière à objectiver concrètement ses fonctionnalités, ainsi que les difficultés et limitations associées.

#### 4.1.1. Le groupe Sanofi

Sanofi est l'une des dix principales entreprises biopharmaceutiques du monde [1]. Le groupe, d'envergure mondiale (présence dans plus de 100 pays), emploie près de 100 000 collaborateurs et dispose d'environ 70 usines de production et de 20 établissements dédiés à la recherche et au développement. Le groupe est actuellement dirigé par Frédéric Oudéa, Président du Conseil d'Administration (en mandat jusqu'à 2027), et Paul Hudson, Directeur Général (en mandat jusqu'à 2026). Sanofi est structuré autour de 4 entités commerciales spécialisées :

Intitulé	Domaines	CA 2022	Croissance 2022
<b>Specialty Care</b>	Immunologie Maladies rares (troubles sanguins rares notamment) Neurologie (sclérose en plaques notamment) Oncologie	16.5 Md€	+ 19.4 %
<b>Vaccines</b>	Grippe Poliomyélite, Tétanos, Haemophilus influenzae B Méningocoque Voyage & Pandémies	7.2 Md€	+ 6.3 %
<b>General Médicines</b>	Diabète Maladies cardiovasculaires Produits matures	14.2 Md€	- 4.2 %
<b>Consumer Healthcare</b>	Allergies Toux Douleur Troubles digestifs	5.1 Md€	+ 8.6 %
<b>Résultat global (groupe)</b>		<b>43 Md€</b>	<b>+ 7.0 %</b>

Figure 15 : Entités commerciales de Sanofi

Afin de soutenir ces entités commerciales, 4 fonctions transverses ont été établies et sont coordonnées au niveau du comité exécutif :

Intitulé	Responsable (au 1 <sup>er</sup> septembre 2023)
<b>People &amp; Culture</b>	Natalie Bickford
<b>Finance</b>	Jean-Baptiste Chasseloup de Chatillon
<b>Manufacturing &amp; Supply</b>	Brendan O'Callaghan
<b>Legal, Ethics &amp; Business Integrity</b>	Roy Papatheodorou

Figure 16 : Responsables des fonctions transverses de Sanofi

#### 4.1.2. Manufacturing & Supply (M&S)

L'entité "Manufacturing & Supply" est dédiée à la coordination de l'ensemble des opérations de production et de distribution des produits Sanofi. Celle-ci comprend environ 34000 collaborateurs répartis à travers le monde.

Son organisation comprend 8 fonctions globales (dont *EM&S – External Manufacturing & Supply*, responsable du projet EM-M.A.R.S.), appuyées par 5 fonctions supports. En outre, 4 équipes sont dédiées à la coordination avec les entités commerciales :

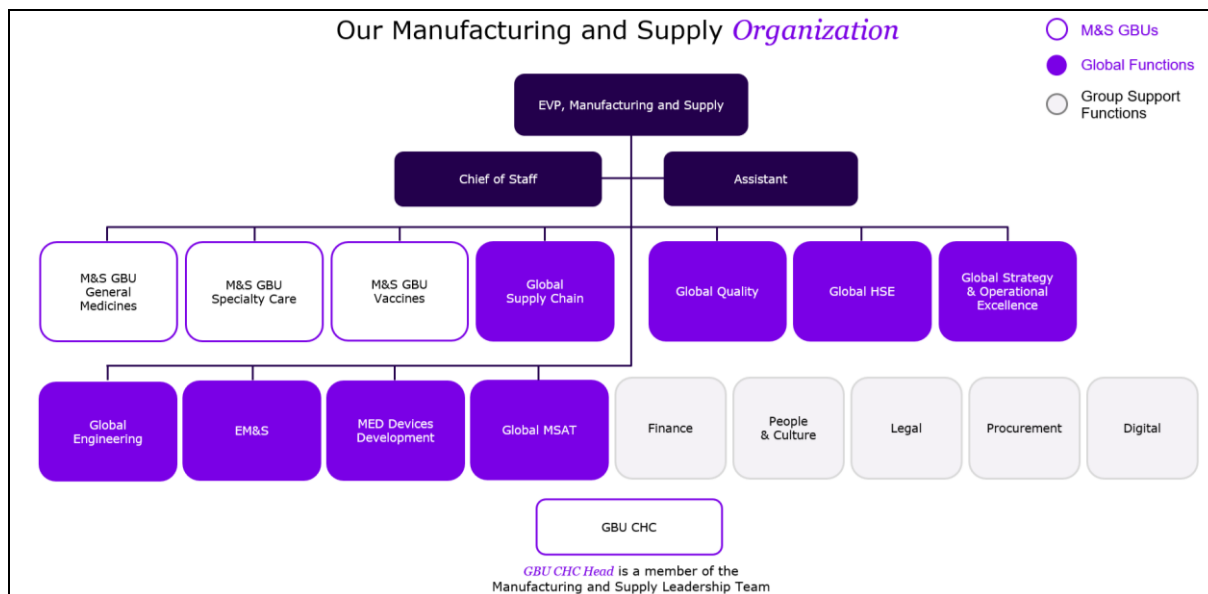


Figure 17 : Organisation de l'entité "Manufacturing & Supply - M&S" [Interne]

#### 4.1.3. External Manufacturing & Supply (EM&S)

Approximativement un tiers des produits Sanofi est fabriqué par des entreprises tierces. Ces dernières sont au nombre de 200 environ, ce qui nécessite par conséquent une coordination fine. Il s'agit du rôle de l'entité « *External Manufacturing & Supply* » qui compte environ 400 collaborateurs.

EM&S est chargée, pour le compte d'M&S, de :

- Gérer et coordonner l'approvisionnement, la qualité, la conformité, la performance économique et les enjeux HSE des activités sous-traitées,

- Soutenir la croissance économique par l'accompagnement desancements des nouveaux produits chimiques, biologiques et vaccinaux et des projets d'acquisitions et de *licensing* (principes actifs inclus),
- Préparer le futur pour ses équipes et son réseau de CMOs, en engageant une démarche de transformation digitale et de développement des collaborateurs,
- Accompagner les marchés en assurant la continuité de l'approvisionnement et l'amélioration de la compétitivité financière des traitements.

Les équipes d'EM&S sont réparties à travers le monde : Europe, Amérique du Nord, Amérique Latine, Afrique et Moyen Orient, Asie Pacifique. Ces dernières sont au nombre de 8 (dont l'équipe *Center of Expertise (CoE) Technology, Sanofi Manufacturing System (SMS), Digital*, responsable du projet EM-M.A.R.S.) et sont supportées par les fonctions globales M&S et les fonctions supports du groupe :

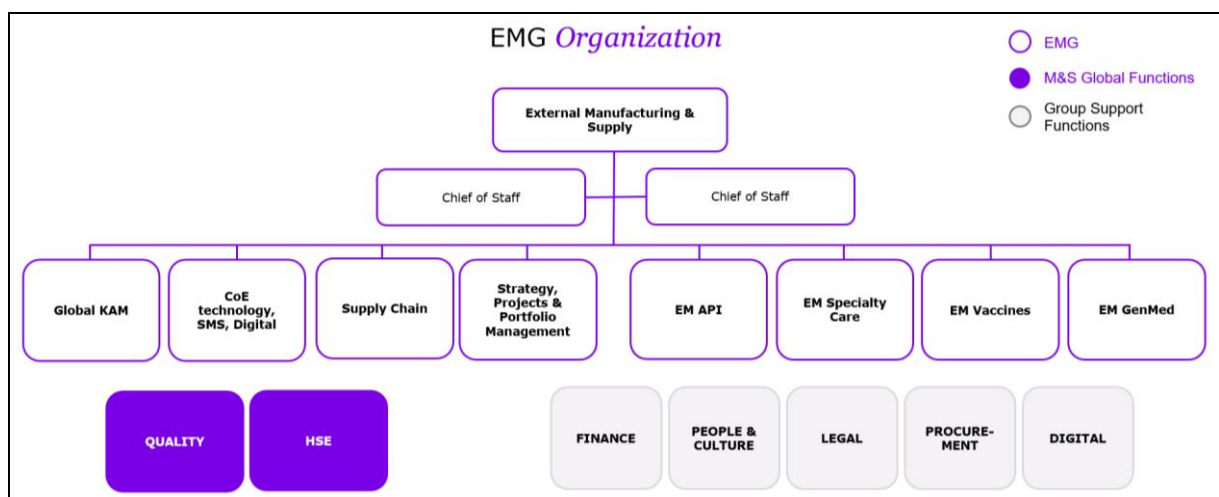


Figure 18 : Organisation de l'entité "External Manufacturing & Supply - EM&S" [Interne]

## 4.2. Contexte et objectifs

### 4.2.1. Contexte de mise en place du projet

Le projet EM-M.A.R.S. a été initié sur la base de 2 arguments principaux :

- L'inscription des équipes et des méthodes de travail d'EM&S dans la nouvelle stratégie du groupe (« *Play to Win* »),
- Le diagnostic d'un manque d'efficacité dû à une robustesse insuffisante des données exploitées et des méthodes de travail non harmonisées au sein du département, phénomène accentué par l'éclatement des équipes à travers le globe.

#### 4.2.1.1. Stratégie « Play to Win »

En 2019, le comité exécutif de Sanofi a dévoilé la nouvelle stratégie « *Play to Win* » du groupe, visant une meilleure allocation des ressources et comprenant 4 piliers :

- Se concentrer sur la croissance : établir les priorités du portefeuille produits afin de renforcer le profil de l'entreprise et devenir une des entreprises les plus performantes (« *First in Class* », « *Best in Class* »),
- Être conduit par l'innovation : apporter des thérapies innovantes aux patients,
- Viser l'efficacité : prendre des décisions décisives pour accroître les marges et réinvestir dans le portefeuille,
- Réinventer la manière de travailler : optimiser les méthodes de travail et développer une culture de l'apprentissage et de l'apport de soi-même au travail.

Dans ce contexte, les équipes d'EM&S ont été amenées à analyser leur fonctionnement et à établir des priorités en ce qui concerne l'amélioration des processus de travail.

#### 4.2.1.2. Diagnostic des faiblesses d'EM&S

Les analyses sus-évoquées ont mis en lumière la présence de plusieurs opportunités d'amélioration au sein d'EM&S. En effet, dû à l'éclatement des équipes autour du globe, à la distance physique entre les départements régionaux et à la présence de plusieurs outils digitaux similaires mais non identiques (10 systèmes SAP pour les transactions opérationnelles, 2 systèmes pour le planning de production...), il a été constaté des variations dans la consistance des processus mais aussi l'existence de multiples sources de données, redondantes et surtout imparfaitement mises à jour : chaque équipe disposait de sa propre base de données (parfois même plusieurs bases de données existaient au sein même d'une équipe), ce qui nuisait évidemment à la qualité et à l'efficacité des arbitrages et prises de décisions.

Par ailleurs, et dans l'élan de la stratégie « *Play to Win* » du groupe, les équipes EM&S ont été appelées à rationaliser le recours aux sous-traitants. Un travail d'analyse des données était alors nécessaire et rendu difficile par la non-consistance et les divergences entre les bases de données.

L'ensemble de ces constats ont alors conduit à la mise en place d'un plan d'actions visant à harmoniser les pratiques au sein du département et surtout à mettre en place une unique base de données fiables, actualisées, et partagées par l'ensemble des collaborateurs d'EM&S. Ce plan d'action a mené notamment au lancement du projet « EM – M.A.R.S. ».



#### 4.2.2. Objectifs du projet

L'objectif principal du projet « *External Manufacturing – Master Analytics Reporting System (EM-M.A.R.S.)* » réside dans la construction d'une base de données fiable, universelle et actualisée, regroupant les informations exhaustives des CMOs et des produits qu'ils fabriquent pour le compte des entités commerciales de Sanofi. Cette base de données doit en particulier soutenir la gestion du portefeuille de CMOs (« CMO Portfolio Management ») et le processus d'établissement du budget annuel d'EM&S. Par ailleurs, EM-M.A.R.S. doit secondairement permettre, par sa fiabilité, une analyse multi-paramétrique des CMOs et ainsi faciliter et améliorer la prise de décisions stratégiques (*sourcing*, rationalisation...).

#### 4.2.3. Champ du projet

D'un point de vue réglementaire et pharmaceutique, il est à noter que le champ des données portées par EM-M.A.R.S. se restreint à des données générales sur les CMOs et produits de Sanofi. Ces dernières sont essentielles pour les prises de décisions stratégiques (notamment le choix des CMOs) mais aucune donnée concernant la production elle-même ou la libération des lots n'est contenue et gérée par le présent outil. De fait et pour éviter un coût additionnel non justifié au regard de la typologie des données, EM-M.A.R.S. ne répond pas complètement aux exigences de l'Annexe 11 des BPF (réglementation française/européenne) ni à celles du 21 CFR Part 11 (réglementation états-unienne : *Part 11 of Title 21 of the Code of Federal Regulations*), traitant des systèmes informatisés dans le cadre des activités soumises aux BPF.

Toutefois, il est à souligner que le projet a été mis en place dans un objectif de performance et de fiabilité. Par conséquent, de nombreux éléments afférents aux réglementations sus-

citées sont retrouvés : cycle de développement codifié avec présence de spécifications utilisateurs (*URS – User Requirements Specifications*), contrôle d'exactitude, *audit trail* partiel (journal traçant toute modification ou suppression), accréditations, protection des données avec approbation à plusieurs niveaux en cas de modification, archivage des données...

#### 4.3. Structuration du projet

##### *4.3.1. Phase préalable : création du MasterFile*

Le projet EM-M.A.R.S. en tant que tel voit le jour en septembre 2021. Cependant, antérieurement à la mise en place du projet, une phase préalable fut nécessaire : la création d'une base de données universelle, appelée « *MasterFile* ». Ce travail fut accompagné par un cabinet de conseil spécialisé dans la gestion de projets et la conduite du changement. *In fine*, cela permit d'aboutir à un système de bases de données supporté par Microsoft Access®, représentant une source de données consolidées rassemblant la majeure partie des informations du portefeuille d'EM&S (produits, CMOs, dépenses, volumes, références, statuts...). Cependant, des faiblesses majeures subsistaient :

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Source d'information consolidée pour le portefeuille d'EM&amp;S (produits, CMOs, dépenses, volumes, SKUs, statuts des GMID...)</li> <li>- Processus de mise à jour des données transparent</li> <li>- Pris en charge par les équipes EM&amp;S et non le service IT : permet de répondre agilement aux besoins des membres d'EM&amp;S (mais peut aussi être considéré comme une faiblesse)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de rapports et de tableaux de bord</li> <li>- Étendue des données à revoir : informations manquantes et/ou trop d'informations affichées</li> <li>- Définition des données et règles de gestion pas toujours disponibles</li> <li>- Gouvernance des données non établie : propriété des données insuffisamment définie et contrôles qualité réguliers imparfaitement mis en place</li> <li>- Amélioration de la qualité des données possible : exactitude, exhaustivité, cohérence</li> <li>- Utilisation variable selon les équipes d'EM&amp;S</li> <li>- Solution technique temporaire pour répondre à des besoins urgents</li> <li>- Pris en charge par les équipes EM&amp;S et non le service IT</li> </ul>
Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none"> <li>- TM1 (solution technique envisagée pour EM-M.A.R.S.) est l'outil de référence pour les contrôleurs financiers d'EM&amp;S</li> <li>- TM1 est déjà connecté à de nombreux systèmes de Sanofi : les interfaces sont disponibles et évitent la saisie manuelle des données</li> <li>- Fonctionnalités natives de création de rapports et de tableaux de bord intégrées à TM1</li> <li>- Opportunité de revoir le périmètre, les définitions, la gouvernance et la qualité des données</li> <li>- Facilite la mise en place d'un processus global cohérent à travers les équipes EM&amp;S</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le collaborateur en charge de la gestion, des améliorations et de la mise à jour du MasterFile risque de prendre sa retraite à moyen terme (dépendance forte)</li> <li>- Résistance de certains utilisateurs au changement d'outil : conduite du changement doit être accompagnée avec soin</li> <li>- TM1 est une solution peu « <i>user friendly</i> »</li> </ul>

Figure 19 : Bilan de la création du Masterfile

Fort de ce bilan, il fut décidé d'engager le projet EM-M.A.R.S. pour transférer le *MasterFile*, alors au format Microsoft Access®, sur le logiciel IBM Cognos TM1®, très robuste et déjà utilisé par les contrôleurs financiers du groupe, relié à de nombreux systèmes internes et disposant notamment de fonctionnalités natives pour créer des rapports et des tableaux de bord. L'absence de connexion aux systèmes informatisés de référence du groupe représentait en effet une faiblesse criante du *MasterFile* en l'état. Par ailleurs, le lancement du projet représenta également une opportunité de poursuite du travail de définition, de gouvernance et de qualité des données, toujours dans un but d'efficience et de fiabilisation des informations. Il s'agit de la naissance du projet EM-M.A.R.S. V1.

#### 4.3.2. EM-M.A.R.S. V1

Le projet EM-M.A.R.S. V1 voit le jour en septembre 2021 et est structuré en 3 pôles opérationnels, chacun chargé de mener les activités liées à un des objectifs définis, suivis et accompagnés par un pôle de coordination (*PMO – Project Management Office*) :

Pôle	PMO	P1 : Technique	P2 : Données et processus	P3 : Gouvernance et qualité
<b>Objectif</b>	Gérer le projet et coordonner les pôles.	Assurer la migration du <i>MasterFile</i> vers TM1 et construire une fondation sur laquelle il sera possible dans un deuxième temps de connecter d'autres sources d'information.	Définir les besoins opérationnels des équipes. Etablir des processus de consultation et de mise à jour des données.	Déployer un processus de gouvernance et de gestion qualité des données.
<b>Missions</b>	Lancement du projet, coordination du projet, alignement des pôles, gestion du budget et des ressources, communication du projet, gestion du changement.	Définition des exigences, conception de l'application, réalisation des tests, intégration des données, formation aux outils (dont super-utilisateurs), gestion du changement.	Concevoir les processus de mise à jour du <i>MasterFile</i> . Clarifier les interfaces avec les autres processus. Indiquer les sources de données. Faire en sorte que le processus soit accepté. Rédiger les procédures pour la mise à jour du <i>MasterFile</i> . Former les utilisateurs au processus.	Etablir des fichiers modèles. Accompagner les actions d'épuration des données. Mettre en place un processus de gouvernance, de gestion et de contrôle des données.

Figure 20 : Organisation opérationnelle du projet EM-M.A.R.S. V1

Le développement et la mise en place de l'outil EM-M.A.R.S. ont suivi un schéma de type « cycle en V », à savoir un modèle d'organisation des activités de développement d'un outil

qui se caractérise par un flux d'activité descendant qui détaille le produit jusqu'à sa réalisation, et un flux ascendant, qui assemble le produit en vérifiant sa qualité :

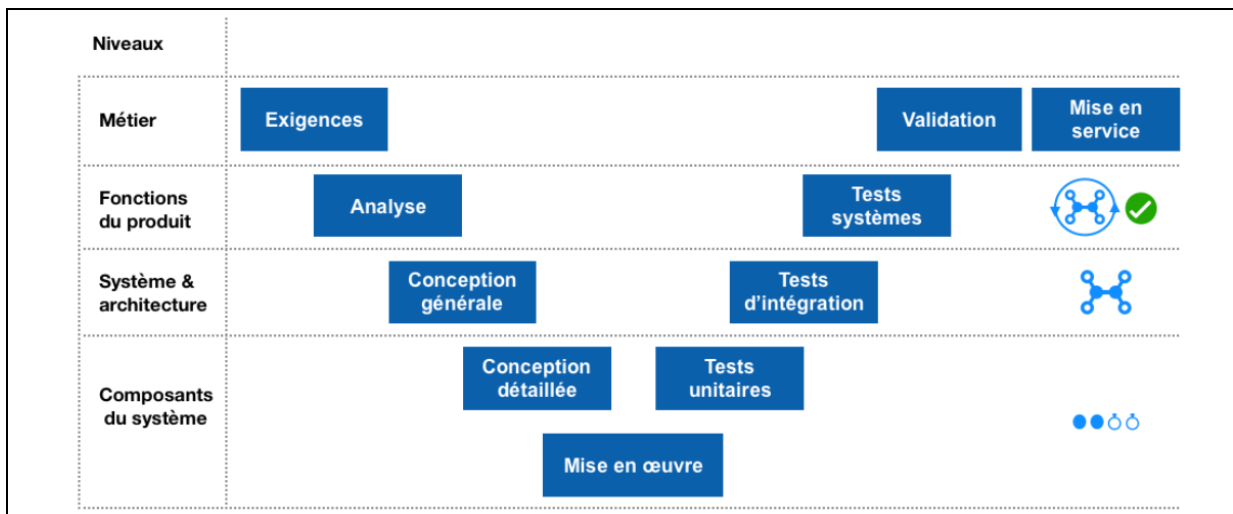


Figure 21 : Schéma général d'un cycle en V [18]

Dans le cadre de ce modèle, l'étape de fixation des exigences s'avère capitale pour assurer la réussite des étapes d'aval. En effet, si celles-ci ne sont pas convenablement établies, cela risque d'avoir un impact sur la compréhension des besoins par les développeurs et ainsi aboutir à un résultat non conforme aux exigences réelles. Pour le projet EM-M.A.R.S., cette tâche fut confiée au pôle P2 (« Données et processus ») et découpée en 2 étapes :

- Premièrement, l'objectivation du processus de fixation du budget annuel d'EM&S par *Business Process Modeling* (BPM) :

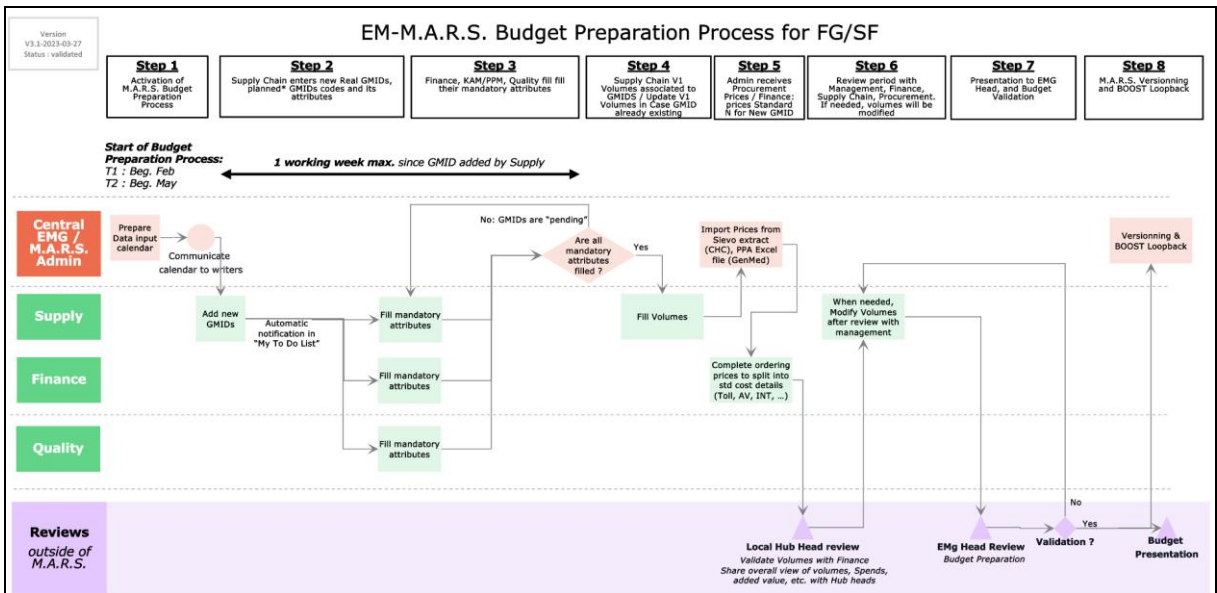


Figure 22 : Représentation BPM du processus de fixation du budget annuel d'EM&S [Interne]

- Deuxièmement, la fixation des besoins métiers vis-à-vis de l'outil :

	AUTOMATIC <i>(no action from user)</i>		MANUAL						
	Type of GMID Data	Automatic from other source systems	Computed in EM-MARS from other columns	EM-MARS admin	Supply	Finance	KAM/PPM	Quality	Procurement
MASTER DATA	GMID description	✓ 20 attributes	✓ 6 attributes	✓ 6 attributes	✓ 5 attributes	✓ 2 attributes	✓ 3 attributes	✓ 1 attribute	
	CNO description	✓ 7 attributes			✓ 1 attribute				
	PPM information (pruning, divestment, transfer, etc.)			✓ 16 attributes					
TRANSACTIONAL DATA	Purchased Volume Actuals		✓ In Galenic unit, in boxes	✓					
	Purchased Volume Forecast				✓ T1, T2, Budget N+1				
	Std Prices			✓					✓filling was initially planned by Procurement
	Std Prices (split in Toll, AV, AI, etc.)					✓ for new GMIDs	Process change		
	T1/T2 Prices			✓ copy paste from Std Prices		✓ for new GMIDs			
	Spends		✓ from Volume and Prices						
	Added Value		✓ from Volume and Prices			✓ for new GMIDs			
	PPV Actuals			✓					
	PPV Budget		✓ in EM-M.A.R.S						
	Sales Volume	✓							
	Turnover	✓							
	Gross Margin	✓							
Forecasted Sales			✓ from archive Masterfile						

Zoom on Master data

Figure 23 : Représentation visuelle des besoins métiers (partie 1) [Interne]

		AUTOMATIC <i>(no action from user)</i>		MANUAL	
MASTER DATA	Type of CMO Data	Automatic	Computed in EM-MARS from other columns	KAM/PPM	CMO admin
	CMO code	✓ 1 attribute incremental			
	General CMO information (name, location, etc.)		✓ 1 attribute at creation (CMO Status)	✓ 9 attributes at creation	✓ 9 attributes at update
	CMO Management (Hub, team managing, etc.)		✓ 1 attribute at creation (Main Hub)	✓ 2 attributes at creation	✓ 2 attributes at update
	CMO Movements (in, out)			✓ 6 attributes at creation	✓ 6 attributes at update
	CMO Strategy		✓ 1 attribute at creation (Final Strategy)	✓ 2 attributes at creation	✓ 2 attributes at update

Figure 24 : Représentation visuelle des besoins métiers (partie 2) [Interne]

Une fois les besoins opérationnels de l'outil définis, le pôle P1 (« Technique ») put travailler à la mise en place de la solution digitale. *In fine*, EM-M.A.R.S. V1 permet de rassembler en un seul système toutes les informations majeures sur les produits d'EM&S. Une avancée majeure réside également dans l'automatisation de la mise à jour de nombre de ces données :



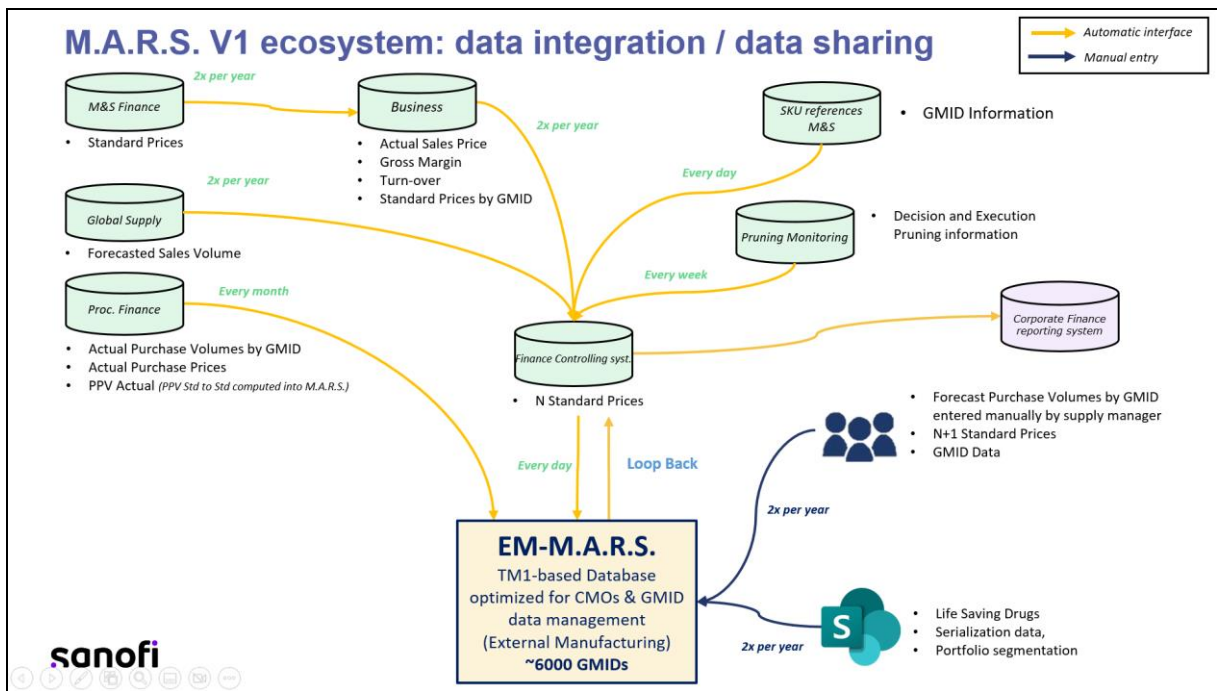


Figure 25 : Synthèse des différents systèmes internes reliés à EM-M.A.R.S. V1 [Interne]

Sur le plan de la gouvernance et de la qualité des données, un modèle de responsabilité croissante fut instauré afin que seules les personnes accréditées puissent modifier la donnée et aussi la consulter (certaines données étant considérées sensibles et confidentielles) :

Data Governance model		Business data roles
HDG	<b>Head of data governance</b> <i>In the frame of priorities define at Sanofi level</i>	<b>Accountable for overall data quality, data model &amp; solution tools and its operational performances for business processes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Define Sanofi Data Management policy &amp; Global procedures,</li> <li>Responsible for data domains consistency along the product life cycle, and across functions</li> <li>Own Enterprise Data Referential, and chairs the Sanofi Product Backbone Steering Committee</li> </ul>
DDO	<b>Domain Data Owner</b>	<b>Accountable for data quality, integrity &amp; availability in the source of truth system</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Responsible for data definition &amp; structure (glossary &amp; data model)</li> <li>Responsible for defining &amp; maintaining data management process</li> <li>Lead process requests for data model evolution (impact analysis &amp; execution follow up)</li> <li>Manage data community attached to his domain – Continuous Improvement loop</li> <li>Liaise with Digital Business Partner and BSO for maintenance &amp; evolution of source systems</li> <li>Member of the Data Operational Network Committee</li> </ul>
DCO	<b>Data Content Owner</b>	<b>Accountable for quality of all data he / she provides</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>He / She is the single source of truth for the data he provides</li> <li>He / She is the one responsible for the quality of data he provides</li> </ul>
DS	<b>Data Steward</b>	<b>Accountable for leading the operational activities of data entry process &amp; impact analyses</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Define data-entry system-instructions &amp; train contributors</li> <li>Monitor the data quality, integrity &amp; availability, identify &amp; fix any deviation against data quality targets</li> <li>Data expert who can "translate" business data in system structures</li> <li>Manage process requests for data model evolution (impact analysis &amp; execution follow up)</li> </ul>

Figure 26 : Définition des rôles et responsabilités pour le modèle de gouvernance des données d'EM-M.A.R.S.

[Interne]

EM-M.A.R.S. V1 fut un véritable succès puisque les objectifs du projet furent atteints en 6 mois (conformément au plan initial) : la construction d'une base de données robuste, la création de tableaux de bord et rapports permettant la réalisation d'analyses multiparamétriques pour supporter les prises de décisions stratégiques (rationalisation, préparation du budget...).

Fort de ce succès et dans une volonté d'amélioration continue des pratiques d'EM&S, une extension du périmètre du projet fut discutée et conduit au lancement d'EM-M.A.R.S. V2.

#### 4.3.3. EM-M.A.R.S. V2

##### 4.3.3.1. Objectifs généraux

EM-M.A.R.S. V2 voit le jour en avril 2022. Capitalisant sur le succès d'EM-M.A.R.S. V1, cette nouvelle version doit répondre à plusieurs objectifs :

- Se conformer aux objectifs stratégiques 2022 **(A)**, à savoir l'intégration à l'outil de la gestion du portefeuille des sous-traitants producteurs de principes actifs (EuroAPI étant devenue indépendante le 6 mai 2022) et des risques liés aux CMOs (conformément à la requête de Paul Hudson au 4<sup>ème</sup> trimestre 2021 et à la décision du Comité Exécutif en avril 2022),
- Améliorer l'information disponible sur l'outil **(B)** en améliorant la visualisation des données et la sélection des CMOs sur le critère « coût/complexité technique de la production ».

De manière générale, l'ambition initiale du projet était la suivante (en sus de quelques améliorations d'EM-M.A.R.S. V1 demandées par les utilisateurs à postériori) :

Objets		Description
A	API	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Harmoniser les processus d'EM API.</li> <li>- Intégrer les données EM API (<i>External Manufacturing – Active Pharmaceutical Ingredients</i>) à EM-M.A.R.S.</li> <li>- Cartographier les flux de bout en bout, de l'API au produit fini, afin de soutenir l'analyse de l'approvisionnement et l'analyse de l'impact du transfert et du désinvestissement.</li> </ul>
	Scorecard	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exploiter les informations de performance des CMOs pour la prise de décisions.</li> <li>- Mieux évaluer la performance des CMOs.</li> <li>- Améliorer la gestion des risques liées aux CMOs.</li> </ul>
	Risk Management	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accompagner la démarche globale de gestion des risques liées aux CMOs en renforçant la visibilité des risques CMOs et produits (ex : éviter de développer une activité avec un CMO présentant des risques).</li> </ul>
B	SMU	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Améliorer la comparaison des performances des CMOs en ajoutant les valeurs de SMU (<i>Sanofi Manufacturing Unit with Cost Breakdown Structure</i>) des produits.</li> <li>- Améliorer l'accessibilité et l'utilisation des données SMU.</li> <li>- Clarifier les rôles et process pour construire les données SMU.</li> </ul>
	Data Visualization	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Renforcer la prise de décision sur la base de l'intelligence économique.</li> <li>- Mettre à disposition des rapports prêts à l'emploi pour faciliter les tâches d'analyse quotidiennes.</li> <li>- Permettre à tout utilisateur d'EM-M.A.R.S. de créer ses propres rapports à partir de la même source de données.</li> </ul>

Figure 27 : Synthèse des objectifs initiaux d'EM-M.A.R.S. V2

Toutefois, l'ensemble de l'ambition initiale ne put pas être satisfaite pour EM-M.A.R.S. V2. En effet, la mise au point d'outils de visualisation des données plus poussés que les fonctionnalités natives d'IBM Cognos TM1® et une meilleure définition des besoins pour la *Data Visualization* étaient nécessaires. Finalement, seuls les axes *API*, *Scorecard*, *Risk Management* et *SMU* seront développés à cette étape.

#### 4.3.3.2. Structuration opérationnelle du projet

Quelques temps après la mise en service d'EM-M.A.R.S. V1, une réunion bilan fut organisée. Celle-ci permit de mettre en évidence les difficultés rencontrées et ainsi réaliser des corrections organisationnelles pour EM-M.A.R.S. V2. Parmi les remarques formulées, nous retrouvons le fait que les tests opérationnels furent réalisés très tardivement et que le temps disponible pour les réaliser était trop court. La raison principale de ce phénomène résidait dans l'organisation générale du projet qui suivait, pour rappel, un « modèle en V ». Par conséquent, pour EM-M.A.R.S. V2, il fut décidé de développer l'outil de manière « agile », c'est-à-dire en enchainant les sprints : au cours d'un sprint, l'équipe décide d'un sous-ensemble précis de besoins à développer et les développeurs se concentrent exclusivement sur ceux-ci. A la fin d'un sprint, l'outil est immédiatement testé et validé. Une fois les développements du sprint validés, un nouveau sprint commence et le processus se répète jusqu'à la fin.

Concernant les responsabilités individuelles, compte-tenu du nombre d'évolutions à réaliser et capitalisant sur les succès d'EM-M.A.R.S. V1, l'organisation du projet EM-M.A.R.S. V2 fut construite de manière similaire avec des pôles opérationnels (« *Workstream – WS* »), chacun chargé de mener les activités liées à un des objectifs définis, suivis et accompagnés par un pôle de coordination (*PMO*).

#### 4.3.3.3. Détails du contenu et des fonctionnalités d'EM-M.A.R.S. V2

##### 4.3.3.3.1. Active Pharmaceutical Ingredients (API)

La gestion des API représente un enjeu majeur dans la gestion de la sous-traitance. En effet, Sanofi, en tant que titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de ses produits,

se doit d'avoir une vision complète des flux concernant les principes actifs (conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication). EM-M.A.R.S. V2 représente alors une opportunité de préciser les processus à cet égard au sein du département. Par ailleurs, et dans un esprit similaire à EM-M.A.R.S. V1 qui s'intéressait principalement au processus d'établissement du budget général d'EM&S, EM-M.A.R.S. V2 doit permettre de simplifier la fixation du budget pour EM API ainsi que les décisions stratégiques associées.

De manière concrète, le WS2 avait pour charge de réaliser les évolutions suivantes : analyse des besoins spécifiques (notamment relation fournisseur – clients, plus complexe que pour les produits finis), définition du cahier des charges à destination des développeurs.

#### 4.3.3.3.2. Scorecard

La sélection d'un CMO est un processus multifactoriel. Parmi les questionnements qui mènent à un choix, la performance dudit partenaire est centrale. De ce fait, les équipes EM&S ont développé un système d'évaluation de la performance des CMOs, sous la forme d'une « feuille de score » (scorecard) comprenant 5 attributs :

Evaluation		Commercial	Qualité	Supply	HSE	Innovation	
Crit.	Prim.	Part	A %	B %	C %	D %	E %
		Desc.	Proactivité à limiter les coûts. Transparence dans la ventilation des coûts.	Culture qualité (RFT, délais, transparence, ressources).	Niveau OTIF.	Audits HSE.	Capacité de développement.
	Second.	Part	F %	G %	H %	I %	J %
		Desc.	Relation commerciale (intérêt porté par le CMO pour Sanofi).	Performance (rejets, audits, déviations, plaintes...).	Communication (OOS, délais...).	Réactivité aux CAPA et auto-évaluations.	Réactivité aux demandes (changement formules, packaging...).

Figure 28 : Détail des attributs constituant la scorecard

Ces évaluations permettent d'aboutir *in fine* à des scores spécifiques et global représentant la performance des CMOs.

De manière à partager ces évaluations de performance à tous les membres d'EM&S impliqués dans les décisions stratégiques, cette *scorecard* a été intégrée à EM-M.A.R.S. V2. Sur le plan technique, cela a demandé peu de développement puisque cette évaluation n'a pas vocation à être importée automatiquement dans l'outil. En effet, celle-ci est réalisée de manière annuelle. Il a été convenu que la donnée soit mise à jour chaque année par import d'un fichier Excel et affichage des scores, d'une part en regard des informations générales des CMOs, et d'autre part via un onglet spécifique agrégeant l'ensemble des évaluations de performance.

#### 4.3.3.3.3. Sanofi Manufacturing Unit (SMU)

Sur le volet de la performance, un autre outil interne fut intégré à EM-M.A.R.S. V2. Cet outil, intitulé « SMU », est un standard de mesure de la performance d'un site industriel. Ce projet, né consécutivement à la fixation des objectifs industriels 2020-2022 du groupe, visait à faire de Sanofi l'un des acteurs les plus performants du marché pharmaceutique (« *top decile* »). L'outil fut d'abord déployé pour les sites internes du groupe puis pour les CMOs.

Le SMU est basé sur un concept de modélisation des procédés et des coûts de production associés similaire au *benchmark* POBOS (*Pharma Operations Benchmarking of Solids*) développé par Mc Kinsey & Co. depuis 2004. Ce dernier, synthétisant les données de plus de 1000 sites de production pharmaceutique à travers le monde, permet l'objectivation des coûts de référence (*top decile*, Q1, moyenne...) pour la production de chaque type de produit pharmaceutique et selon la région du monde concernée.

Sanofi développa, sur cette base, son propre outil interne. En effet, POBOS intègre notamment des coûts de personnel (RH, Achats...) dont Sanofi souhaitait s'affranchir pour se concentrer uniquement sur le coût de fabrication du produit en lui-même (fabrication du produit fini et conditionnement). Pour ce faire, le SMU a été développé et celui-ci permet d'attribuer un coefficient de complexité à chaque référence produit, référence qui est calculée par l'analyse détaillée de chaque étape du procédé de fabrication de chacun des produits du groupe. Cet outil est très utile pour les arbitrages intra-groupe mais aussi en externe dans la sélection des CMOs. Il est un marqueur pertinent de la compétitivité d'un site industriel.

#### 4.3.3.3.4. Risk

Afin de se prémunir contre d'éventuelles ruptures d'approvisionnement par ses partenaires et dans un but de prévention de ces risques, EM&S a mis en place, en coordination avec le service des Achats, un « système de gestion des risques ». 5 risques majeurs ont été identifiés et sélectionnés pour être intégrés à EM-M.A.R.S. V2. A noter que le processus de gestion des risques n'est pas sous la responsabilité de l'équipe projet mais sous celle des équipes des Achats : le WS4 vient donc en soutien du service des Achats pour mettre à disposition des équipes d'EM&S ces informations stratégiques.

Le premier risque étudié est le risque **financier** (« *Financial Health* »). Ce facteur est défini tel que « le risque qu'un CMO cesse sa production en raison de difficultés financières l'empêchant de payer ses salariés et d'honorer ses traites auprès des banques, de ses fournisseurs ou de l'Etat ». Tous les CMOs avec lesquels EM&S contractualise (ou souhaite contractualiser ou renouveler son contrat) doivent être soumis à cette évaluation. Le service

des Achats utilise principalement les évaluations financières réalisées par ORBIS, une entreprise spécialisée dans l'analyse de la santé financière des entreprises.

Le second risque est l'**intégrité commerciale** (« *Business Integrity* »). Il s'agit de l'évaluation du niveau d'éthique et d'intégrité des CMOs (corruption, blanchiment...). L'étude de ce facteur vise essentiellement à protéger Sanofi en ne contractualisant pas avec des partenaires aux pratiques douteuses ou fallacieuses (et plus largement éviter un impact négatif sur son image ou des poursuites judiciaires). L'évaluation est réalisée en interne par le service des Achats et tous les partenaires avec lesquels EM&S contractualise (ou souhaite contractualiser ou renouveler son contrat) doivent être soumis à cette évaluation.

Le troisième risque comprend les facteurs **RSE** (Responsabilité Sociétale des Entreprises) et **DDV** (Devoir de Vigilance selon la loi n°2017-399 du 27 mars 2017 relative au devoir de vigilance des sociétés mères et des entreprises donneuses d'ordre). Il vise à s'assurer que les pratiques des CMOs ne soient pas en opposition avec les droits de l'Homme ou de l'environnement. Cette évaluation est réalisée à double titre : d'abord pour protéger Sanofi en ne contractualisant pas avec des partenaires aux pratiques illégales et immorales et mais également pour se conformer à la loi française, sus-citée, sur le Devoir de Vigilance. Le service des Achats s'appuie sur les évaluations réalisées par ECOVADIS, une plateforme d'évaluation des performances RSE et achats responsables. En cas de nécessité, des audits peuvent être diligentés pour compléter l'évaluation.

Le quatrième risque concerne la **cybersécurité**. Cette évaluation s'inscrit dans le cadre d'un programme interne dénommé « *VIRP – Vendor Information Risk Program* » et coordonné par les services des Achats et *Corporate Cybersecurity*. Celui-ci vise à évaluer et renforcer le niveau de sécurité informatique des partenaires avec lesquels les entités Sanofi échangent



des informations. En effet, il est admis que la sécurité du groupe passe également par la sécurité de ses partenaires. A titre d'illustration, plusieurs centaines d'incidents de ce type ont été recensés en 2020/2021, ce qui fait du risque cyber un risque prioritaire au niveau du groupe entier. De ce fait, les CMOs, partenaires avec lesquels de très nombreuses informations sensibles sont partagées, se doivent d'être évalués et accompagnés dans un renforcement de leurs outils. Cette évaluation est réalisée par CYBERVADIS, une plateforme spécialisée qui permet aux fournisseurs d'évaluer leur niveau de sécurité informatique sans pour autant partager d'informations confidentielles avec ses clients (dont Sanofi). Par ailleurs, la plateforme guide aussi le partenaire dans l'amélioration de sa défense informatique.

Le cinquième risque concerne la **Sécurité Produit** (« *Product Security* »). Ce dernier évalue les risques commerciaux et patients pouvant être causés en cas de pratiques insuffisamment sécuritaires sur le site de production ou dans les opérations de livraison des produits aux centres de distribution. Celles-ci peuvent être des vols de substances psychotropiques, des trafics de produits Sanofi, une remise sur le marché de produits non-conformes, des trafics d'articles de conditionnement contrefaits, le non-respect des conditions de stockage de produits thermosensibles, ou la manipulation violente de produits stériles (risque de micro-brisure du conditionnement primaire en verre et introduction de particules dans le produit)... L'objectif de cette évaluation est tout d'abord de garantir la qualité des produits (et corollairement la santé des patients) mais également de tester la réponse des sites partenaires de Sanofi aux exigences des procédures d'importation simplifiées sur les territoires états-unien (procédure *C-TPAT – Customs-Trade Partnership Against Terrorism*) et/ou européen (procédure *AEO – Authorized Economic Operator*).

#### 4.3.3.4. Implémentation des données « Risk »

Une fois la structuration du projet et la conception de la solution technique globale établies, un enjeu résidait dans la mise en fonction opérationnelle de l'outil. Cela fut particulièrement criant en ce qui concerne les données « Risk ». D'une manière opérationnelle, le processus suivit 4 étapes.

##### 4.3.3.4.1. Caractérisation des données

En premier lieu et compte-tenu de la diversité des données à implémenter dans l'outil, une étape de caractérisation de ces dernières fut nécessaire. Celle-ci permit d'identifier leurs formats, origines, propriétaires et disponibilité :

<b>Donnée</b>	<b>Origine</b>	<b>Propriétaire</b>	<b>Forme</b>	<b>Disponibilité</b>
<i>Financial Health</i>	ORBIS	Achats	Rapports PDF	A la demande
<i>Business Integrity</i>	Base interne	Achats	Fichier Excel	A la demande
<b>RSE</b>	ECOVADIS	Achats	Fichier Excel	A la demande
<b>Cybersécurité</b>	CYBERVADIS	Cybersécurité	Rapports PDF	A la demande
<b>Sécurité Produit</b>	Base interne	<i>Corporate Security</i>	Fichier Excel	A la demande

**Figure 29 : Résumé des caractéristiques des données Risk**

##### 4.3.3.4.2. Collecte des données

Une fois les données caractérisées, ces dernières durent être collectées. A ce titre, deux difficultés majeures furent identifiées :

- Tout d'abord, il apparut que les données à implémenter étaient détenues et gérées par une multiplicité d'acteurs. En effet, le processus de gestion des risques est sous la responsabilité de l'équipe des Achats et les évaluations relatives furent confiées à différents experts métiers (cf. propriétaires ci-dessus). Cela constitua évidemment un

obstacle supplémentaire et des lenteurs dans le processus, dans la mesure où les priorités et les méthodes de travail de chacun divergeaient.

- Ensuite, il s'avéra que les données, à l'heure du lancement du projet, n'étaient pas disponibles en intégralité. En effet, certaines nécessitaient préalablement un engagement du CMO à suivre un programme d'évaluation et de mise en conformité (ex : CYBERVADIS pour la cybersécurité, ECOVADIS pour la RSE). Ces travaux nécessitèrent alors un ajustement de la relation contractuelle (responsabilités à définir) et commerciale (coûts à supporter et répartir) entre Sanofi et ses CMOs. Aussi, certaines évaluations étaient en phase de déploiement, ce qui impliqua d'emblée que les données ne seraient pas disponibles pour la mise en service d'EM-M.A.R.S. V2.

Une fois le diagnostic posé, le processus de récupération des données put être établi :

- Pour les évaluations *Business Integrity*, *Financial Health*, RSE et *Product Security*, l'équipe projet EM&S chargée des risques réalise des requêtes régulières auprès des propriétaires de données pour transmission des jeux de données actualisés,
- L'évaluation Cybersécurité fait l'objet d'un niveau de complexité supérieur :

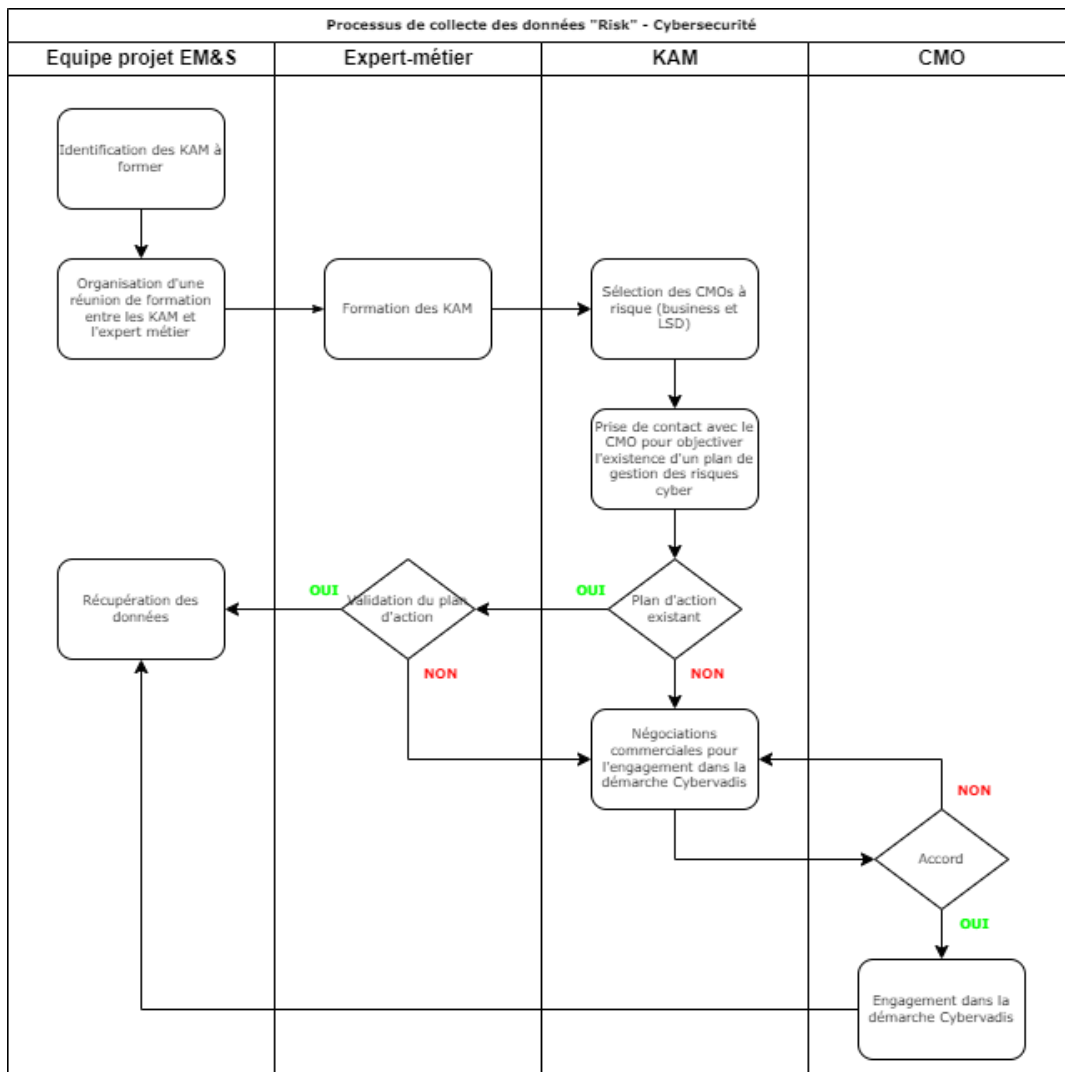


Figure 30 : Processus de collecte des évaluations de Cybersécurité

#### 4.3.3.4.3. Mise en forme des données

Le téléchargement des données dans IBM Cognos TM1® se fait par le biais de téléchargements de fichiers structurés. Au niveau méthodologique, l'étape de mise en forme des données s'est avérée extrêmement chronophage. En effet, l'état des fichiers source ne permettait pas un remplissage automatisé et rapide des fichiers d'import. Deux principales raisons à cela ont été mises en évidence :

- La première était évidente : les rapports d'évaluation financière fournis par ORBIS sont au format PDF et nécessitent inévitablement une intervention humaine pour la

saisie des données de chaque CMO. De surcroît, le cahier des charges pour la saisie et l’affichage des données dans IBM Cognos TM1® requéraient qu’un certain nombre de calculs soient réalisés avant inscription sur le fichier d’import (il ne s’agit pas d’un simple recopiage des données financières mais d’une interprétation de ces dernières),

- La seconde était informatique : vu l’état et la mise en forme des fichiers, il n’était pas possible de construire aisément des macros sur Microsoft Excel® ou de réaliser le croisement des bases de données en langage SQL (*Structured Query Language*) dans la mesure où les fichiers source et cible ne comportaient pas de clé commune (absence de couple clé primaire – clé étrangère évident). En effet, les fichiers source sont « vivants » et complétés au fur et à mesure par les équipes Achats et celles-ci ne disposaient pas d’une procédure permettant une inscription uniforme des données dans leurs bases de données.

#### 4.3.3.5. Atteinte des objectifs

Le projet EM-M.A.R.S. V2 fut conduit sur 7 mois. Le bilan est très positif, bien que certains éléments nécessitent du travail après la réunion de clôture :

Étapes	API	Scorecard	Risk	SMU
Définition des objectifs	Terminé	Terminé	Terminé	Terminé
Validation des objectifs	Terminé	Terminé	Terminé	Terminé
Développement	Terminé	Terminé	Terminé	Terminé
Migration des données	Terminé	Terminé	En cours	Terminé
Tests	Terminé	Terminé	Terminé	Terminé
Formation	Terminé	En cours	Terminé	Prématuré
Lancement	Terminé	Terminé	Terminé	Prématuré

Figure 31 : Synthèse de l'atteinte des différents objectifs d'EM-M.A.R.S. V2

Tel qu'explicité ci-dessus, de nombreuses étapes demeurent latentes à la clôture.

En effet, un des freins majeurs réside dans le fait que la mise en pratique de l'outil nécessite, soit la coopération des CMOs, soit l'action de services tiers au sein de Sanofi.

#### 4.3.3.5.1. Collaboration des CMOs

Un des facteurs limitant de toute initiative d'évaluation des risques est l'implication des parties prenantes. Dans le cas d'EM-M.A.R.S., les analyses de risques et évaluations requièrent la participation active des CMOs. Pour rappel, dans le cas de Sanofi, ces derniers sont au nombre de 200 environ. Ainsi, leur engagement est un travail de longue haleine : il est nécessaire aux équipes d'EM&S d'engager des discussions avec chacun d'eux pour expliquer le projet et le besoin d'investissement de leur part. De plus, chaque CMO doit ensuite réaliser des consultations et arbitrages internes avant de prendre la moindre décision. L'ensemble de ce processus est extrêmement chronophage. En conséquence, il n'est nullement inquiétant, à ce jour, d'observer une atteinte partielle des objectifs du projet. Les équipes d'EM&S sont pleinement conscientes des contraintes afférentes au recours à la sous-traitance. Cela est d'ailleurs une illustration pertinente des désavantages d'une production externalisée. Contrairement à la production réalisée par le groupe et suivant inévitablement la stratégie interne, les sous-traitants répondent quant à eux à leurs propres lignes de conduite et toute demande d'ajustement requiert un travail de négociation.

#### 4.3.3.5.2. Collaboration des services tiers

Comme expliqué au paragraphe 4.3.3.4., aucune donnée « *Risk* » n'est la propriété de l'équipe projet EM-M.A.R.S. V2. En conséquence, afin de permettre la migration des

données sur l'outil, il est nécessaire d'acquiescer la coopération des services propriétaires. Bien que la mise en place de l'outil fasse partie de la stratégie d'EM&S afin de se conformer à la stratégie « *Play to Win* » du groupe et d'améliorer son efficacité, les services tiers ne sont pas forcément enclins à s'engager dans le projet et n'y voient également pas toujours l'intérêt. Un fort effort de persuasion et de patience sont alors nécessaires afin d'obtenir accès à la donnée (de surcroît non mise en forme de manière adéquate pour la migration comme explicité au paragraphe 4.3.3.4.3.). En outre, une fois la donnée obtenue, celle-ci est statique (état au jour de partage) et non dynamique. Un enjeu considérable réside alors aussi dans la coopération des services tiers jusqu'à la mise en place d'une solution technique permettant la transmission instantanée (ou à minima régulière) des données.

#### 4.4. Perspectives

##### 4.4.1. EM-M.A.R.S. V3

La stratégie « *Play to Win* » (évoquée au paragraphe 4.2.1.1.) vise à accroître l'efficacité globale du groupe. Un des axes de travail est alors de favoriser la convergence des pratiques entre toutes les entités du groupe.

Le projet EM-M.A.R.S., à sa conception (V1 et V2), ne concernait que les données des activités *General Medicines (GenMed)* et CHC. Début 2023, les entités *Specialty Care* et Vaccins ont également été appelées à intégrer le projet. Cela signe l'avènement de la version 3 du projet : EM-M.A.R.S. V3.

Il s'agit d'une phase qui s'inscrira sur le long terme. En effet, celle-ci nécessitera d'abord une claire évaluation des besoins, des données à intégrer ainsi que de leur gouvernance. Il sera

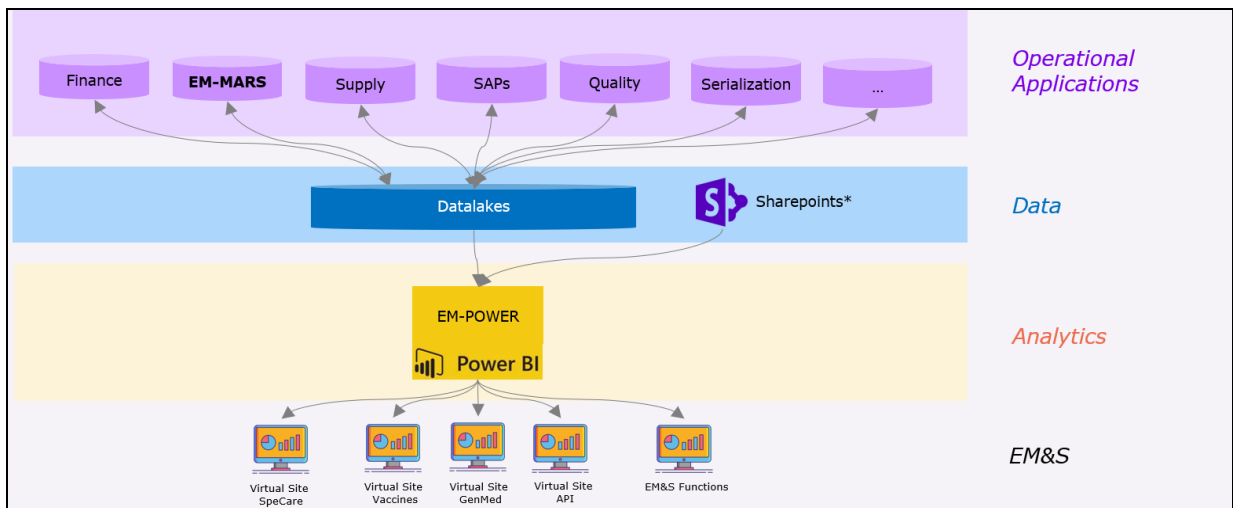
ensuite étudié la faisabilité du projet et notamment la difficulté technique à intégrer lesdites données (implémentation simple ou nécessitant d'importants développements ?).

#### 4.4.2. EM-POWER

A l'issue du lancement d'EM-M.A.R.S. V2, l'équipe projet a organisé une consultation des utilisateurs afin d'évaluer leur satisfaction ainsi que les axes d'amélioration. Il apparut alors la nécessité d'améliorer la visualisation des données. Pour l'heure, l'outil permet la collecte de données fiables et actualisées mais n'est pas très agile et l'expérience utilisateur est médiocre pour un personnel non familier des logiciels de gestion financière (type IBM Cognos TM1®). Un enjeu majeur réside donc dans l'amélioration de la visibilité des données. Par ailleurs, cette réflexion mit en évidence une opportunité de création d'un outil général pour tous les services d'EM&S. La combinaison de ces deux impératifs permit la naissance du projet EM-POWER.

A l'aide de Microsoft Power BI®, EM-POWER doit permettre de relier l'ensemble des applications opérationnelles d'EM&S (*supply chain*, qualité, finance, sérialisation, EM-M.A.R.S...) et créer un « espace de gestion industrielle » commun à tous les collaborateurs d'EM&S.





**Figure 32 : Visualisation de l'environnement d'EM-POWER [Interne]**

En outre, l'outil permettra de réaliser des analyses automatisées (graphiques, calculs...) et exportables facilement sur d'autres supports (PDF, Microsoft Powerpoint®...). Ces analyses et données devront à terme être consultables sur n'importe quel appareil, dont un téléphone portable. Cela représente un enjeu majeur pour permettre à la direction d'EM&S d'avoir une vision précise, juste et instantanée de la situation des activités gérées.

A titre d'illustration, sont présentés ci-après quelques tableaux et projets de visualisation d'EM-POWER :

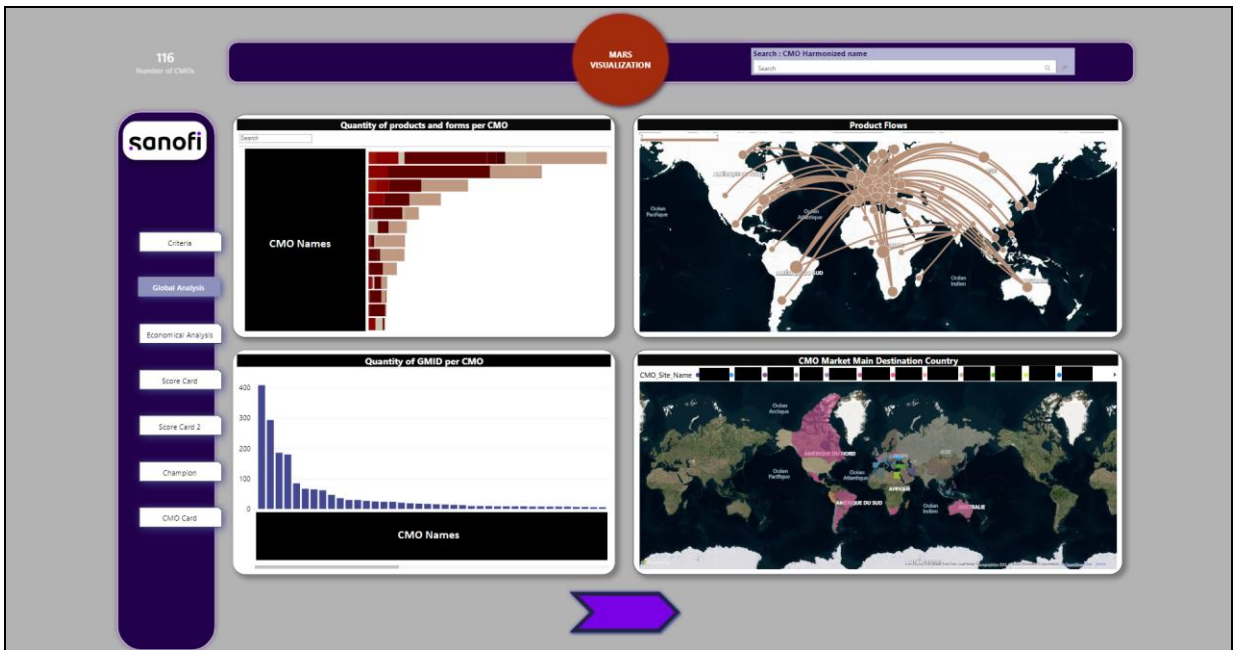


Figure 33 : Tableau de bord présentant les informations génériques des principaux CMOs gérés par EM&S

[Interne]

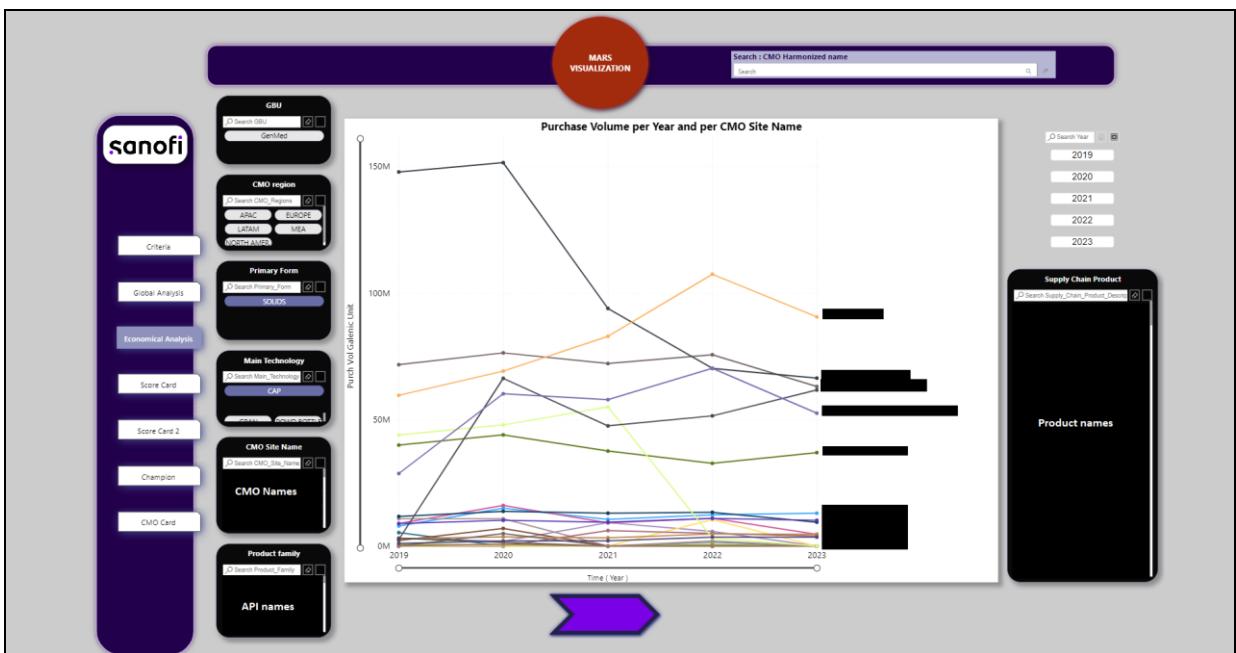


Figure 34 : Affichage dynamique des volumes de production sous-traités à certains CMOs sélectionnés

[Interne]

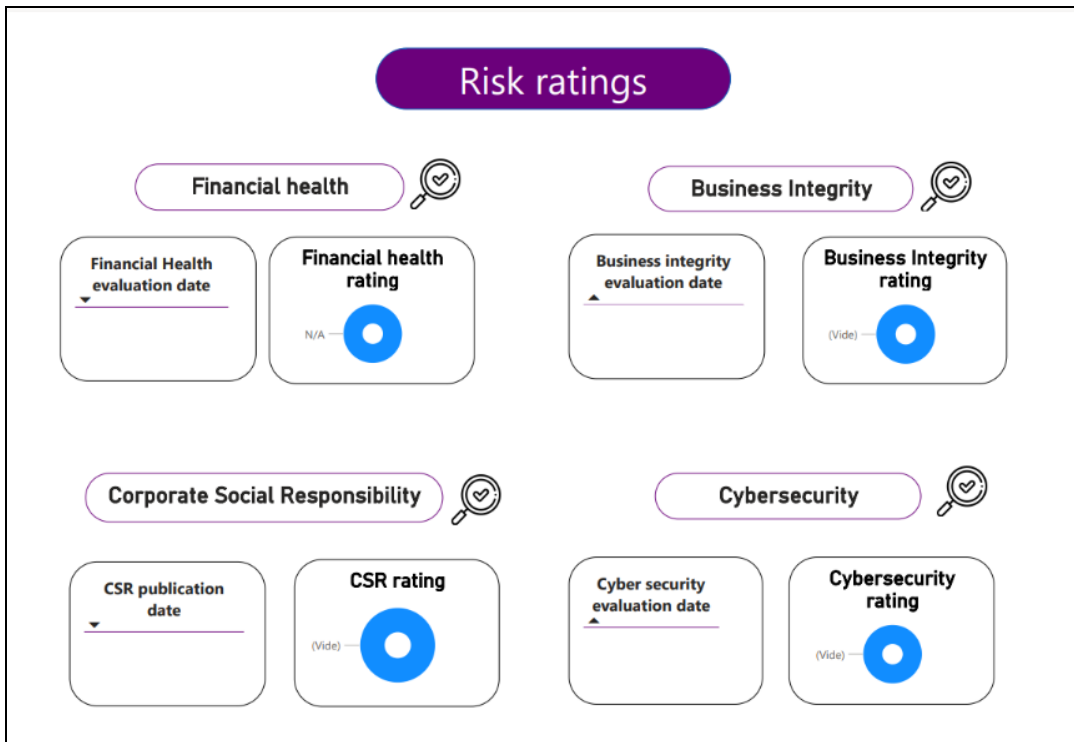


Figure 35 : Projet d'affichage synthétique des scores de risques d'un CMO donné [Interne]

## 5. Discussion

Les laboratoires pharmaceutiques comme Sanofi commercialisent des milliers de produits à travers le monde et doivent assurer, non seulement leurs qualité et sécurité, mais également leur approvisionnement. Pour certains d'entre-deux et particulièrement les Médicaments à Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM), la question de l'approvisionnement représente un fort enjeu puisque des manquements aux engagements pris devant les autorités de santé, au regard des stocks disponibles, peuvent entraîner de lourdes conséquences, tant financières que judiciaires. En outre, le monde pharmaceutique, au gré des évolutions et contraintes, s'est globalisé : la *supply chain* des produits commercialisés est souvent morcelée avec des composants fabriqués aux quatre coins du globe. Face notamment à l'expiration des brevets des blockbusters et à la spécialisation du secteur au gré des innovations, l'industrie pharmaceutique a, dans les dernières années, massivement accentué son recours à la sous-traitance pour la production de ses produits. Cela a évidemment renforcé le phénomène d'éclatement de la *supply chain*. De surcroît, le recours à des tiers impose la prise en compte et l'évaluation de risques supplémentaires.

Face à l'objectivation de ces risques additionnels, les laboratoires pharmaceutiques ont dû mettre en place des stratégies de gestion des risques spécifiques. Le recours à la sous-traitance, engendrant une multiplication du nombre d'acteurs impliqués dans la fabrication d'un produit, a mis en lumière la nécessité de disposer d'une vision complète des chaînes d'approvisionnement afin de gérer les risques associés. Dès lors, les entreprises ont dû faire face à une difficulté liée à leur histoire : les grands laboratoires pharmaceutiques ont évolué au gré de fusions-acquisitions et doivent alors composer avec de multiples systèmes informatisés stockant leurs données. Cependant, ces systèmes n'ont, bien souvent, pas été

conçus pour communiquer entre eux et permettre un partage efficace des informations (organisation en silos). Face à ce constat, les laboratoires pharmaceutiques comme Sanofi doivent trouver des moyens d'agrèger et de consolider ces informations dispersées. Les outils digitaux, tels que le système de gestion de la performance et des risques EM-M.A.R.S., représente des pistes intéressantes. En effet, par leur capacité à colliger des données provenant de multiples sources, ils permettent de constituer, en un seul système, une base de données consolidée. De plus, ces outils digitaux peuvent être associés à des logiciels de visualisation de données (ex : Microsoft Power BI®) permettant la création de rapports automatisés, chiffrés et graphiques, pour une exploitation efficace, adaptée et pertinente de la base de données.

De manière à répondre aux besoins liés à la gestion des risques, ces outils digitaux doivent permettre de faire la liaison entre tous les éléments de la chaîne d'approvisionnement d'un médicament : produit lui-même, sous-traitant réalisant sa fabrication, composants (ex : principe(s) actif(s), excipients, articles de conditionnement), fabricants desdits composants, revendeur le cas échéant... A ces derniers, des évaluations de risque peuvent être reliées ainsi que le suivi des éventuelles CAPA. Ces informations, afin de réaliser une analyse complète des risques, doivent être les plus précises possibles (ex : localisation par coordonnées GPS préférable à une simple adresse postale). A ce jour, l'outil EM-M.A.R.S. assure la liaison entre le produit (SKU/GMID) et son CMO. Dans le futur, les autres types de liaisons devront être développées.

Comme nous le voyons, ce type d'outil digital révolutionne indéniablement la gestion des risques liés à la sous-traitance. Toutefois, il est important de souligner que sa fiabilité dépend de la qualité des données qu'il collige (*data integrity*). Si ces dernières ne font pas

l'objet d'une révision régulière (mise à jour, correction des anomalies...), alors l'outil s'avère inutile. Par conséquent, il est fondamental de veiller à la mise en place des règles de gouvernance des données et des processus parallèles. A ce titre, il est recommandé de s'appuyer sur l'élan généré par la mise en place du nouvel outil pour créer une opportunité de mise à jour de ces règles et processus.

Aussi, nous relevons qu'une vigilance accrue doit être portée lors de la définition du cahier des charges. En effet, de ce dernier dépend le choix des KPIs mis à disposition des utilisateurs et le portefeuille d'indicateurs disponible conditionne l'usage qu'il sera fait de l'outil. Ils doivent dès lors être :

- Adaptés : doivent correspondre au besoin de l'utilisateur. Une grande variété de collaborateurs sont impliqués dans la gestion des risques liés à la sous-traitance (spécialistes, commerciaux, responsables de zones géographiques, directeur...) et leurs besoins sont évidemment différents.
- Consensuels : certains indicateurs résultent de la combinaison de plusieurs données. Dans ce cas, la pondération des éléments doit refléter la réalité objective de la situation (autrement le KPI est biaisé et non utilisable).

Par ailleurs, et compte-tenu des difficultés historiques évoquées ci-dessus, ce type d'outil doit être développé de manière flexible en permettant la liaison à d'autres systèmes. C'est en effet, par exemple, cette capacité qui permet aujourd'hui à EM-M.A.R.S. d'évoluer en intégrant les données *Specialty Care* et *Vaccines* (EM-M.A.R.S. V3), pourtant construites sur des modèles différents que ceux initialement intégrés (*General Medicines*) et d'être relié aux autres systèmes informatisés du groupe par l'intermédiaire d'un *datalake* (EM-POWER).

Enfin, il est à noter que la construction, grâce aux nouveaux outils digitaux, de telles bases de données consolidées ouvre des perspectives d'avenir en gestion des risques. En effet, pour rappel, un des objectifs principaux est d'anticiper les menaces de manière à mettre en place des plans de mitigation. En ce sens, des outils d'intelligence artificielle pourraient éventuellement être pertinents à associer à ce type de base de données afin de réaliser des analyses statistiques et prédictives et de mettre en évidence des vulnérabilités non explorées.

## 6. Conclusion

Les outils digitaux, supports des processus de gestion des risques, sont devenus indispensables dans les entreprises pharmaceutiques ayant recours à la sous-traitance. En effet, ces dernières doivent traiter, dans un contexte de *supply chain* globalisée, des milliers de SKU (références uniques de produit) pour lesquelles elles doivent construire une politique de gestion des risques efficace, tant de manière proactive (anticipation des risques et mise en place de plans de mitigation) que réactive (suite à la survenue d'une externalité négative).

La mise en place de ces outils est toutefois confrontée à une difficulté de taille : la construction d'une base de données consolidée, pertinente et agile, permettant d'analyser l'intégralité de la chaîne de valeur des médicaments sous-traités. Or, les entreprises traditionnelles doivent composer avec une multitude de systèmes informatisés développés au cours du temps et dont les structures n'ont pas été conçues de manière à partager leurs informations. Néanmoins, il est évident qu'une vision exhaustive des processus est requise pour la prise de décision et que la compilation des multiples sources de données est nécessaire. Les outils digitaux de gestion des risques, en constituant ainsi une base de données consolidée et associés à des programmes de visualisation des données, permettent ainsi un gain de temps considérable dans l'analyse des situations et une prise de décision davantage efficiente.

Nous relevons cependant que la réussite de ces outils est conditionnée à la mise en place d'une gouvernance des données efficace afin que ces dernières soient, en tout temps, fiables et exploitables.



**THÈSE SOUTENUE PAR :** Matthieu JOSEPH

**TITRE :**

Apport des outils digitaux dans l'optimisation de la gestion des risques liés au recours à la sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique

**CONCLUSION :**

Les outils digitaux, supports des processus de gestion des risques, sont devenus indispensables dans les entreprises pharmaceutiques ayant recours à la sous-traitance. En effet, ces dernières doivent traiter, dans un contexte de supply chain globalisée, des milliers de SKU (références uniques de produit) pour lesquelles elles doivent construire une politique de gestion des risques efficace, tant de manière proactive (anticipation des risques et mise en place de plans de mitigation) que réactive (suite à la survenue d'une externalité négative).

La mise en place de ces outils est toutefois confrontée à une difficulté de taille : la construction d'une base de données consolidée, pertinente et agile, permettant d'analyser l'intégralité de la chaîne de valeur des médicaments sous-traités. Or, les entreprises traditionnelles doivent composer avec une multitude de systèmes informatisés développés au cours du temps et dont les structures n'ont pas été conçues de manière à partager leurs informations. Néanmoins, il est évident qu'une vision exhaustive des processus est requise pour la prise de décision et que la compilation des multiples sources de données est nécessaire. Les outils digitaux de gestion des risques, en constituant ainsi une base de données consolidée et associés à des programmes de visualisation des données, permettent ainsi un gain de temps considérable dans l'analyse des situations et une prise de décision davantage efficiente.

Nous relevons cependant que la réussite de ces outils est conditionnée à la mise en place d'une gouvernance des données efficace afin que ces dernières soient, en tout temps, fiables et exploitables.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 30/10/23

**LE DOYEN DE LA  
FACULTÉ DE PHARMACIE**

Pr Michel SÈVE

  
Pour la Présidente  
et par délégation  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SEVE

**LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE**

  
Ing. Roberto GARDELLIN

**LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE**

  
Dr Luc CHOISNARD

## Références bibliographiques

[1] Leem. Bilan économique Edition 2022. Paris, France : Leem ; 2022. 124p.

[2] Ribonnet B. Analyse des stratégies de F&A et de leur impact sur la performance financière et l'innovation : étude de cas des Big Pharma entre 2004 et 2013 [Mémoire]. Louvain, Belgique : Louvain School of Management, Université catholique de Louvain ; 2015.

[3] : Alcimed. Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers de principes actifs et de médicaments. Paris, France : Pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques (Pipame) ; 2017. 203p.

[4] Vidal. Les différentes formes de médicaments [En ligne]. 2021 [cité le 30 juin 2023]. Disponible : <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html>.

[5] Briau-Geneste J.-L. CDMO investments trends in 2023. Pharma Network Magazine. Mai 2023;57:32-49.

[6] : Ordre national des pharmaciens. La mise en œuvre de la responsabilité du pharmacien. Les Cahiers de l'Ordre national des Pharmaciens. 2017;11:3-5.

[7] : Leem. Tensions et ruptures d'approvisionnement, les propositions des entreprises du médicament pour préserver l'accès des Français aux médicaments [Dossier de presse]. Paris, France : Leem ; mai 2023.

[8] ANSM. Rapport d'activité 2021. Paris, France : ANSM ; 2022. 184p.

- [9] ANSM. Annexe 3 des lignes directrices relatives à la détermination des sanctions financières : critères de pondération applicables aux manquements à la réglementation des ruptures de stock de médicaments. Paris, France : ANSM ; Août 2022. 4p. Disponible : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/08/08/20220808-annexe-3-des-lignes-directrices-relatives-a-la-determination-des-sanctions-financieres.pdf>.
- [10] European Medicines Agency (EMA). ICH guideline Q9 on quality risk management. Londres, Royaume-Uni : EMA ; Septembre 2015. 20p. Disponible : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-3.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf).
- [11] Wikimedia Commons. Disponible : <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Qualite-diagramme-causes-effets-ishikawa.png> [consulté le 24 août 2023].
- [12] Kélada J. L'AMDEC [Cours]. Montréal, Canada : Ecole des Hautes Etudes Commerciales ; 1998. Disponible : <http://neumann.hec.ca/sites/cours/6-510-96/AMDEC.pdf>.
- [13] DatabaseTown. Relational Database vs Flat File (Differences & Similarities) [En ligne]. 2023 [cité le 28 juillet 2023]. Disponible : <https://databasetown.com/relational-database-vs-flat-file-differences-similarities/>.
- [14] McAfee A., Brynjolfsson E.. Big Data : The Management Revolution. Harvard Business Review. 2012. Disponible : <https://hbr.org/2012/10/big-data-the-management-revolution>.
- [15] World Economic Forum. How much data is generated each day? [En ligne]. 17 avril 2019 [consulté le 27 août 2023]. Disponible : <https://www.weforum.org/agenda/2019/04/how-much-data-is-generated-each-day-cf4bddf29f/>.

[16] Cointot J.-C., Eychenne Y. La révolution big data. Paris, France : Dunod, 2014. 236p.

[17] Arthur C. Thailand's devastating floods are hitting PC hard drive supplies, warn analysts

[En ligne]. The Guardian ; 25 octobre 2011 [cite le 25 juillet 2023]. Disponible :

<https://www.theguardian.com/technology/2011/oct/25/thailand-floods-hard-drive-shortage>.

[18] Wikimedia Commons. Disponible :

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cycle\\_en\\_V\\_g%C3%A9n%C3%A9ral.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cycle_en_V_g%C3%A9n%C3%A9ral.png) [consulté

le 14 juillet 2023].



## **Serment de Galien**



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.

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

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

**APPORT DES OUTILS DIGITAUX DANS L'OPTIMISATION DE LA GESTION DES  
RISQUES LIÉS AU RECOURS À LA SOUS-TRAITANCE DANS L'INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE**

**RÉSUMÉ :**

Le recours à la sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique, dû notamment à l'expiration des brevets des blockbusters et à la spécialisation du marché au gré des innovations, explose depuis une dizaine d'années. Cette stratégie, bien que favorable sur de nombreux aspects, entraîne également l'émergence de nouveaux risques que les industriels doivent gérer. Cette thèse étudiera, sur la base d'un exemple de stratégie déployée par Sanofi, comment les outils digitaux peuvent aider les laboratoires pharmaceutiques à mettre en place une gestion davantage efficiente de ces risques. Elle montrera notamment que les outils digitaux apportent une solution à l'un des enjeux majeurs que représente l'agrégation des multiples bases de données disponibles et que les programmes de visualisation des données associables permettent un gain de temps considérable dans l'analyse des situations et une prise de décision davantage efficiente.

**ABSTRACT :**

The use of subcontractors in the pharmaceutical industry has exploded over the last ten years, due in particular to the expiry of blockbuster patents and the specialisation of the market in line with innovations. This strategy, whilst beneficial in many respects, has also led to the rise of new risks that companies need to manage. Using Sanofi's strategy as an example, this thesis will look at how digital tools can help pharmaceutical companies to manage these risks more efficiently. In particular, it will demonstrate that digital tools can help aggregating the numerous data available (one of the major challenges) and that associated data visualisation softwares save a considerable amount of time when analysing situations and enable more efficient decision-making.

**MOTS CLÉS :** Risques, sous-traitance, industrie, pharmacie, digital, donnée

**SPÉCIALITÉ :** Industrie